2.6. Ionizující záření v lékařství

S ionizujícím zářením se v medicíně setkáváme v několika souvislostech. Především umožňuje realizaci významných diagnostických (především zobrazovacích) metod a představuje jeden z hlavních a relativně účinných prostředků léčby zhoubných nádorů. Vedle toho je jedním z důležitých fyzikálních vlivů, jimiž působí na člověka jeho životní prostředí. Nelze pominout ani skutečnost, že je využíváno v biomedicínském výzkumu jako důležitý nástroj pro studium živé hmoty. Všechny tyto souvislosti nás utvrzují v tom, že znalosti problematiky ionizujícího záření patří k jádru toho, co by měli dobře zvládat studenti biomedicínských specializací, tedy nejen medicíny jako takové. Velmi široce budeme v dalším výkladu navazovat na podstatné části kapitoly 1.1, se zvláštním ohledem na kapitolu 1.1.4. „Ionizující záření a jeho interakce s látkou“.

2.6.1. Biologické účinky ionizujícího záření

Biologické účinky ionizujícího záření jsou důležitým rizikovým faktorem diagnostických metod pracujících s tímto zářením a základem pro vysvětlení a pochopení radioterapie. Zdravotnický pracovník by měl být schopen též vyhodnotit rizika, která souvisí s přirozenou i umělou radioaktivitou v našem životním prostředí. Musí být teoreticky připraven i na možnost jakéhokoliv zneužití jaderných technologií či velké jaderné havárie.

Biologické působení ionizujícího záření se odvíjí od účinků tohoto záření na molekulární úrovni. Jeho působení na biologicky významné molekuly, zejména DNA, je esencí prakticky všech biologických efektů tohoto záření. Čtenář této kapitoly by si měl uvědomit, že jde o problematiku neobyčejně složitou, která může být experimentálně zkoumána jen na modelech dosti vzdálených našemu organismu. Klinické experimenty na lidech jsou prakticky vyloučeny, musíme si vystačit s náhodnými pozorováními, se studiem vedlejších účinků radioterapie nebo epidemiologickými studiemi, které se snaží vyhodnotit účinky malých dávek ionizujícího záření na velkých populačních vzorcích.

2.6.1.1. Vybrané poznatky radiochemie

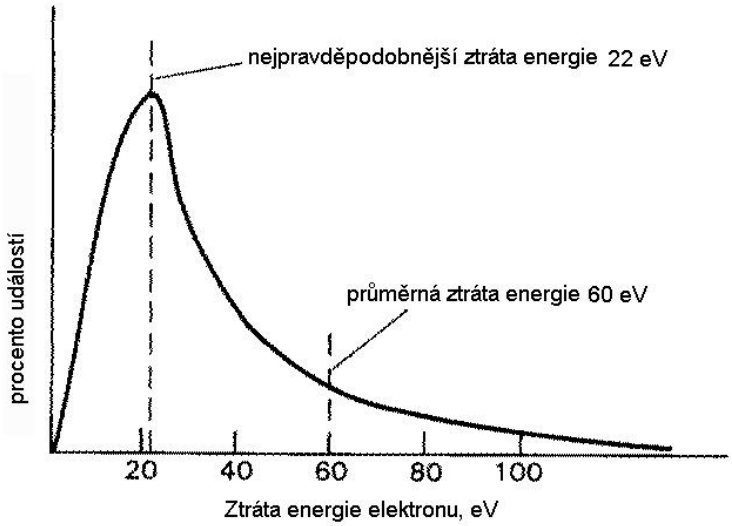
Již z řady jevů popsaných v kap. 1.1.4. je jasné, že většina energie působícího primárního i rozptýleného, tj. sekundárního záření je nesena elektrony, které předávají svou energii prostředí. Platí to i pro záření rentgenové a gama, s nímž se setkáváme nejčastěji. Vysokoenergetické elektrony totiž vznikají např. při fotoelektrickém jevu nebo při Comptonově rozptylu. Interakce těchto elektronů s molekulami prostředí vede k jejich chemickým změnám.

Pro nás podstatným prostředím je **voda.** Tzv. první ionizační potenciál vody je 12,6 eV. Toto množství energie postačuje pro „utržení“ elektronu z molekuly vody. Pro srovnání, elektrony o energii 20 000 eV ztrácejí při interakci s vodou s největší pravděpodobností kvantum energie 22 eV (průměrná velikost ztráty je ovšem 60 eV - viz obr. 2.6.1.1a). Některé tyto elektrony však přicházejí o svou energii postupně, vyrážením dalších, tj. terciárních elektronů, které mají energii od jednotek do tisíců eV. Teprve tyto elektrony skutečně ve velké míře ionizují molekuly vody.

Výsledkem předání energie elektronu molekule vody může být **ionizace**, ale též **jen excitace.** Ve obou těchto případech je důsledkem **nestabilita** molekul vody, která může vést ke **změnám jejich struktury** (tvorba iontů, radikálů) a následným **mezimolekulovým interakcím**.

Jednotlivé nejmenší skupiny ionizačních událostí vyvolané terciárními elektrony ve vodě, jsou od sebe vzdáleny průměrně 400 nm při vlastní velikosti skupiny kolem 1 nm. Vodíkový

radikál je ale schopen ve vodě difundovat jen do vzdálenosti průměrně 180 nm, dokud nezanikne. Proto je interakce (rekombinace) volných radikálů vytvářených v *různých* místech ionizačních událostí prakticky nemožná.



Obr 2.6.1.1a. Ztráty energie elektronů (20 keV) při ionizačních událostech.

Primární produkty radiolýzy vody, které se objevují po interakci s částicí záření v čase od 10^{-16} do 10^{-12} s:

- Excitovaná molekula vody H_2O^*
- Radikály $H\cdot$ a $OH\cdot$ (důsledek disociace excitované molekuly)
- H_20^+ a e^- (důsledek přímé ionizace nárazem)

Okamžitě navazují tyto chemické reakce:

- $H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH\cdot$
- $e^- + H_2O \rightarrow H_2O^-$
- $e^- + H^+ \rightarrow H\cdot$
- $e^- + H_20 \rightarrow e^-_{aq}$ (solvatovaný či hydratovaný elektron, doba života asi 0,2 ms)
- $H_2O^- \rightarrow H\cdot + OH^-$

Produkty radiolýzy vody tedy jsou: $H\cdot$, $OH\cdot$, e^-_{aq}, H^+, OH^-. Ionty H^+ a OH^- však nemají z hlediska působení na živou hmotu valný význam, protože jsou ve vodě všudypřítomné. Část volných radikálů i iontů rekombinuje (vznikají původní molekuly). Následují i další chemické reakce, takže souhrnná rovnice radiolýzy vody vypadá takto:

$$H_2O \text{ (ozářená)} \rightarrow H\cdot, e^-_{aq}, OH\cdot, H_30^+, H_2, OH^-, HO_2\cdot, O_2, O_2^-, HO_2^-, H_2O_2$$

Všechny takto vznikající chemické entity mají určitý **chemický výtěžek** G, který je definovaný jako počet molekul vytvořených nebo rozpadlých v důsledku předání 100 eV energie sekundárního elektronu. Pro lepší představu uvádíme vybrané hodnoty G zjištěné ve vodě při neutrálním pH: $H\cdot$ – 0,6, e^-_{aq} – 2,6, $OH\cdot$ – 2,6, H_2 – 0,45, H_2O_2 – 0,75.

Jsou-li místo molekul vody zasahovány přímo biologicky významné molekuly, zejména DNA, hovoříme o **přímém účinku**.

Na základě úvah o pravděpodobnosti zásahů terčových molekul, je počet nepoškozených molekul *E* po působení dávky *D* dán výrazem:

$$E = E_0.e^{-kD},$$

kde E_0 je původní počet molekul a k je tzv. **inaktivační konstanta** s jednotkou Gy^{-1}, jejíž převrácená hodnota udává dávku ($D = 1/k$), která sníží počet nepoškozených molekul faktorem $1/e$, tj. na 37% původní hodnoty (zdůvodnění: jestliže je $D = 1/k$, pak musí platit, že $E = E_0.e^{-1}$ čili $E = E_0/e$). Tato dávka se označuje též D_0 nebo D_{37}. Tyto úvahy platí, pokud biomolekulu inaktivuje již jediný zásah.

Nepřímý účinek je poškození terčové biomolekuly zprostředkované radikálovými produkty radiolýzy vody. Rychlost tohoto procesu je řízena (určena) difuzí radikálů k biomolekulám. Bylo prokázáno, že rozhodující význam má pro poškození biomolekul **radikál OH·**.

To, že nastala interakce s biomolekulou (mechanismem přímého či nepřímého účinku), ještě neznamená, že muselo dojít k jejímu poškození – existují tři způsoby obnovy stavu molekul před ozářením: rekombinace, restituce a (enzymatická) oprava.

Rekombinace může nastat vlastně jen velmi krátce po interakční události – s ohledem na rychlost difuze je tento čas kratší než 10^{-11} s. Rekombinace je prostým znovuspojením iontového nebo radikálového páru.

Restituce je chemická (neenzymová) obnova původní molekuly. Dochází k ní v časech kratších než je 1 ms. Příkladem takového procesu je reakce radikálu neseného molekulou DNA s molekulou obsahující sulfhydrylovou skupinu:

$DNA\cdot + RSH \rightarrow RS\cdot + DNA$ (s obnoveným H)

Opravy - jsou enzymatické a vyžadují podstatně delší čas.

Hlavní terčovou biomolekulou je DNA, ať se jedná o účinek přímý nebo nepřímý. Ostatní biogenní makromolekuly (bílkoviny, RNA) mohou být poměrně snadno nahrazeny. Důkazem je korelace existence dvouvláknových zlomů DNA (viz dále) se ztrátou biologické aktivity. Buňky neschopné oprav DNA nebo s chemicky zablokovanými opravami DNA jsou mnohem citlivější na působení ionizujícího záření.

Není jisté, které z následujících radikálových reakcí jsou nejdůležitější pro nepřímé poškození DNA, ale uplatňují se zřejmě všechny.

1. Vytržení vodíkového atomu

$$R\text{-}H + H\cdot \rightarrow R\cdot + H_2$$
$$R\text{-}H + OH\cdot \rightarrow R\cdot + H_2O$$

2. Disociační reakce

$$R\text{-}NH_3^+ + e^-_{aq} \rightarrow R\cdot + NH_3$$
$$R\text{-}NH_2 + H\cdot \rightarrow R\cdot + NH_3$$

3. Adiční reakce

$$R\text{-}CH{=}CH\text{-}R + OH\cdot \rightarrow R\text{-}CHOH\text{-}CH\cdot\text{-}R$$

4. Fixace poškození (radikálu biomolekuly) vazbou kyslíku

$$R\cdot + O_2 \rightarrow R\cdot\text{-peroxid}$$

Peroxidový radikál je dosti stabilní, nepodléhá restituci, ale není to ještě finální chemický produkt.

Konkrétně u DNA nastávají interakce s $OH\cdot$, $H\cdot$ a e^-_{aq}, přičemž nejdůležitější je interakce s **hydroxylem**: Funkční skupiny na bázích a cukrech mohou být změněny a chybný nukleotid se pak může špatně párovat. Poškození bází může být tak silné, že dochází k jejich ztrátám, vznikají místa bez purinů nebo pirimidinů. Přesun radikálu (přesněji nesdíleného elektronu) z báze na cukr-fosfátovou páteř může vést ke ztrátě báze. Vznikají i jednovláknové a dvouvláknové zlomy. V experimentech s viry se zjistilo, že hydroxylový radikál nejčastěji napadá vodík deoxyribózy v poloze 4. Odnímá jej cukrovému zbytku za vzniku vody.

Látky se sulfhydrylovými skupinami vznik radikálů na DNA tlumí (mechanismem restituce), přítomnost kyslíku je naopak stabilizuje.

Zlomy dvoušroubovic DNA, jsou jednovláknové a dvouvláknové. **Jednovláknový zlom** – *single-strand break* (**SSB**) – je poměrně snadno reparovatelný, v radiačním poškození buněk hraje proto jen malou roli. **Dvouvláknový zlom** – *double-strand break* (**DSB**) – má reparaci obtížnou, protože pro ni chybí templát (předloha). Časté jsou chyby projevující se mutacemi.

Tento typ zlomu vzniká třemi mechanismy, které mají různou pravděpodobnost, ovlivňovanou i druhem působícího záření:

a) Jeden zásah DNA vede k **přímému** vzniku DSB v komplementárních místech řetězce.

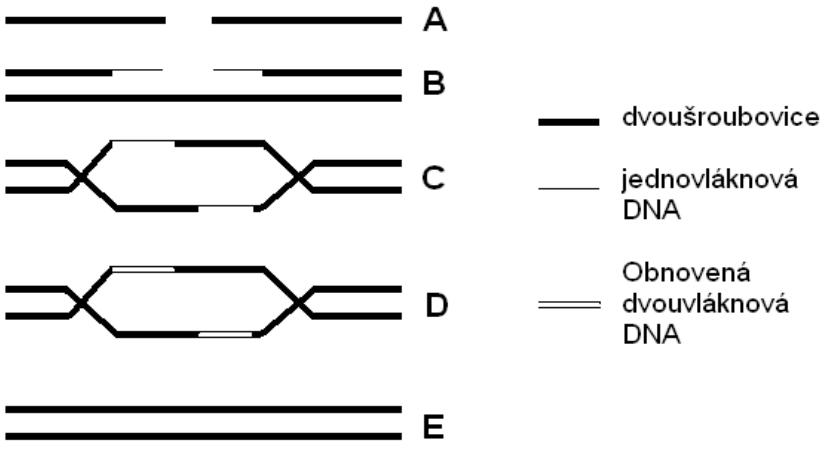
b) Jeden zásah DNA může vést k tzv. **kooperativnímu** vzniku DSB v blízkých místech obou řetězců.

c) Dva **nezávislé zásahy** komplementárních řetězců v místech vzdálených od sebe max. 10 bází. Při větší vzdálenosti udrží dvoušroubovici vcelku vodíkové i jiné vazby.

Jednovláknové i dvouvláknové zlomy mohou vzniknout i v důsledku nepřímého účinku, tj. působení volných radikálů. Odhaduje se, že počet DSB v jedné buňce je 15-60 při ozáření dávkou 1 Gy, zatímco počet SSB je více než 1000 na 1 Gy. Poškození DNA však působením SSB vzniká jen v minimální míře.

Poškození DNA ionizujícím zářením tedy vede ke vzniku DSB a SSB v dvoušroubovici, chemickým změnám bazí i cukrových zbytků. Mohou vzniknout spojky (*cross-links*) mezi bílkovinnou matrix a DNA nebo mezi různými molekulami DNA. Tato poškození jsou opravována několika různými způsoby, jejichž detailní popis je předmětem zájmu molekulární biologie. Stačí nám vědět, že **excizní oprava** je typická pro jednovláknové zlomy v nereplikujících se molekulách DNA. Templát (předloha) komplementárního vlákna musí být k dispozici. Dochází k odbourání dalších bází z okolí zlomu a pak se od 3‘-hydroxylového konce přerušeného vlákna doplňuje chybějící sekvence (působením enzymu DNA-polymerázy I). Podobně se opravují poškozené báze nebo cukrové zbytky.

Opravy dvouvláknových zlomů patří mezi opravy náchylné k chybám. Klíčovou roli u nich hraje bílkovina recA (mutace genu pro recA podstatně zvyšuje citlivost k radiačnímu poškození). Prokázáno to bylo u bakterií a podobný mechanismus se projevuje i u savčích buněk. Pro částečnou rekonstrukci místa s DSB je využito homologního duplexu párového chromosomu (u diploidní buňky). Rekombinační oprava začíná odbouráním jednoho vlákna duplexu exonukleázou na obou fragmentech. Bílkovina recA se váže k obnaženým „jednovláknům“ a iniciuje výměnu vláken s homologním duplexem, čímž vznikají dvě blízká rekombinační místa. Další postup procesu vidíme na Obr. 2.6.1.1b.



Obr. 2.6.1.1b Rekombinační oprava DSB. A – dvouvláknový zlom, B – částečné odbourání jednoho z vláken v okolí zlomu a asociace s homologní dvoušroubovicí, C – pod vlivem recA nastává rekombinace poškozených a nepoškozených úseků, D – syntéza komplementárních řetězců (vláken) DNA polymerázou, E – opravené dvoušroubovice

Excizní opravy SSB jsou všeobecně považovány za téměř bezchybné. Pravděpodobnost chyb je vyjadřována poměrem $1 : 10^7$ až $1 : 10^{11}$. Pravděpodobnost bezchybného spojení DSB je odhadována na jen asi 75% a dochází k němu zejména během prvních dvou hodin po poškození.

2.6.1.2. Základy buněčné radiobiologie

2.6.1.2.1 Křivky přežití

Klíčovým pojmem buněčné radiobiologie je **přežití buněk**. Teorie a modely přežití buněk vycházejí především z rozboru závislostí přežití buněk na dávce záření, tj. tzv. **křivek přežití**.

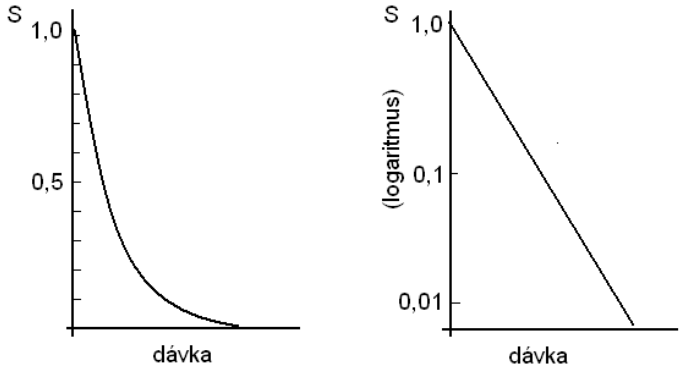
Experimenty byly prováděny s buňkami *in vitro*, zpočátku mikroorganismy, a teprve od padesátých let 20. století i s buňkami tkáňových kultur, které mohou být i buňkami nádorovými nebo z nádorů odvozenými. Teorie a modely přežití buněk mají velký význam zejména pro pochopení radioterapeutických zásad a postupů, včetně pochopení nežádoucích pozdních následků ozáření.

Klonogenní (též reprodukční) **přežití buňky** je stav, kdy je buňka schopna dalšího rozmnožování, například vytvoření kolonie na Petriho misce. Nejde tedy jen o přežití jednotlivé buňky, nýbrž o zachování schopnosti reprodukce (za rozhodující kriterium je považována schopnost buňky vytvořit 50 potomků). V opačném případě hovoříme o **reprodukční smrti**. K usmrcení jednotlivé buňky ve smyslu jejího rychlého zániku by bylo nutno aplikovat dávky *o několik řádů* vyšší než postačuje k její reprodukční smrti.

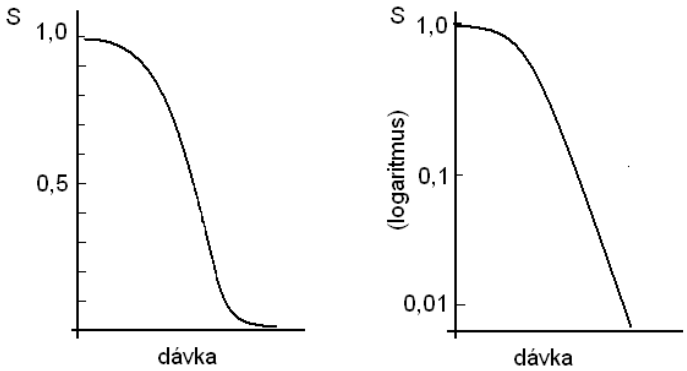
Klonogenní přežití je však obtížně definovatelné u buněk diferencovaných tkání, které mají jen malou mitotickou aktivitu a nemohou se dělit neomezeně. U těchto tkání musely být vyvinuty jiné metody hodnocení radiosenzitivity.

Již v polovině 20. století byly navrženy teoretické modely vysvětlující více či méně úspěšně tvar křivek přežití – obr. 2.6.1.2a a 2.6.1.2b. Teorie vycházela z toho, že uvnitř buňky existuje určitý malý fyzikálně popsatelný prostor představující **terč** pro účinek ionizujícího záření. Brzy byl tento terč ztotožněn s DNA. Předpokládejme, že v jedné buňce může existovat více (předem neznámý počet) terčů a inaktivace *n* z nich vede ke ztrátě reprodukční schopnosti. Veškeré zásahy terčů jsou náhodným (stochastickým) procesem, takže pravděpodobnost zásahu jednoho místa neovlivňuje pravděpodobnost zásahu jiného místa. (Hovoříme o nezávislých pravděpodobnostech zásahů).

Rozlišujeme jednoduché exponenciální křivky bez raménka a s raménkem.



Obr. 2.6.1.2.1a. Křivky **bez raménka** jsou typické pro haploidní buňky a prokaryota. Tento tvar napovídá, že za biologický efekt odpovídají jednotlivé jednoduché události. **Přežití *S*** je podíl počtu buněk přeživších určitou dávku a počtu buněk přeživších dávku nulovou.



Obr. 2.6.1.2.1b. Křivky **s raménkem** jsou typické pro diplodní buňky. Jejich tvar napovídá, že pro pokles klonogenie (reprodukční schopnosti) je nutná **akumulace** poškození. Existuje (teoreticky)

určitá minimální dávka, která musí být překročena, aby takovýto pokles nastal. S je definováno stejně jako v předchozím obrázku.

Přiblížíme si nejjednodušší přístup k vysvětlení křivek na obrázcích. Předpokládejme, že populace je vystavena záření o nízkém LET, takže se ionizační události vzájemně neovlivňují, jejich *pravděpodobnost je malá v malém terčovém objemu*. Předpokládejme též, že buňka obsahuje terčový objem nebo objemy o velikosti *v*. Jako **aktivní** označíme takovou „absorpční" událost, která *může ale nemusí* vést k biologickému poškození. Tím vyloučíme události završené např. rekombinací iontů nebo radikálů a chemickou restitucí (poškození biologické funkce pak nemůže nastat). Aktivní události registrované v objemu *v* se nazývají ***zásahy***. Jako *V* označíme **celkový buněčný objem** ozářené populace. Bude to součin průměrného objemu buňky a jejich počtu. Jako *D* označíme **hustotu** aktivních událostí – počet událostí (zásahů) v jednotkovém objemu. *D* je úměrné *dávce* a jako dávku budeme tuto veličinu, tj. hustotu událostí, zatím označovat.

Je nutno si uvědomit, že i při velmi malých dávkách je počet aktivních událostí (v podstatě jednotlivých excitací a ionizací) velmi velký. Odpovídá-li aktivní události např. 60 eV přenesených ze sekundárního elektronu, pak pro dávku 10 mGy vychází 4000 událostí v buňce o průměru 20 μm.

Pravděpodobnost toho, že bude zaznamenána aktivní událost kdekoliv v ozářené populaci, je dána poměrem terčového a celkového objemu *v/V*. Vyplývá to z toho, že z celkového počtu událostí **D =*V.D*** (tj. hustoty událostí – zásahů - násobené celkovým objemem) ***v.D*** událostí je zaznamenáno v citlivém objemu. Poměr těchto výrazů je roven ***v/V***. Tento poměr je bezrozměrným parametrem, který nazveme **pravděpodobností zásahu** *r*. Jde zpravidla o malé číslo.

Na základě teorie pravděpodobnosti lze formulovat tzv. všeobecnou rovnici přežití. Nelze zacházet do matematických podrobností, proto tvar této rovnice uvedeme pouze pro jednoduchý tzv. **jednozásahový inaktivační model,** který vede ke křivce přežití bez raménka. Buňka nepřežije ani jediný zásah terče. Výše definované přežití buňky *S* je pak dáno výrazem:

$$S = e^{-D/D_0} \quad (= e^{-kD})$$

D_0 je převrácená hodnota inaktivačního koeficientu ($D_0 = 1/k$) a dosazením do rovnice se lze přesvědčit, že je to letální dávka potřebná pro zredukování frakce přeživších buněk na hodnotu 1/e, tj. 37% z hodnoty původní. Při této dávce ($D = D_0$) je průměrný počet terčů zasažených v buňce roven 1. Stojí za povšimnutí, že po zlogaritmování posledně uvedeného výrazu dostaneme:

$$ln\ S = -kD,$$

což je samozřejmě analytické vyjádření křivky bez raménka!

Matematicky mnohem složitější vyjádření mají modely, které počítají s nutností více než jednoho inaktivačního zásahu buňky. Při jistých omezeních však všechny tyto matematické přístupy vedou k vyjádření přežití buněk ve tvaru:

$$S = e^{-p(\alpha D + \beta D^2)}, \quad \text{tj. po zlogaritmování} \quad lnS = -p(\alpha D + \beta D^2),$$

kde *p*, α a β jsou specifické konstanty. Protože dávka záření vystupuje v posledním vztahu v první i druhé mocnině, bývá tento výsledek označován jako **lineárně kvadratický model** závislosti biologického účinku záření na dávce. Má širší význam, než je pouhé vysvětlení tvaru křivky přežití, jak ještě ukážeme. Konstanta *p* bývá někdy zahrnována do koeficientů α

a β. Posledně uvedená rovnice bývá někdy zapisována i v tzv. linearizované formě, kdy vyjadřujeme výraz lnS/D v závislosti na dávce (parametry α a β lze nyní snadno graficky určit z experimentáně zjištěné závislosti):

$$\frac{\ln S}{D} = -p(\alpha + \beta D)$$

Lineárně kvadratický model (LQ model) plně vyhovuje pro popis experimentálních výsledků pokud je frakce přeživších buněk větší než jedna tisícina. LQ model se plně osvědčil např. i jako východisko pro plánování frakcionované terapie.

2.6.1.2.2 Radiosensitivita a radioresistence

Veškeré látky a faktory, o nichž je známo, že modifikují účinky ionizujícího záření, **působí v rámci chemické fáze** interakce, tj. nemohou ovlivnit primární fyzikální interakci – přímé zásahy DNA vedoucí ke zlomům atd. Nepřítomnost vody a snížená teplota zvyšují radioresistenci.

Zvláštní postavení mezi látkami, které modifikují účinky záření, má **voda**, protože je v živé hmotě téměř všudypřítomná. Určitý praktický význam mají úvahy o radiosensitivizujícím účinku vody v případě působení na biologicky významné molekuly v suchém stavu. Jedině za přítomnosti vody mohou vznikat nebezpečné produkty radiolýzy vody. Veškeré radiační poškození biologických molekul nebo i buněk v dehydrovaném stavu je nutno přisoudit přímému účinku, tj. zejména zásahům DNA, a to vysokoenergetickými elektrony.

Zabývat se musíme i vlivem **teploty**. Poškození molekuly, které pochází z **přímé ionizace** citlivého místa a vede k nevratné destrukci biologických vlastností molekuly, je relativně málo citlivé na teplotu. Předávaná množství energie jsou totiž podstatně vyšší než aktivační energie potřebné pro rozbití vazeb. V případě, že poškození pochází spíše z **excitace**, je vliv teploty výraznější. S ohledem na nízké aktivační energie produktů radiolýzy vody je však závislost účinků na teplotě za přítomnosti vody jen slabá.

Zdaleka nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím citlivost buněk a tkání k ionizujícímu záření je koncentrace kyslíku. Hovoříme o **kyslíkovém efektu**.

Již v počátcích radiační biologie (Schwarz, 1909) bylo zjištěno, že přítomnost kyslíku silně ovlivňuje schopnost záření vyvolat poškození živé hmoty. Zvýšená pozornost je však těmto efektům věnována až od 50. let 20. století, kdy si radiační biologové uvědomili význam kyslíkového efektu pro odpověď nádoru na ozáření. V principu jde o to, že nedostatek kyslíku, tzv. **anoxické podmínky**, pomáhá přežívat části nádorových buněk po ozáření.

Studium vlivu kyslíku nelze oddělit od studia vlivu některých jiných endogenních i exogenních látek. Tzv. konkurenční model interakce senzibilizátorů a ochranných látek zahrnuje:

a) Primární tvorbu radikálů organických molekul jako výsledek přímého nebo nepřímého účinku:

$$RH \rightarrow RH\cdot^{+} + e^{-} \rightarrow R\cdot + H^{+} + e^{-} \text{ (přímý účinek)}$$

$$RH + OH\cdot \rightarrow R\cdot + H_2O \text{ (nepřímý účinek)}$$

b) Chemická oprava thioly:

$$R\cdot + R\text{-}SH \rightarrow RH + R\text{-}S\cdot$$

c) Konkurenční reakce s kyslíkem, která **fixuje radikál** na biomolekule a pravděpodobně vede k biochemicky neopravitelnému poškození. Je klíčová z hlediska senzitivujícího účinku kyslíku:

$$R\cdot + O_2 \rightarrow RO_2\cdot \quad \text{(poškození fixované kyslíkem)}$$

d) Řada elektronegativních látek může imitovat svými reakcemi přítomnost kyslíku (reakční produkt ovšem nemusí být stejný jako při reakci s kyslíkem). Tyto **senzitizéry** mají praktický význam a bude o nich podrobněji pojednáno dále. Příklad reakce tohoto druhu:

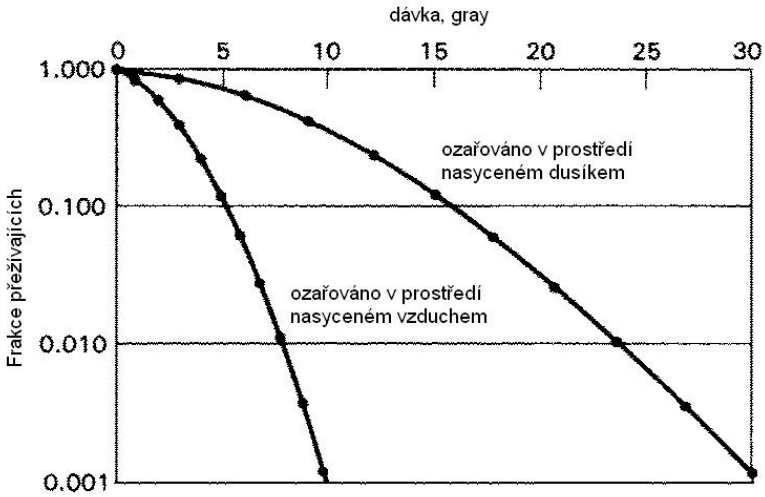
$$R\cdot + X \text{ (senzitizér)} + H_2O \rightarrow ROH + X^{-}\cdot + H^{+}$$

e) Předchozím reakcím konkuruje vychytávání „vodních“ volných radikálů sloučeninami s –SH skupinami. Volný kyslík ovšem reaguje s těmito thioly a tím snižuje jejich hladiny a ochranné účinky.

Účinek kyslíku lze popsat jako *dávku modifikující účinek* – poměr podílů přeživších buněk za přítomnosti a nepřítomnosti kyslíku pro určitou dávku zůstává stejný i při odlišných dávkách. Stejně tak je konstantní poměr absorbovaných dávek za přítomnosti a nepřítomnosti

kyslíku, které vedou ke stejnému stupni přežití S. Konstantní hodnoty obou poměrů jsou zřejmé z obrázku 2.6.1.2.2. Druhý z uvedených poměrů je označován jako ***oxygen enhancement ratio*** – OER:

$$OER = \frac{dávka\ v\ N_2\ pro\ daný\ S}{dávka\ v\ O_2\ pro\ daný\ S}$$



Přežití za oxických a anoxických podmínek pro hypotetickou savčí buněčnou linii, jejíž OER má hodnotu 3,0.

Obr. 2.6.1.2.2

Kyslíkový efekt je všudypřítomný a uplatňuje se téměř všeobecně. Tvar křivky přežití se účinkem kyslíku většinou nemění, mění se jen její strmost. Slaběji se projevuje u záření o vysokém LET. Ze závislosti přežití buněk na parciálním tlaku kyslíku vyplynulo, že kyslíkový efekt je prahový jev. Při velmi nízkých koncentracích kyslíku (setiny %) se ještě neprojevuje, ale maximální zcitlivění nastává již při koncentracích 2 – 3 %. Další zvyšování koncentrace kyslíku má jen malý význam.

Klinický význam: Za příčinu radioresistence rychle rostoucích nádorů bylo vždy považováno jejich nedostatečné cévní zásobení a z toho plynoucí ochrana nedostatkem kyslíku. Pokusy se zvýšením účinnosti terapie lepší saturací nádoru kyslíkem však tuto tezi nepotvrdily jako univerzálně platné zdůvodnění.

2.6.1.2.3 Radioprotektivní účinek thiolů

Endogenní nebo exogenní thioly slouží jako lapače volných radikálů a mohou odstranit radiační poškození podle reakce:

$R\cdot + R\text{-}SH \rightarrow RH + R\text{-}S\cdot$

Thiolové radikály pak mohou reagovat vzájemně:

$R\text{-}S\cdot + R\text{-}S\cdot \rightarrow R\text{-}S\text{-}S\text{-}R$

Thioly přítomné v buňce ovšem též reagují s (jsou inaktivovány) kyslíkem nezávisle na přítomnosti radiolytických produktů. Roli aktivních thiolů nemohou hrát –SH skupiny bílkovin, musí se jednat o malé molekuly. Významný je tripeptid glutathion, tvořený sekvencí glutamová kyselina-glycin-cystein. Jeho redukovanou (aktivní) formu označíme jako GSH. Podobně se uplatňují též cystein a cysteamin. Vzhledem k dosti nízkým nitrobuněčným koncentracím těchto thiolů a též velké reakční rychlosti kyslíků s volnými radikály biologicky významných látek, je význam *endogenních* thiolů pro opravu radiačního poškození nejistý.

Podstatně prokazatelnější význam mají *exogenní* thioly dodávané organismu v nadbytku. Navýšené intracelulární koncentrace jinak přirozeně se v buňkách vyskytujících thiolů mají prokazatelný ochranný účinek – až dvojnásobně zvyšují letální dávku, zřejmě působením *proti* kyslíkovému efektu. Reparují poškození a působí jako lapače volných radikálů. Druhý mechanismus je patrně významnější. Reagují

a) s hydroxylovým radikálem:

$RSH + OH\cdot \rightarrow RS\cdot + H_2O$ nebo $RS^- + OH\cdot \rightarrow RS\cdot + OH^-$

b) s vodíkovým radikálem:

$RSH + H\cdot \rightarrow RS\cdot + H_2$ nebo $RSH + H\cdot \rightarrow R\cdot + H_2S$

c) se solvatovaným elektronem:

$RSH + e^-_{aq} \rightarrow R\cdot + SH^-$ nebo $RSH + e^-_{aq} \rightarrow RS + H\cdot$

Radioprotekce pomocí thiolů je v praxi omezena jednak jejich toxicitou a také potřebou jejich podání minimálně minuty až desítky minut před ozářením. Toto může mít určitý význam v radioterapii a snad ve vojenství. Faktor snížení účinku dosahuje u některých syntetických thiolů až hodnot kolem 3. Takovým thiolem je např. látka označovaná jako WR2721. Její nevýhodou je nerovnoměrná distribuce ve tkáních, zejména nízká koncentrace a tím i ochrana v mozku.

2.6.1.2.4 Sensitizéry na bázi aromatických nitrosloučenin a substituovaných pyrimidinů

Vývoj sensitizérů na bázi aromatických nitrosloučenin byl motivován snahou o zvýšení účinnosti radioterapie. Vesměs se jedná o elektrofilní činidla, která mohou v anoxických nádorech nahradit chybějící kyslík při fixaci radiačního poškození nebo likvidaci thiolů, i když musí mít k témuž efektu podstatně vyšší koncentraci než kyslík. V kyslíkem dobře zásobených tkáních se jako senzitizéry neprojevují. Problémem těchto látek je obecně jejich toxicita. Jako první vzbudil pozornost 2-methyl-5-nitroimidazol-1-ethanol (metronidazol, má význačné účinky proti protozoárním infekcím), následoval 5-nitro-2-furalalsemikarbazon (nitrofurazon, baktericidní látka používaná na rány).

5-halogen substituované pyrimidiny jsou skupinou látek, které senzitivují odlišně a nezávisle na kyslíkovém efektu. Základním pyrimidinem je uracil. Uracil substituovaný halogenem v poloze 5 je inkorporován do DNA místo thymidinu, musí tedy být k dispozici v době replikace buněk. Senzitivující účinek 5-bromouracilu, resp. 5-bromodeoxyuridinu je vysvětlován citlivostí atomu bromu k radiolytickému štěpení – bromový radikál se odštěpí a v původní pozici bromu vzniká také volný radikál. K podobnému výsledku vede i reakce 5-bromouracilu se solvatovaným elektronem a nelze vyloučit ani další nepřímé mechanismy.

2.6.1.2.5 Genetické efekty ionizujícího záření

Rozlišujeme genetické a somatické mutace. V obou případech jde o stochastické (náhodné) poškození buňky, takže buňky si zachovávají **schopnost dělit se.** Vznik rakoviny je jednou z významných tříd somatických mutací.

Téměř vždy platí, že závažnost změny fenotypu *nezávisí* na dávce záření.

Můžeme rozlišit dva hlavní typy **genetických změn:** (1) Změny struktury a počtu chromozomů pozorovatelné v metafázi (mutace choromozómové a genomové). (2) Genetické změny, které se neprojevují na struktuře chromozomů (genové, bodové mutace).

Nejprve se budeme zabývat prvním typem, především **chromozómovými zlomy**. Rozlišujeme zlomy:

a) Subchromatidové – obtížně zjistitelné, vznikají v profázi.
b) Chromatidové – vznikají jako důsledek ozáření v G2, tj. po replikaci. V následující metafázi jsou pozorovatelné.
c) Chromozómové vznikající jako důsledek ozáření v G1, tj. před replikací.

Mějme níže uvedený chromozóm s genovou strukturou určenou velkými písmeny, v jehož schématu © znamená polohu centromery a ‡ označuje místo, kde došlo ke zlomu:

A-B-C-©-D-E-F‡-G-H-I

Výsledkem je

A-B-C-©-D-E-F **G-H-I**

Tato léze je většinou opravena správně, avšak fragmenty se mohou spojit i chybně:

A-B-C-©-D-E-F-**I-H-G**

nebo **I-H-G**-A-B-C-©-D-E-F

nebo **G-H-I**-A-B-C-©-D-E-F

Může se vytvořit i např. kruhová struktura z fragmentu, který má centromeru, a fragment bez centromery zůstane oddělen. Buňka se dělí, ale fragment bez centromery (**acentrický**) se nemůže účastnit normálním způsobem mitóz. Jindy se na nezreplikované chromatidě chromosomu se objeví dva zlomy:

A-B-C-©-D‡-E-F‡-G-H-I, vzniká tedy:

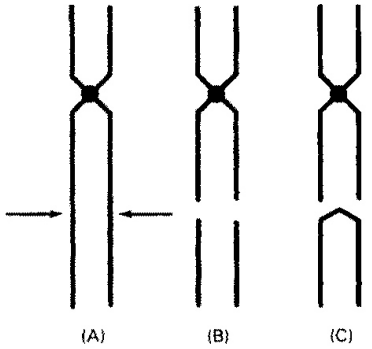
A-B-C-©-D E-F G-H-I

Rekombinační oprava může být správná, avšak může vzniknout i mnoho chybných spojení. Produkt:

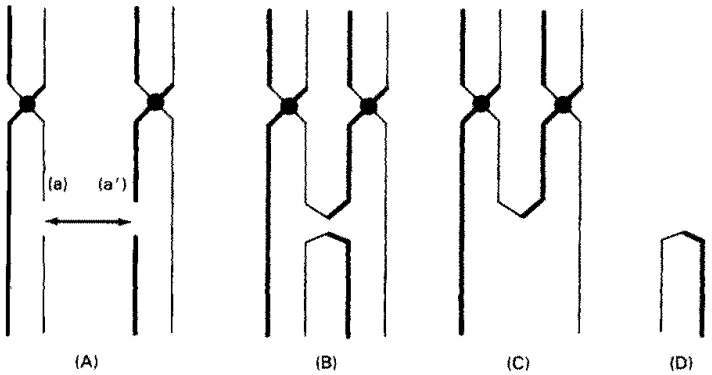
A-B-C-©-D-G-H-I

Má například **intersticiální deleci** a malý acentrický fragment E-F se bez centromery nemůže replikovat.

d) Chromozómové zlomy vzniklé po replikaci, tj. ve fázi G2. Některé typy a jejich následky vidíme na následujících obrázcích Obr. 2.6.1.2.5a a Obr. 2.6.1.2.5b.



Obr. 2.6.1.2.5a Důsledky současných dvouvláknových zlomů (A, B) na obou chromatidách. V důsledku chybné opravy se může vytvořit velký acentrický fragment (C).



Obr. 2.6.1.2.5b. Chybná oprava dvou poškození na různých chromosomech (A,B). Chybným spojením se vytváří dicentrický chromosom (C) a acentrický zbytek (D).

Nejmenší a nejjednodušší genovou mutací je změna jediné báze nukleotidové sekvence v DNA – tzv. **bodová mutace**. Může vzniknout v důsledku chemického poškození báze nebo jejího chybného vložení při reparaci poškození či při replikaci.

Jiným typem genové mutace je tzv. posun čtení v důsledku delece nebo inzerce. Představme si sekvenci genů přepisujících se do kodonů nesených RNA:

CAT-CAT-CAT-CAT-**CA**T-CAT-CAT-CAT….

Tučně zvýrazněné místo označuje deleci. Nové čtení bude:

CAT-CAT-CAT-CAT-TCA-TCA-TCA…..

Díky tomu nastane chybné vložení aminokyselin…

Většina mutací, včetně těch, které vyvolalo ionizující záření, má **recesivní charakter**, čili může se projevit jen u homozygotů. Proto je poměrně obtížné mutace identifikovat, pokud nepoužijeme jako model bakteriální nebo buněčnou kulturu. U mikroorganismů se mutace identifikují pomocí tzv. **deficientních kmenů**, které potřebují nějaký specifický metabolit pro svůj růst v důsledku aktivity nějakého genu (který blokuje syntézu příslušného metabolitu). Mutantní jsou pak ty kmeny, které mohou růst i v médiu, které neobsahuje daný metabolit. Buňky deficientního kmene jsou ozářeny a po určité době jsou vysety do živného media bez příslušného metabolitu. Jejich počet je znám. Malý počet mutantů umožní vznik kolonií na Petriho miskách. Podíl přeživších buněk a jejich původního počtu ve výsevu určuje **frekvenci mutací**. Typická frekvence bodových mutací savčích buněčných linií leží v rozmezí od 1 do $3 \cdot 10^{-7}$ cGy^{-1}. Závislost na dávce má často podobu lineárně kvadratickou.

Mutagenní účinky ionizujícího záření popsal ve svých slavných experimentech u vyšších organismů poprvé Müller (1927), a to u drozofil. Šlo o mutace na chromozómu X, které se mohly letálně projevit jen u samečků. Výsledky této a navazujících studií lze shrnout takto:

1. V rozsahu od 0,25 do 40 Gy roste frekvence mutací lineárně s dávkou.
2. Přinejmenším u drozofil jde o bezprahový efekt.
3. Dávkový příkon a frakcionace nehrají v podstatě žádnou roli.
4. Citlivost samčí i samičí gamety je velmi závislá na vývojovém stadiu.
5. Frekvence mutací je $1,5 – 8 \cdot 10^{-8}$ na lokus a cGy

Protože vznikly pochybnosti o přenositelnosti výsledků získaných na drozofilách na člověka, byly od 60. let prováděny experimenty na myších, což je nejdostupnější savčí model. Bylo překvapující, že u myší byla frekvence mutací $2,2 \cdot 10^{-7}$ na lokus a cGy, tj. i desetkrát vyšší než u drozofil. U myší bylo dále zjištěno, že pro *tutéž celkovou dávku* při nízkých dávkových příkonech (např. 0,1 $mGy \cdot min^{-1}$) je frekvence mutací citelně nižší než při vysokých dávkových příkonech (např. 1 $Gy \cdot min^{-1}$). Vysvětlením je zřejmě dostatek času pro reparaci.

2.6.1.3. Účinky ionizujícího záření na normální tkáně i nádory

V této kapitole budeme aplikovat radiochemické poznatky a poznatky o růstových modelech a sensitivizaci buněk na tkáně a orgány (systémy tkání). Z hlediska odpovědi na ozáření je u tkání rozhodující jejich reproduktivní-klonogenní aktivita, jež může být u různých tkání značně rozdílná: od téměř úplné ztráty této schopnosti u mozkové tkáně až po ohromnou proliferační aktivitu krvetvorné tkáně.

Zatím jsme za smrt buňky považovali její klonogenní smrt, tj. ztrátu rozmnožovací schopnosti. Ve tkáních však musíme uvažovat vedle toho i normální stárnutí buněk a dochází i k odstraňování buněk, které jsou „ve špatný čas na špatném místě“.

Rozlišujeme dva druhy buněčné smrti: (1) **Nekróza** – akutní patologická smrt buňky v důsledku nedostatku kyslíku, zranění apod. Buňky napuchnou a lyzují, buněčný obsah se vylévá a v důsledku toho vzniká zánětlivá reakce okolní tkáně. U nádorů je nekróza častá, když rychle rostou a v důsledku toho mají nedostatečné cévní zásobení, málo kyslíku a živin. V tomto případě se však zánětlivá odpověď neobjevuje. (2) Buněčná smrt způsobená stárnutím nebo řízená metabolicky se označuje jako **apoptóza**. Projevuje se zmenšováním jádra a cytoplasmy, následuje fragmentace a fagocytóza fragmentů sousedními buňkami nebo makrofógy, obsah buněčný se nevylévá, nevzniká zánět.

Apoptóza má v souvislosti s nádorovými onemocněními mimořádný význam, což se stalo zřejmým po objevu tumor-supresorových genů a onkogenů. Patrně nejvýznamnějším tumor supresorovým genem je p53, který je transkripčním aktivátorem genů, které ovlivňují stabilitu genomu, buněčný cyklus a reakci na poškození DNA. Je známo, že produkt tohoto genu vede k apoptóze, i když není jedinou podmínkou pro její vznik. Mutace genu p53 je často provázena neschopností zahájit apoptózu. Z hlediska radiační patologie je důležité, že již

mírné poškození DNA ve fázi G1 aktivuje prostřednictvím p53 apoptózu. Jiným důležitým genem řídícím apoptózu je bcl-2. Jím kódovaný protein blokuje apoptózu (např. u neuronů, myeloidních buněk a lymfocytů), čímž brání buněčné smrti.

Z hlediska předpokládané radiobiologické odpovědi na ozáření lze tkáně různě klasifikovat. Jedním ze způsobů je členění zdravých tkání na:

a) **Hierarchický typ H**, charakterizovaný vysokou aktivitou kmenových buněk. Jde o velmi radiosenzitivní tkáně, které reagují na ozáření akutními změnami – důsledkem je časná radiační morbidita. Křivky přežití buněk těchto tkání mají jen malá raménka.
b) **Flexibilní typ F**, charakterizovaný nízkou aktivitou kmenových buněk, jde o radiorezistentní tkáně, jejich poškození je příčinou pozdní radiační morbidity. Křivky přežití mají význačné raménko.
c) Existuje i smíšený typ, u kterého není časná a pozdní morbidita nezávislá – podle síly akutní odpovědi lze usoudit na odpověď pozdní.

V dalším textu není toto rozlišení zmiňováno, ale začlenění tkáně do typu F nebo H by nemělo být problém, považujeme-li za nejdůležitější vlastnost uvedených typů jejich proliferační schopnost.

Pro pochopení radiačního poškození tkání je důležitá existence tzv. **růstového podílu buněk**. Ne všechny buňky v populaci jsou zapojeny do procesů proliferace, tj. některé setrvávají ve fázi označované jako G0. Růstový podíl je definován jako podíl klonogenně aktivních buněk v populaci. Pro odlišení tohoto podílu od ostatních buněk lze použít ^{3}H-značeného (triciovaného, tricium je zářič beta) thymidinu, který musí být k dispozici v S-fázi buněčného cyklu. Procento buněk, které inkorporovaly značený thymidin do svého genomu, pak představuje růstový podíl. Obecně platí, že neaktivní (necyklující) buňky mají vyšší radioresistenci, což lze vysvětlit např. tím, že mají více času na opravu poškození před zahájením svého dělení. Důležitý je poznatek, že necyklující buňky se po změně vnějších podmínek mohou stát opět klonogenně aktivními (cyklujícími).

U rychle rostoucích nádorů se mohou objevit rozdíly v zásobení kyslíkem a glukózou v jejich různých částech. Je-li vzdálenost od nejbližší cévy větší než asi 100 μm, nastává nekrotizace. Růstový podíl je soustředěn do nejbližšího okolí cév. Ve zbývajícím kompartmentu nádorové tkáně jsou necyklující buňky „podvyživené“ a anoxické.

Byly identifikovány nádorové kmenové buňky, které se chovají jako buňky nesmrtelné, tj. neustále schopné dělení. Přitom produkují většinu populace nádorových buněk, které se pak mohou rozdělit jen několikrát a umírají.

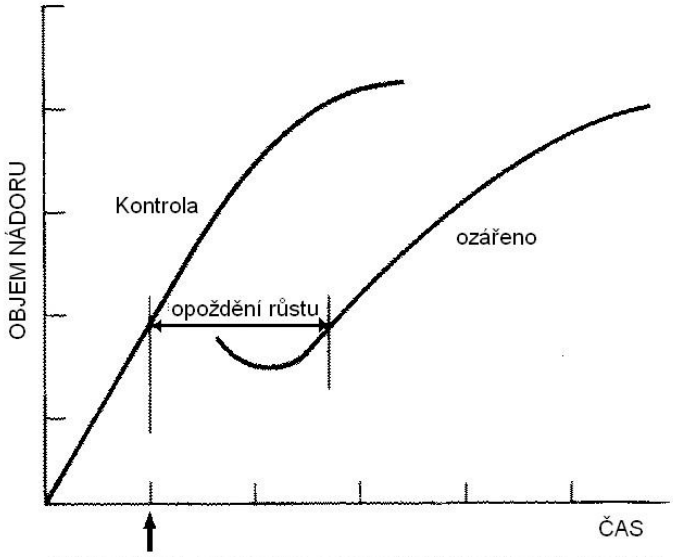
Dosud diskutované modely přežití se týkaly buněk pěstovaných in vitro. Prvními **tkáňovými modely**, v nichž se studovalo přežití buněk, byly nádory. Nádor byl ozářen v jednom živočichovi a pak transplantován do neozářeného živočicha téhož druhu. Zvláštní zájem byl o necyklující buňky a o kyslíkový efekt v souvislosti s radioterapií. Zmíníme se stručně o několika konkrétních experimentálních postupech.

Hewittův zřeďovací test. Prováděn pomocí nádorových linií pěstovaných v peritoneu myší. Zjišťuje se, kolik neozářených nebo různě ozářených nádorových buněk je schopno usmrtit příjemce. Pro několik různých dávek záření se určí podíl takto aktivních buněk a zjistí se jeho závislost na dávce. Tento test umožnil ověřit např. kyslíkový efekt u savčích nádorů.

Postupovat lze i tak, že z ozářeného solidního nádoru se získají buňky, které jsou podány neozářeným myším téhož kmene. Po 15-20 dnech jsou příjemci usmrceni a v jejich plících jsou spočteny kolonie nádorových buněk. Mezi počtem injikovaných buněk a počtem kolonií je vztah přímé úměry.

Jiným způsobem hodnocení odpovědi nádoru na ozáření je sledování závislosti objemu nádoru na době od jeho inokulace do slabin hostitelské myši. Problém je nepřesnost měření objemu nádoru *in situ* s ohledem na jeho nepravidelný tvar. Zatímco objem neozářených nádorů roste s časem alespoň zpočátku lineárně, objem ozářeného nádoru se může nejdříve zmenšit a teprve pak může po určité době opět růst. Tato doba charakterizuje odpověď na ozáření a nazývá se **zpoždění růstu –** viz Obr. 2.6.1.3.

Řada nádorů bohužel nereaguje na ozáření zmenšením svého objemu (příliš málo buněk odumírá v důsledku ozáření). Modifikací metody je měření doby potřebné k dosažení předem definovaného objemu nádoru. Další metodou je stanovení TCD50 (50% *tumor cure dose*), dávky záření potřebné k vyléčení 50% nádorů.



Obr. 2.6.1.3. Objem nádoru v závislosti na čase, který uplynul od implantace buněk do slabin myšího příjemce. Časová osa odpovídá období 2-3 týdnů. Okamžik ozáření označuje šipka.

V rostoucích nádorech lze očekávat různě silné hypoxické podmínky. Pomocí testů klonogenity lze dokonce vyjádřit podíl anoxických buněk v nádoru (podle umístění křivky přežití mezi křivkami plně oxických a anoxických buněk). Situace se mění během „životních cyklů" ozařovaného nádoru – vliv velikosti, vaskularizace a selektivního ničení buněk dobře zásobených kyslíkem. Reoxygenace anoxických buněk nádoru je tak rychlá, že se může projevit ještě před skončením ozařování.

2.6.1.3.1 Radiosenzitivita normálních tkání

Již v první dekádě dvacátého století byl formulován tzv. **zákon Bergonié a Tribondeau**, který praví, že k záření jsou nejcitlivější buňky rychle se dělící a málo diferencované. Podívejme se na tuto problematiku poněkud podrobněji.

Testování radiosenzitivity normálních tkání (a možností jejího ovlivnění) *in vivo* se zaměřuje na ty tkáně, které jsou velmi radiosenzitivní a jejichž poškození představuje pro člověka největší riziko. Jsou to zpravidla tkáně, v nichž se buňky rychle obměňují: krvetvorná tkáň (kostní dřeň), kůže, epitel gastrointestinálního traktu a gonády (tvorba spermií). Pro každou z uvedených tkání byly vyvinuty testy radiosenzitivity.

Jak se k tomuto testování přistupuje, si stručně ukážeme. Metoda bývá označována CFU – *colony forming units*, což znamená jednotky vytvářející kolonii buněk, např. ve slezině příjemce ozářených buněk. **Buňky krvetvorné tkáně** mají totiž schopnost vytvářet počitatelné uzlíky – kolonie buněk - ve slezině příjemce, jehož kostní dřeň byla zničena ozářením. CFU mohou pocházet z femuru ozářené myši nebo je jejich suspenze ozařována *in vitro*, což nemá zásadní vliv na jejich radiosenzitivitu.

Pro buňky krvetvorné tkáně je charakteristické, že jejich křivky přežití jsou téměř bez raménka a D_0 je přibližně 1 Gy. Tyto buňky jsou vedle spermatogonií (vývojové stadium spermie) nejcitlivějšími množícími se buňkami v savčím těle a přitom do značné míry určují přežití jednotlivců.

Působení na **epitel GIT** je dáno ovlivněním klonogenie kmenových buněk střevní sliznice, jež se nacházejí v Lieberkühnových kryptách mezi střevními klky. U báze klků dochází k nejčastějšímu dělení buněk. Plně vyzrálé buňky se nacházejí až v distální třetině klku. Proces zrání buněk trvá asi 4 dny. Poškození střevní sliznice zářením se systémově jeví jako velká ztráta tekutin a elektrolytů. Z histologického hlediska přitom dochází až k úplné likvidaci klků. Dávka záření může být nastavena tak, aby v jedné kryptě zůstávala v průměru jediná klonogenní kmenová buňka. Na základě repopulace krypt kmenovými buňkami lze získat křivky přežití. Pro kmenové buňky Lieberkühnových krypt je charakteristické velké raménko na křivce přežití, což asi souvisí s jejich velkou schopnosti rychle reparovat poškození. Proto je poškození těchto buněk silně závislé na dávkové rychlosti. Nicméně lze odhadnout, že letální poškození GIT nastává u myší již po překročení dávky kolem 9 Gy.

Spermatogeneze. Vývoj spermie z kmenové buňky trvá u člověka zhruba 60 dnů, u myši asi 40 dnů. Jednotlivá vývojová stadia se značně liší svou citlivostí, nejvyšší citlivost mají u myší intermediální spermatogonie (LD_{50} = 0,2 Gy!), nejnižší již zralé spermie (LD_{50} = 500 Gy!). Měřítkem účinku záření na spermatogenezi je úbytek hmotnosti varlete. Metoda vychází z představy, že závislost úbytku hmotnosti na dávce je dvousložková. Je to způsobeno tím, že se varle skládá z tzv. senzitivního a nesenzitivního podílu tkání.

Nesenzitivními, tj. radiorezistentními buňkami varlete jsou Sertolliho buňky (zajišťují výživu dozrávajících spermií) a buňky vazivové tkáně obklopující tubuly. Senzitivní buňky jsou **spermatogonie** a další předchůdci spermií, ztráta hmotnosti varlete po ozáření je v tomto případě dána přerušením spermatogeneze. Křivka „přežití" nemá žádné raménko, což svědčí o nedostatku reparace poškození. Dávková rychlost a frakcionace proto nemají žádný vliv na rozvoj poškození. U člověka bylo zjištěno, že sterilita trvající několik let je navozena dávkou cca 2,5 Gy. K trvalé sterilizaci dochází po dávce 6 Gy.

I pro **kůži** se podařilo vytvořit test radiosenzitivity, a to na základě ostrůvků odstupňovaně ozářené kůže obklopené kůží zcela zničenou. Objeví-li se např. regenerující epidermis v polovině ostrůvků, pak tato dávka je považována za takovou, která umožňuje přežití jedné klonogenní buňky. S využitím jiných dávek pak lze zkonstruovat analogii křivky přežití. Buňky epidermis mají poměrně velké raménko, což svědčí o schopnosti reparace poškození.

2.6.1.4. Systémové účinky ionizujícího záření

V této kapitole se budeme věnovat jednak tzv. nemoci z ozáření čili akutní odpovědi na ozáření a následně i pozdním účinkům, které mají převážně degenerativní a kancerogenní charakter. Tyto účinky jsou výslednicí změn vyvolaných vlastním ozářením nebo sekundárně, nepřímými mechanismy. S touto problematikou se seznámíme jen v hrubých rysech.

2.6.1.4.1 Akutní letální odpověď na ozáření u savců

Akutní letální radiační odpověď – nemoc z ozáření – je do značné míry předpověditelná na základě různé citlivosti tkání a jejich zastoupení v životně důležitých orgánech. Smrt jedince nastává v tomto případě v rozmezí minut až několika měsíců. Jde o důsledek působení na hojně se dělící buňky tkání, které jsou výše označovány jako tkáně typu H. Obecně vysvětlujeme akutní účinky především působením na kmenové buňky proliferujících tkání.

Z hlediska akutní letální odpovědi *nemá* při celotělovém ozáření pronikavým zářením příliš velký význam epidermis a vlasové váčky, i když jde o buňky hojně se dělící. Podobně můžeme pominout i poškození gametogeneze.

Prvním nastupujícím syndromem je **poškození krvetvorby**. Kmenové buňky kostní dřeně jsou velmi citlivé na ozáření, na rozdíl od diferencovaných buněk krevních (krvinek, destiček), jež jsou citlivé jen minimálně. Poškození krvetvorby se tedy stává patrným až po odumření zralých krevních buněk. Efekt se objevuje po dávce několika Gy.

Životní cyklus lidské červené krvinky trvá asi 100 dnů, avšak granulocyt (bílá krvinka se zásadní důležitostí pro boj s infekcí) přežívá v krvi jen pár hodin, což je po ozáření jen částečně kompenzováno prekurzory těchto buněk. Krevní destičky významně klesají asi po osmi dnech, což souvisí s vyčerpáním zásoby jejich prekurzorů – megakaryocytů. Počet erytrocytů klesá pomalu, ale po silném ozáření může klesat i v důsledku zvýšené krvácivosti.

K plnému rozvoji tzv. **gastrointestinálního syndromu** dochází po ozáření dávkami od zhruba 10 Gy během 4 – 6 dnů, což je doba, během které odumřou buňky epitelů klků, které nejsou obnovovány mitózami v Lieberkühnových kryptách. Výsledkem narušení absorbce vody a elektrolytů ze střevního obsahu jsou vážné průjmy. V případě méně závažného radiačního poškození střevní sliznice dochází k plné obnově poměrně rychle – do 10 dnů.

Ozářením je závažně postižen i **lymfatický systém**, který zahrnuje mízní uzliny, slezinu a brzlík, obsahuje tkáň typu H, koncovou buňkou je lymfocyt. Systém se z hlediska radiosenzitivity ničím podstatným neliší od předchozích, s jedinou zvláštností – lymfocyty jsou k ozáření velmi citlivé, i když se nedělí: během několika hodin po ozáření dávkami několika desetin Gy odmírají. Vysvětlení tohoto jevu spočívá v mimořádné citlivosti lymfocytů k apoptóze, gen p53 je v nich aktivován již velmi malými poškozeními DNA.

Centrální nervový systém odpovídá na ozáření na dvou úrovních. Již při poměrně malých dávkách do 1 Gy se často objevuje neklid a zvracení, což může být důsledkem účinku záření přímo na centrum zvracení v mozku. Při velmi vysokých dávkách nad 100 Gy se objevuje téměř okamžitě dezorientace následovaná do několika hodin smrtí v důsledku

selhání CNS a kardiovaskulárního systému. Mechanismus tohoto efektu je rovněž nejasný (nejde o usmrcování buněk).

Akutní odpověď na ozáření člověka – nemoc z ozáření – můžeme souhrnně popsat takto:

1. Při dávkách mezi 1 a 2 Gy jsou až do 3 – 4. týdne klinické projevy slabé - objevují se příznaky jako ztráta ochlupení, bledost, všeobecný neklid, průjmy a záněty sliznic. K úmrtím nedochází, vyléčení může být spontánní, léčba podpůrná a symptomatická.
2. Dávka 5 Gy je pro člověka LD_{50}, pokud ozáření zasáhne rovnoměrně celé tělo. Odpověď organismu je prakticky okamžitá a bez lékařského zásahu se projevuje neklidem, nevolností a zvracením. Téměř okamžitě následuje druhá vlna těchto potíží. Ve třetím týdnu se naplno projevují průjmy a rozvíjí se syndrom kostní dřeně – bledost, krvácivost, záněty a infekce sliznic. Během 4. – 6. týdne nastává u poloviny neléčených ozářených smrt v důsledku vyhubnutí, infekcí a zánětů. Léčba si žádá sterilní podmínky a transfuze trombocytů i leukocytů, umělou výživu a antibiotika. Při intenzivní terapii lze přežít ve většině případů celotělovou dávku 6 – 7 Gy.
3. 100% smrtelnou dávkou je i přes veškerou terapii 10 Gy. Ozáření se projevuje zvracením, následují průjmy. Po týdnu se k tomuto přidávají rozsáhlé záněty, infekce a krvácení. Vystupňování těchto příznaků vede k vyčerpání a smrti ve 3. týdnu. Tento klinický obraz vzniká kombinováním tří klinických syndromů:

- neurologického, který rychle usmrcuje při dávkách nad 20 Gy
- gastrointestinálního, který usmrcuje již při dávkách nad 10 Gy
- kostní dřeně (hematologického), který bez léčby usmrcuje člověka od dávky přibližně 5 Gy narušením krvetvorby a obranyschopnosti.

Rozložení v krátkém čase aplikované letální dávky na delší období (týdny) se projevuje omezením projevů GIT syndromu, protože buňky v Lieberkühnových kryptách reparují poškození během několika hodin a mohou repopulovat klky. Toto však neplatí pro hematologický syndrom, protože klonogenní prekursory buněk kostní dřeně reparují velmi pomalu.

Odděleně musíme pojednat o **účincích na embryo a plod**. Obecně lze předpokládat, že dělící se buňky lidského embrya budou citlivé vůči ozáření. Embryo však nemá povahu neustále se obnovující populace (jako epitel) a možnosti reparace nahrazením poškozených buněk jsou malé. Problém je, jak dlouho zůstávají embryonání buňky „totipotentní“. Jasný je rozdíl mezi mutacemi způsobenými zářením již na úrovni gamet (jsou dědičné) a usmrcením (poškozením) buněk plodu např. v základu nějakého tělesného orgánu, jehož výsledkem je vrozená anomálie. Pro vážné poškození budoucího orgánu stačí zničení několika buněk. Vrozené anomálie se však přirozeně vyskytují u 5 – 8 % novorozenců a na tomto pozadí se teprve objevují anomálie vyvolané ionizujícím zářením.

Připomeňme si, že rozlišujeme tři stadia nitroděložního vývoje:

a) Předimplantační – před zahnízděním oplodněného vajíčka v děložní sliznici.

b) Embryogeneze – organogeneze – zahrnuje období diferenciace orgánů.

c) Fetální růst a vývoj – zahrnuje i pozdní organogenezi.

Odpověď na ozáření je v každém z těchto stadií trochu jiná. Během **preimplantačního období** sestupuje oplodněné vajíčko vejcovody do dělohy. Za současné tvorby placenty se před uhnízděním vajíčko ještě několikrát rozdělí. V tomto stadium může vést ztráta několika buněk (ne jedné či dvou) ke ztrátě celého embrya. U myší lze případné ztráty embryí prokázat histologickými studiemi (pokud došlo k uhnízdění), u člověka toto nepřipadá v úvahu.

Přežití myších zygot se řídí v podstatě jednozásahovou kinetikou (v závislosti log S na D není raménko), převrácená hodnota inaktivační konstanty 1/k se blíží 1 Gy). Odolnost dvoubuněčného embrya je podstatně vyšší. Dávka 2 Gy vede u myší ke ztrátě 80% embryí v preimplantačním stadiu. Vrozené abnormity jsou vzácné, embryo přežívá nebo umírá.

Organogeneze: V tomto období vede k největšímu poškození zničení byť jen několika buněk v základu nějakého orgánu (např. oka, mozku, hypofýzy atp.) – již nejsou k dispozici totipotentní buňky, které by mohly ztracené buňky nahradit. Nejdříve se vyvíjející citlivé základy orgánů jsou základy CNS, nejpozději se zakládají kosti, případně se dokončuje vývoj jiných struktur, který byl zahájen již dříve (oko, zuby, zevní utváření těla). Již v 50. letech 20. století bylo zjištěno, že dávka 1 Gy vyvolává abnormity v podstatě u všech embryí ozařovaných v době organogeneze, významné množství abnormit však vzniká již po dávkách 0,15 – 0,2 Gy. Lze odhadnout, že u člověka je embryo nejcitlivější během 4. nebo 5. týdne těhotenství (kdy si žena ještě nemusí být těhotenství vědoma). Jsou-li během organogeneze aplikovány dávky 1 – 2 Gy, vedou abnormity plodu často k jeho ztrátě.

Fetální růst: V tomto období vede aplikování dávek nad 2 Gy k úmrtí plodu a abnormity jsou málo výrazné. Spíše se projevuje opoždění vývoje a malá porodní váha. U lidí je v tomto období po ozáření dávkou i pod 1 Gy pozorována mikrocephalie.

Bylo zjištěno, že u člověka se nevyskytují orgánové malformace (abnormity) po ozáření v takové míře jako u malých laboratorních živočichů. Na základě rozboru poškození plodů po výbuších atomových pum byly u člověka identifikovány jako hlavní následky nitroděložního ozáření mentální retardace a mikrocephalie. Je též obtížné rozlišit, co dáno účinkem přímo na plod a co je zprostředkováno poškozením těla matky.

2.6.1.4.2 Nestochastické pozdní účinky ozáření

Jako **pozdní účinky** jsou obecně označovány patologické změny tkání, které se objevují měsíce až roky po ozáření. Pro pozdní **nestochastické účinky** existuje prahová dávka a velikost účinku závisí na dávce. Typicky se s těmito účinky setkáváme jako s důsledkem frakcionované terapie. Frakcionace chrání spíše před účinky akutními než pozdními. Protože slovo „nestochastický“ nevystihuje plně podstatu jevu, ICRP (*Internatinal Comission on Radiation Protection*) razí od r. 1991 termín „**deterministický účinek**“.

Existují v zásadě dvě teorie vysvětlující pozdní nestochastické účinky:

a) Deplece (vyčerpání) klonogenních buněk ve tkáni před delší dobou ozářené.
b) Porucha vaskularizace tkáně, která se projevuje fibrotizací a nedostatečným cévním zásobením.

Cévní endotel jako terčová tkáň. Vzhledem k tomu, že pozdní účinky se objevují i ve tkáních s nízkou mitotickou aktivitou, musíme hledat účinný mechanismus, který nezávisí na mitotické aktivitě buněk tkáně. Široce přijímaný názor předpokládá, že poškození vzniká v důsledku změn mikrovaskulatury. Cévní endotel je tkání s obnovujícími se buňkami, která proto může být citlivá k ozáření. Možný je i nepřímý mechanismus poškození v důsledku neprůchodnosti cév, která může být způsobena proliferací buněk nebo trombotizací. Navržený mechanismus začíná zvýšenou propustností stěn cév, po které následují zánětlivé procesy a poškození endotelu – vzniká fibrotizace a zesílení cévních stěn – snížení krevního zásobení – zhoršená difuze látek – navození dalších zánětů a fibrotizace – **cyklický proces** vedoucí k degeneraci a ztrátě funkce.

Pojivové tkáně a parenchym jako terčová tkáň. Poškození pojivové tkáně a parenchymů je alternativním vysvětlením pozdní odpovědi na ozáření. Tyto systémy jsou totiž, byť zvolna, též obnovovány, mají tedy jistý klonogenní potenciál. Délka tohoto cyklu se značně liší v jednotlivých orgánech a tkáních, což by mohlo vysvětlovat, proč se pozdní účinky projevují u různých tkání/orgánů po různé době (pokud by vše záleželo jen na poškození endotelu cév, vznikalo by pozdní poškození všude zhruba po stejné době). Ani toto vysvětlení však není zcela vyhovující, protože nástup pozdního poškození mnohdy nekoresponduje s rychlostí obnovy buněk příslušné tkáně. Je tedy pravděpodobné, že poškození endotelu, pojiv a parenchymu se projevuje současně.

Funkční podjednotky. Tento přístup ke vzniku pozdních účinků vychází z představy, že osud orgánu závisí na osudu jednotlivé tzv. funkční podjednotky. Bylo zjištěno, že rozsah dávek, které vedou k významnému funkčnímu deficitu, je dosti široký a že jedno z možných vysvětlení spočívá v uspořádání kmenových buněk ve **funkčních podjednotkách** (*Functional Subunits* - FSU). Vezměme si nefron tvořený glomerulem, Bowmanovým pouzdrem a tubuly. Když jsou zničeny všechny epiteliální buňky tubulu, nefron je ztracen navždy. V tomto případě je dávka potřebná ke zničení funkce ledvin určena spíše počtem buněk nefronu než celkovým počtem terčových buněk v orgánu. FSU ledvin je nefron, FSU plic je alveolus, FSU míchy je skupina

oligodendrocytů schopná zajistit myelinizaci příslušné skupiny neuronů. V jiných orgánech je definice méně jasná.

Širší definice FSU říká, že jde o objem (někdy plochu – kůže) tkáně, který může být regenerován z jediné přeživší buňky bez ztráty funkční integrity. Podle organizace funkčních podjednotek rozlišujeme orgány „sériové" a „paralelní". V **sériových** orgánech je organizace taková, že zničení jedné funkční podjednotky vede k vážnému poškození funkce celého orgánu (mícha, mozkový kmen, optické nervy). V **paralelních** orgánech nevede ani úplné zničení funkční podjednotky ke zničení funkce orgánu jako celku (plíce, hypofýza, dutina ústní, slinné žlázy, játry, ledviny, močový měchýř). Za „**smíšené**" jsou považovány orgány jako jícen, hltan, hrtan, tenké střevo, rektum, mozek.

Jak se projevují pozdní deterministické účinky u jednotlivých orgánů?

Začneme s GIT. **Jícen** (příčně pruhované svalstvo, roztažná pojivová tkáň a mnohovrstevný dlaždicový epitel). Pozdním účinkem je striktura – zúžení jícnu až do úplného zneprůchodnění pro potravu – v důsledku patrně poškození cév svalů a pojiva. **Žaludek** – kmenové buňky epitelu se chovají podobně jako buňky Lieberkühnových krypt. Pozdní účinky na žaludek jsou popisovány jako fibrotická atrofie sliznice, ztráta motility, roztažnosti a schopnosti trávit. **Tenké a tlusté střevo** – tenké střevo má na vnitřním povrchu klky, tlusté střevo má hladký povrch, typické jsou pohárkové buňky produkující mukus. Pozdní účinky jsou podobné jako u žaludku a jícnu. **Rektum –** fibrotické změny, ztenčení, perforace.

Významné pozdní účinky shledáváme i na **kůži.** Vnější vrstva kůže je tvořena rychle se obnovujícími keratinizovanými buňkami. Na rozdíl od pod ní ležící pojivové dermis je velmi radiosenzitivní. Akutním účinkem je suché a později i vlhké odlupování kůže, vznik mokvavých ploch. Jako pozdní následek se objevují **telangiektazie** (viditelně rozšířené kapiláry). Akutní ztráta vlasů, chlupů a funkce potních žláz může být nevratná. Objevují se fibrotické změny a zjizvení v ozařovaném poli. Podobně reagují na ozáření všechny vnitřní povrchy orgánů, protože mají podobnou histologickou skladbu.

Pozdní účinky na játra, ledviny a plíce. **Játra** byla dříve považována za velmi radiorezistentní orgán. Ozáření však vede ke snížení regenerační schopnosti a později k závažným fibrotickým změnám. **Ledviny** – vedle fibrotických změn, které jsou opět spojovány s poškozením cévního endotelu, byly u zvířat popsány změny resorpční schopnosti tubulů pro vodu a glukózu. **Plíce** – po odeznění zápalu plic se objevuje též fibrotizace, sklerotizace, ztráta elasticity.

CNS: **Mozek** – akutní odpovědí je edém (častý při radioterapii mozkových tumorů), který je připisován narušení tzv. hematoencefalické bariéry. Pozdní reakcí je zhoršení různých mozkových funkcí – je připisováno přechodnému zastavení syntézy myelinu v oligodendrocytech. **Mícha** je považována za velmi radiosenzitivní a musí být chráněna při ozařovacích procedurách. Poškození se projevuje ochrnutím – paralýzou. I v míše se objevují demyelinace a nekrózy. Příčinou je radiační poškození klonogenních buněk (oligodendrocytů, glie) i cévního endotelu.

Pozdní účinky na **oko** se projevují vznikem **katarakty** (zákalu čočky). Jsou známy již z první poloviny 20. století u ozařovaných pacientů i lékařů. Nejde o problém způsobený poškozením vaskularizace (čočka není vaskularizovaná), nýbrž o poškození klonogenních **epiteliálních buněk**, jejichž dceřinné buňky migrují do čočky a vytvářejí v ní průhledná strukturální vlákna. Při jednorázovém ozáření se prahová dávka pohybuje od 2 do 6 Gy, při frakcionaci dávek 11 Gy. Doba latence může být u nižších dávek až 10 let. Vznik katarakty je velmi silně závislý na LET. Pro neutronové záření se udává prahová dávka kolem 1 cGy.

2.6.1.4.3 Stochastické pozdní účinky – kancerogeneze:

Kauzální vztah mezi kancerogenezí a expozicí rentgenovému záření byl rozpoznán někdy kolem roku 1911, avšak skutečnost, že jde o bezprahový efekt, začíná být zřejmá až po druhé světové válce. I když dnes považujeme vznik nádorů po ozáření za bezprahový stochastický efekt, některá pozorování tento názor relativizují: zdá se, že pro některé nádory existuje prahová dávka, a je známo, že invazivita (agresivita) některých nádorů závisí na dávce. V této oblasti samozřejmě nelze provádět žádné experimenty na lidech. Naše znalosti pocházejí ze studií na zvířatech, z vyvolání **nádorové transformace** u buněk pěstovaných in vitro a z pozorování lidí ozářených náhodně nebo při jaderných explozích.

Již ve 30. letech byl u myší prokázán vznik leukémie po ozáření. Při hodnocení studií tohoto druhu je však třeba mít na paměti přinejmenším to, že nádory mají nenulový výskyt i u živočichů neozařovaných a že maximální incidence nedosahuje při žádné dávce 100%. Výsledky získané na zvířatech vysvětlují působení na člověka jen kvalitativně a navíc se zpravidla týkají dávek (desetina až jednotky Gy), které nejsou z hlediska ochrany populace příliš relevantní (zde by byl zajímavý rozsah 1 – 10 mGy, typický např. pro vyšetření CT).

Výsledky studií na zvířatech lze shrnout takto: (1) Ozařováním lze u citlivého živočicha vyvolat vznik téměř jakéhokoliv nádoru. (2) Existují nádory, jejichž frekvenci ozářením ovlivnit nelze. (3) Mechanismy působení záření se liší podle druhu nádoru a expozičních podmínek. (4) Nádor může být vyvolán přímo nebo i zprostředkovaně (v důsledku působení na jiné buňky). (5) Záření o vysokém LET je z hlediska kancerogeneze obecně účinnější. (6) Kancerogenie záření může být ovlivněna mnoha jinými faktory fyzikální nebo chemické (a biologické) povahy, takže se při nízkých či středních dávkách nemusí vůbec objevit. Při vysokých dávkách je kancerogenie snížena neschopností poškozených buněk dělit se.

K nástupu nádorového onemocnění dochází u člověka až po různé dosti dlouhé době po ozáření - **latenci**: po 2 – 5 letech od ozáření se rozvíjí leukémie, avšak některé solidní nádory až po 35 – 40 letech. Již v r. 1941 bylo navrženo, že se proces kancerogeneze skládá ze dvou kroků, mezi nimiž může být značný časový odstup (příčina latence).

1. Iniciace – změna genomu somatické buňky, která je nevratná. Může jít i o aktivaci onkogenního virusu nebo onkogenu.
2. Druhý krok může být označen jako povzbuzení či podpora – ze změněné buňky se začíná vyvíjet nádor. Spuštění nádorového růstu je způsobeno změnou nějakých vnějších podmínek (z hlediska transformované buňky).

Obvykle platí, že s klesajícím dávkovým příkonem se snižuje (při stejné dávce) i pravděpodobnost indukce nádorového bujení, což má nepochybně souvislost s účinnější reparací DNA. Při dlouhých časech ozařování může dojít i k repopulaci tkáně. Na druhé straně má silnější kancerogenní účinek záření o vyšším LET. Při velmi malých dávkách je dávková rychlost bezvýznamná.

Transformace buněk in vitro. Nádorová transformace buněk po ozáření může být pozorována i na euploidních buňkách savčích (lidských) tkáňových kultur. Kolonie buněk nádorově transformovaných se vzhledově liší od kolonií buněk normálních, což umožňuje statistické vyhodnocení transformace. Je nutno provádět korekce na ztrátu klonogenní aktivity (reprodukční smrt) buněk. Mj. bylo zjištěno, že buněčné linie odvozené od hlodavců odpovídají na ozáření mnohem více v závislosti na dávkovém příkonu než buňky odvozené z lidských tkání. U hlodavčích buněk je výraznější i efekt frakcionace. Z toho lze usoudit, že u lidí se více uplatňuje přímý účinek záření než účinek nepřímý. Tyto výsledky též naznačují, že je velmi obtížná extrapolace na člověka u závěrů získaných v experimentech na hlodavčích buňkách.

Zatímco u záření s nízkým LET vede frakcionace ke snížení kancerogenních účinků, u záření s vysokým LET byl pozorován spíše opačný efekt.

Byly identifikovány látky, které samy o sobě nevyvolávají transformaci, ale je k tomu nutné předchozí ozáření. Ve srovnání s pouhým ozářením je zvýšení frekvence transformací několikanásobné. Klasickým příkladem je krotonový olej (dříve používaný jako silné projímadlo), konkrétně jeho složka 12-O-tertradekanoyl-forbol-13-acetát – zkratka TPA.

Transformace normálních buněk na buňky nádorové je za podmínek *in vivo* ovlivňována celou řadou vnitřních faktorů (např. hormony, imunitní reakce, stáří organismu aj.), které lze v pokusech in vitro modelovat jen velmi svízelně nebo vůbec ne.

2.6.1.4.4. Radiační kancerogeneze v lidské populaci.

Nejdříve uvedeme, jaké vzorky populace byly dosud (od počátku 20. století) z hlediska radiační kancerogeneze zkoumány:

a) Profesní expozice: Radiologové exponovaní při své práci, horníci vystavení radonu (zejména v uranových dolech), dělnice dříve malující svítící ciferníky hodin uranovou barvou.

b) Medicínské expozice: Pacienti s ankylózní spondylitidou (morbus Bechtěrev, chronické zánětlivé onemocnění páteře) léčení rtg zářením, ženy ozařované pro nezhoubná onemocnění v oblasti prsou a pánve, lidé opakovaně snímkovaní v tuberkulózních sanatoriích, děti ozařované při nezhoubných diagnózách jako zvětšený brzlík nebo trichofycie, děti ozařované *in utero* pro diagnostické účely v průběhu těhotenství matky.

c) Následky jaderných výbuchů a havárií: Lidé, kteří přežili jaderné výbuchy v Hirošimě a Nagasaki dle podrobné evidence pozdních efektů padesát let vedené americkými institucemi *The Atomic Bomb Casualty Commission* a následně *The Radiation Effects*

Research Foundation. Dále obyvatelstvo části Marshallových ostrovů v Tichém oceáně vystavené jadernému spadu v 50. letech, pracovníci a vojáci exponovaní při pokusných jaderných výbuších (Tichý oceán, Nevadská poušť….), obyvatelstvo v okolí Nevadské pouště vystavené jadernému spadu, obyvatelstvo Ukrajiny i jiných zemí vystavené jadernému spadu po Černobylské havárii (neúplná data, jediné, co je jisté, je zvýšený výskyt nádorových onemocnění štítné žlázy).

Studované příčiny radiační kancerogeneze v populaci se značně liší svým charakterem – druh záření, dávkový příkon, homogenita ozáření apod. – proto jsou srovnání velmi obtížná.

Populační riziko vzniku zhoubných nádorů může být vyjadřováno jako relativní nebo absolutní, a to za pomocí rizikových koeficientů. **Absolutní riziko:** *o kolik* se zvýší riziko rakoviny, tj. její výskyt – incidence - např. na 1 milión obyvatel, po expozici jednotkové dávce oproti přirozenému výskytu, bez ohledu na to, jak je velký. **Relativní riziko**: *kolikrát* vyšší bude riziko rakoviny po expozici jednotkové dávce ve srovnání s přirozeným výskytem.

Vyjádření rizika radiační kancerogeneze. Můžeme vycházet z lineární závislosti:

$I_D = I_n + \alpha_1 D$

nebo lineárně kvadratické závislosti:

$I_D = I_n + \alpha_1 D + \alpha_2 D^2$,

kde D je dávka, α_1 – lineární koeficient rizika (význačný spíše pro záření s vysokým LET), α_2 je kvadratický koeficient rizika (význačný spíše pro záření s nízkým LET), I_D – incidence rakoviny pro dávku D, I_n – normální incidence onemocnění. Zatím nelze rozhodnout, zda pro člověka ozářeného fotonovým zářením lépe vyhovuje model lineární, kvadratický či lineárně kvadratický.

Model **absolutního rizika** je založený na domněnce, že riziko spojené s určitou dávkou záření je určeno číslem, které je zcela nezávislé na riziku spontánního výskytu téže nemoci. Rizika spontánního a radiací podmíněného výskytu se sčítají. Model **relativního rizika** je založený na domněnce, že pravděpodobnost radiogenní rakoviny je přímo úměrná přirozenému výskytu onemocnění. Jinými slovy – v tomto modelu je riziko násobkem přirozeného rizika.

Absolutní riziko tedy zapíšeme:

$b = \lambda_1 - \lambda_0$,

kde b je riziko spojené jen s ozářením, λ_1 – incidence v ozářené populaci, λ_0 – incidence v neozářené populaci. Relativní riziko zapíšeme:

$r = \lambda_1/\lambda_0$,

kde r je rizikový faktor/relativní riziko. Absolutní i relativní riziko může být v lidské populaci smysluplně definováno pouze pro *určitou vrstvu* společnosti (danou zejména věkem a pohlavím). Odhad faktorů *b* i *r* je velmi nepřesný s ohledem na malé datové soubory a silnou závislost na vybrané společenské vrstvě.

Orgánová specifičnost radiogenní rakoviny: Zatímco dříve se soudilo, že z hlediska kancerogeneze je nejcitlivějším orgánem kostní dřeň, dnešní data, opřená mj. o upřesněné výsledky získané v Hirošimě a Nagasaki, tvrdí, že nejrizikovější jsou plíce a prsy.

2.6.2. Zobrazovací metody využívající ionizujícího záření

Vyšetřovací metody využívající ionizující záření jsou prakticky výhradně metodami zobrazovacími. Splnily dávný sen lékařů o nahlédnutí do nitra lidského těla bez porušení jeho integrity. V prvé polovině minulého století byla jedinou takovou metodou rentgenologie, a to ve svých dvou základních podobách – skiaskopie a skiagrafie. V druhé polovině minulého století, ve shodě s novými technickými poznatky, byla rentgenová diagnostika obohacena o výpočetní tomografii (CT) a rozšířily se tomografické metody využívající radionuklidů. Jedinými plnohodnotnými alternativami této skupiny zobrazovacích metod je zobrazení ultrazvukové a zejména zobrazení využívající jevu nukleární magnetické rezonance, o kterých pojednáváme v jiných oddílech této učebnice.

2.6.2.1. Zobrazení projekčními rentgenovými přístroji

Rentgenová diagnostika se ve své klasické podobě rozvíjí od r. 1895, kdy *Wilhelm Konrad Röntgen* (1845 – 1923) pořídil první snímek části lidského těla. Dnes jsou sice některá rentgenová vyšetření nahrazována vyšetřeními pomocí magnetické rezonance, ultrazvuku nebo radioizotopů, avšak jde o metodu stále velmi často využívanou. Výhodou je relativně nízká cena i přesnost. Nevýhodou je vždy jistá zátěž vyšetřovaných pacientů ionizujícím zářením.

Rentgenové zobrazovací metody vycházejí z principu nestejné absorpce a rozptylu rentgenového záření v tkáních lidského těla. Výslednicí těchto dvou jevů je útlum neboli zeslabení rentgenového záření, který můžeme snadno popsat matematicky. Malý pokles intenzity záření $-dI$ v tenké homogenní vrstvě látky je úměrný její tloušťce dx, intenzitě I záření dopadajícího na vrstvu a specifické konstantě μ:

$$-dI = \mu I dx$$

Po úpravě označované jako separace proměnných dostáváme:

$$dI/I = -dx\mu$$

Po integraci této diferenciální rovnice (meze určitého integrálu jsou dány změnou proměnné x od hodnoty nula do x, intenzita záření I se mění od hodnoty I_0 do I) dostáváme:

$$\boldsymbol{I = I_0.e^{-\mu.x}},$$

kde I je intenzita záření prošlého vrstvou o tloušťce x, I_0 je původní intenzita dopadajícího záření, μ je **lineární koeficient útlumu** [m^{-1}] závislý na druhu záření, na chemickém složení prostředí a jeho hustotě.

Hmotnostní koeficient útlumu μ/ρ, kde ρ je hustota prostředí, pak *nezávisí* na hustotě. Tento koeficient závisí především na tzv. efektivním protonovém čísle absorbujícího prostředí, které je dáno průměrem protonových čísel přítomných prvků s přihlédnutím k jejich relativnímu zastoupení (tj. jejich váženým průměrem), na energii procházejícího záření a druhu interakce fotonů s prostředím (uplatňuje se fotoelektrický jev a Comptonův rozptyl - viz kap. 1.1.4.1).

2.6.2.1.1 Vznik rentgenového záření

Existenci rentgenového záření odhalil *Roentgen* na podzim roku 1895 při pokusech s tzv. katodovým zářením, o kterém dnes víme, že je proudem elektronů mezi katodou a anodou vakuové trubice ve zředěném plynu ionizovaném elektrickým proudem. Roentgen, působící tehdy na univerzitě v německém Würzburgu, zpočátku neznal přesnou podstatu svých „paprsků X“, ale popsal jejich základní vlastnosti, včetně schopnosti exponovat fotografickou desku. Již měsíc po svém objevu pořídil první rentgenový snímek – ruky své ženy se snubním prstenem. Během jediného roku se Roentgenův (nepatentovaný) objev prosadil na poli medicíny i jinde. V roce 1901 získává *Roentgen* první Nobelovu cenu udělenou za fyziku. V roce 1996 *Becquerelem* učiněný objev přirozené radioaktivity byl asi inspirován prací Roentgenovou.

Rentgenové záření jsou svazky fotonů, tj. kvant energie elektromagnetického pole o hodnotách E určených Planckovým vzorcem:

$$E = h.f,$$

kde h je Planckova konstanta ($6{,}63 \cdot 10^{-34}$ Js), a f frekvence kmitů elektromagnetického pole. Již víme, že toto záření ionizuje atomy prostředí, vyvolává chemické reakce následkem tvorby volných radikálů a způsobuje vážná poškození živých organismů – kap. 2.6.1. V praxi je získáváme pomocí tzv. **rentgenek** neboli **Coolidgeových trubic.** (Původní Roentgenovy trubice byly odlišně konstruované, nebylo v nich vysoké vakuum, neměly žhavenou katodu. Coolidgeovy trubice je nahradily zhruba dvacet let po původním objevu.) Jsou to evakuované skleněné trubice obsahující dvě elektrody - kladnou anodu a zápornou žhavenou katodu. K elektrodám musí být přiváděno vysoké stejnosměrné elektrické napětí (desítky kV až 150 kV). Vysoká teplota vlákna katody umožňuje **termoemisi** elektronů z jejího povrchu. Takto v okolí vlákna vytvářený elektronový oblak je elektrostaticky přitahován k anodě. Elektrony přitom získávají vysokou rychlost. Schéma rentgenky pro diagnostické účely je na obr. 2.6.2.1.1a. Elektron s nábojem e ($1{,}602 \cdot 10^{-19}$ C) v elektrostatickém poli s potenciálovým rozdílem (napětím) U má potenciální energii E_p:

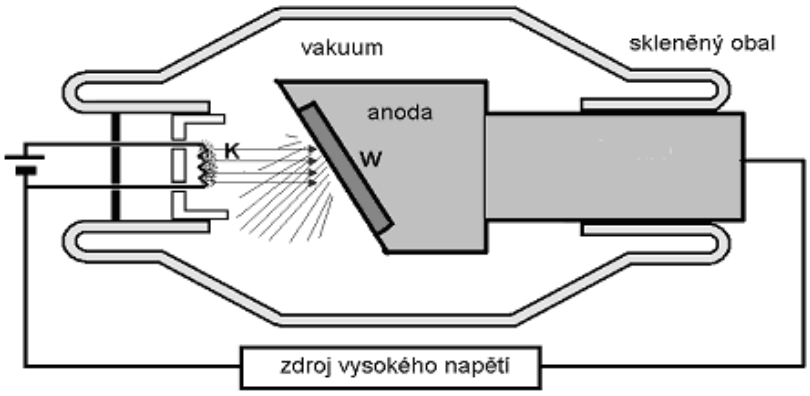
$$E_p = U.e$$

Těsně před dopadem elektronu na povrch anody je jeho celá původní **potenciální energie** E_p (kterou měl v okamžiku opuštění katody) přeměněna v **kinetickou energii** E_K. Pak s ohledem na zákon zachování energie platí:

$$E_p = E_K = U.e = \frac{1}{2}\mathrm{mv}^2,$$

kde $E_K = 1/2\ m.v^2$ je kinetická energie elektronu, v je jeho rychlost a m hmotnost. Je zřejmé, že při zanedbání relativistických efektů je rychlost elektronu v dopadajícího na anodu dána výrazem:

$$v = \sqrt{\frac{2U \cdot e}{m}}.$$



Obr. 2.6.2.1.1a. Schématický řez rentgenkou. K - katoda - žhavené wolframové vlákno, W - wolframová destička.

Předpokládejme nyní, že se veškerá kinetická energie elektronu přemění po dopadu na anodu v energii fotonu rentgenového záření. Dochází k tomu v důsledku úplného zabrždění elektronu, který se přitom musí zbavit své kinetické energie. Je to vzácný případ, ale může nastat. Energie tohoto fotonu může pak dosahovat hodnoty:

$$E = h.f = \frac{1}{2}\mathrm{m}v^2 = U.e.$$

Je tedy zřejmé, že maximální energie fotonů rentgenového záření je přímo úměrná napětí U mezi anodou a katodou. Můžeme také vyjádřit nejkratší možnou vlnovou délku fotonu λ_{min}. Jestliže platí:

$$c = \lambda_{\mathrm{min}}.f \qquad \text{a také} \qquad f = \frac{U \cdot e}{h},$$

pak snadno odvodíme, že

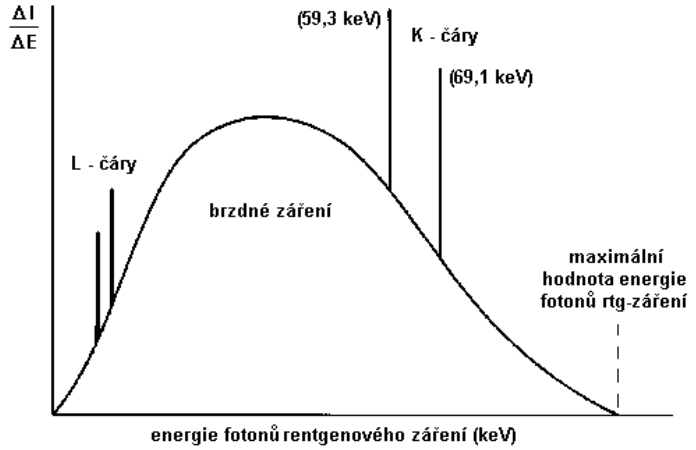
$$\lambda_{\mathrm{min}} = \frac{h \cdot c}{U \cdot e},$$

kde c je rychlost fotonů ve vakuu.

Rentgenové záření vzniká dvěma mechanismy. Ta část anody Coolidgeovy trubice, na kterou dopadají elektrony, je vyrobena z těžkého kovu, nejčastěji wolframu. Stačí-li nám fotony o nižší energii, můžeme použít molybden nebo měď – takové anody jsou typické pro zubní rentgenové přístroje. V elektronovém obalu těžkého kovu je mnoho elektronů, takže elektrony urychlené elektrostatickým polem jsou při dopadu na atom kovu prudce brzděny odpudivou silou, čímž ztrácejí svou kinetickou energii. Ke ztrátám energie vede i zakřivování jejich drah. Energie dopadajících elektronů se takto mění v energii emitovaných fotonů. Vznikající záření se nazývá **záření brzdné**. Účinnost tohoto procesu přeměny energie je však malá - jen asi 1 % kinetické energie elektronů je transformováno do energie fotonů, zbytek se v konečném důsledku mění v teplo. Proto musí být anoda masivní, aby měla velkou tepelnou kapacitu. Muže též mít tvar disku a rotovat, takže se neustále mění místo dopadu elektronového svazku (je jím okraj disku) a tím se rozkládá tepelná zátěž na větší plochu.

Druhý mechanismus vzniku rentgenového záření vysvětlujeme na základě struktury elektronového obalu terčových atomů. Dopadající elektrony mohou vyrazit elektron z nejvnitřnějších vrstev K nebo L. Tak vzniká v obalu neobsazené místo, které musí být okamžitě obsazeno jiným elektronem z vnějších vrstev. S ohledem na značné energetické rozdíly mezi vnitřními elektronovými hladinami těžkých atomů, musí být při těchto přeskocích elektronů uvolňováno též značné množství energie. Děje se tak vyzářením monoenergetického fotonu rentgenového záření, které je pak označováno jako **záření charakteristické**.

Na Obr. 2.6.2.1.1b je znázorněno **energetické spektrum**, přesněji **histogram energií fotonů** rentgenového záření vznikajícího současně oběma popsanými mechanismy. V obrázku jsou vyznačena ostrá maxima energie některých složek charakteristického záření („spektrálních čar“), jež odpovídají přeskokům z různých energetických hladin elektronového obalu do uprázdněných orbitalů po vyražených elektronech, čili do tzv. vakancí. Většina emitované energie je ovšem nesena brzdným zářením a odpovídající průběh křivky histogramu je spojitý až do určité maximální hodnoty energie fotonů, které odpovídá nejmenší možná vlnová délka záření λ_{min} (viz výše). Tato část křivky je shodná pro různé materiály anody, zatímco maxima emise charakteristického záření jsou charakteristická pro určitá uspořádání elektronového obalu, tj. pro určité materiály anody, např. wolfram. Charakteristické rentgenové záření proto může být použito i pro chemickou analýzu materiálu, čehož se využívá v souvislostech vědeckých (analýza materiálu pod elektronovým mikroskopem) i ryze praktických (např. zlatnictví).



Obr. 10.2.1.1b. Energetické spektrum rentgenového záření. Brzdné záření představuje spojitou část spektra, charakteristické záření je čárové. Graf vyjadřuje závislost relativního podílu emitované intenzity záření ΔI, připadajícího na jednotkový interval energií emitovaných fotonů ΔE. Viz též text.

Intenzita rentgenového záření (energie záření kolmo procházející jednotkovou plochou za jednotku času) závisí na počtu elektronů dopadajících na anodu čili na proudu procházejícím rentgenkou. Lze ji měnit nastavením žhavení katody.

Záření vycházející z anody má obvykle vlnové délky v rozsahu 0,001 - 10 nm.

2.6.2.1.2 Základní součásti rentgenového přístroje

V zásadě každý rentgenový diagnostický přístroj se skládá z několika základních částí. Jsou to jednak části elektrické - zdroj vysokého napětí, rentgenka, ovládání a většinou i detektor obrazu, jednak části mechanické, které umožňují polohování vyšetřovaného pacienta a poskytují mechanickou oporu celému systému.

Zdroj vysokého napětí pro napájení rentgenky se skládá především z transformátoru, usměrňovače a obvodů pro vyhlazení průběhu napětí. **Transformátor** převádí poměrně nízké napětí v síti (230 nebo 400V) na velmi vysoké napětí potřebné pro napájení rentgenky. Výstupní napětí transformátoru je plynule nastavitelné a jeho vyšší hodnoty umožňují dosáhnout vyšší energie fotonů rentgenového záření. Toto vysoké napětí je však střídavé, takže by pro produkci rentgenového záření mohla být využita jen každá druhá půlperioda střídavého proudu. Proud elektronů může totiž rentgenkou procházet jen od žhavého vlákna katody k anodě. Účinnost rentgenky je proto zvyšována usměrněním střídavého proudu na proud stejnosměrný pomocí **usměrňovače**. Usměrňovač však poskytuje pulsující proud tvořený sinusovými půlvlnami. Proměnlivé napětí těchto půlvln by vedlo k nežádoucí produkci fotonů o nízké energii (všechny se pohltí v těle, zvýší dávku záření pro pacienta a nepřispějí ke vzniku obrazu. Z tohoto důvodu je vhodné tento pulsující proud **vyhladit**.

Měníme-li velikost procházejícího proudu (změnou žhavení katody), mění se intenzita svazku rentgenového záření, tj. nikoliv energie jednotlivých fotonů. Energii fotonů a tím i pronikavost rentgenového záření měníme pomocí napětí mezi anodou a katodou.

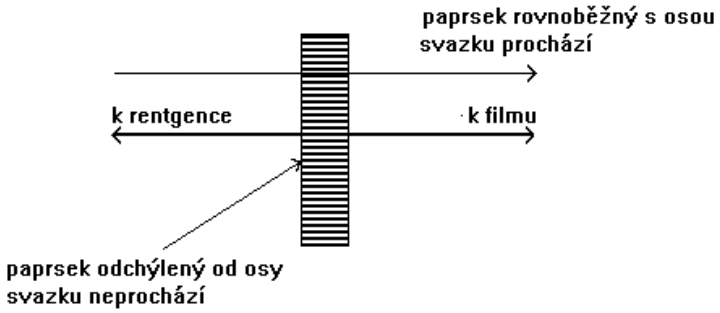
Ovládání rentgenového přístroje mělo původně podobu ovládacího pultu vybaveného zejména voltmetrem a ampérmetrem pro kontrolu napětí a proudu na rentgence, ampérmetrem pro kontrolu žhavicího proudu, ovladači, časovými spínači apod. Další prvky zde sloužily pro polohování přístroje a pacienta. U moderních přístrojů je většina těchto funkcí řízena prostřednictvím programu řídícího počítače. Ovládání bývá umístěno mimo vyšetřovací místnost nebo za ochranným štítem z olovnatého skla, což brání zbytečnému ozařování personálu.

Hlavní mechanickou součástí přístroje je stojan, který nese rentgenku uzavřenou do ochranného pouzdra. Stojan je obvykle mechanicky spojen s vyšetřovacím stolem, na který uléhá pacient. Ve stolu je zabudována sekundární clona (viz dále) a vkládá se do něj kazeta s radiografickým filmem nebo je jeho součásti jiný detektor obrazu (viz dále) aj. Konstrukce přístroje často umožňuje nejen pohyby stolu s pacientem, ale i rentgenky.

S relativní uniformitou elektrické části rentgenových přístrojů kontrastuje variabilita mechanických částí, které jsou uzpůsobeny konkrétnímu využití těchto přístrojů.

2.6.2.1.3. Chod rentgenových paprsků a vznik rentgenového obrazu

Rentgenové záření vychází z malého **ohniska** anody, do kterého dopadá svazek elektronů přicházejících od katody. Nejedná se tedy o bodový zdroj záření, je to spíše vrstva kovu eliptického tvaru. Z ohniska se rentgenové záření šíří přímočaře do okolí rentgenky. Prochází nejdříve její skleněnou stěnou. Již zde jsou některé fotony o nižší energii absorbovány. Pak dochází k absorpci nízkoenergetických fotonů ve **filtru**, který je vyroben např. z hliníkového plechu. Tento filtr pohlcuje fotony, které by nemohly přispět k tvorbě obrazu a přitom by mohly poškodit pacienty - zvyšovaly by absorbovanou dávku v kůži a v podkoží, neboť dále nemohou proniknout. V závislosti na použitém kovu dochází k odstranění buď fotonů o příliš nízkých energiích (hliníkový nebo měděný plech) nebo naopak příliš vysokých energiích (typicky u mamografie, využívají se těžké kovy). Svazek záření potřebný k vytvoření obrazu je prostorově vymezen **posuvnými clonami** a kónickými **nástavci** vyrobenými například z olova. Rentgenové paprsky procházejí tělem, kde dochází k útlumu, pak projdou tzv. **sekundární** neboli **Buckyho clonou**, která je již v blízkosti místa vzniku obrazu - obr. 2.6.2.1.3a – jejíž funkcí je odstranění rozptýlených fotonů zhoršujících kontrast snímků. Teprve pak dopadají na fotografický film nebo digitální snímač (při zobrazení pomocí zesilovače obrazu, respektive skiaskopických procedurách nelze tuto clonu použít). Latentní fotochemický nebo viditelný obraz je výsledkem prostorově nerovnoměrného zeslabení prošlého svazku záření, jež je dáno různými koeficienty zeslabení a různými tloušťkami tělesných struktur a jejich projekcí na stínítko nebo film.



Obr. 2.6.2.1.3a. Sekundární (Buckyho) clona pohlcuje rozptýlené záření. Je tvořena navrstvenými nebo do kanálků uspořádanými olověnými lamelami (pásky), mezi kterými je slabě absorbující materiál. Mezerami mezi lamelami či skrze kanálky mohou projít pouze paprsky ve směru původního svazku. Aby clona nevrhala stín na film, musí mít velmi jemnou strukturu nebo se při expozici pohnout, čímž se jejich stín rozmaže a nebude na výsledném obraze zřetelný. Sekundární clona sice zvyšuje expozici pacientů 2-6 x, avšak absorbuje 80-90 % rozptýleného rentgenového záření.

Pro přímé pozorování obrazu v čase potřebujeme fluorescenční stínítko, které se u moderních přístrojů stalo součástí zesilovače obrazu a vlastně i digitálního snímače. Vyšetřovací metoda je pak označována jako **skiaskopie** nebo **fluoroskopie**. Trvalé obrazy - snímky - získáváme v podobě negativu na vyvolaném filmu – pak hovoříme o **skiagrafii**. Zčernání sice vyvolává i samo rentgenové záření, je však velmi výhodné kombinovat film s fluorescenčním stínítkem. Je tím dosaženo podstatného zesílení zčernání – padesáti- i

vícenásobného. Kazety s filmem jsou opatřeny fluorescenčními tzv. **zesilovacími fóliemi** z obou stran přiloženými k filmu, který má také z obou stran emulzi. Současná fluorescenční stínítka využívají prvků ze skupiny vzácných zemin, jako je gadolinium nebo lanthan. Dříve se pro tyto účely používalo méně účinného wolframanu vápenatého. V každém případě snímek na filmu vzniká především účinkem viditelného či ultrafialového světla. Mechanismus zčernání filmu a postup při jeho vyvolávání se v zásadě neliší od klasického fotografického postupu (většinou zautomatizovaného).

2.6.2.1.4 Ukazatele výkonu rentgenového přístroje a jejich význam. Ostrost a kontrast snímků.

Ukazatele výkonu (někdy označované poněkud širším výrazem „technické parametry“) jsou v zásadě fyzikální veličiny, které mají význam pro posuzování správnosti funkce nějakého zařízení či pro hodnocení jeho kvality. Setkáváme se s nimi u prakticky všech zařízení používaných v medicíně a dokonce i v běžné životní praxi. Například televizní přijímač má také své ukazatele výkonu – jas obrazovky, výkon reproduktorů, spotřebu energie apod. Je účelné se trochu podrobněji seznámit s ukazateli výkonu rentgenových přístrojů (řadu z nich je snadné aplikovat i na přístroje používané v jiných zobrazovacích metodách).

Patrně nejdůležitějším ukazatelem výkonu rentgenového snímku je z hlediska jeho kvality **prostorové rozlišení**, které se projevuje různou ostrostí obrazu. Ani kvalitní rentgenový snímek není dokonale ostrý. Tato **neostrost** má řadu příčin

(1) **Pohyby pacienta -** např. třes, pohyby malých dětí, dýchací pohyby aj. Tento negativní faktor může být omezen zkrácením expoziční doby, k čemuž je však nutný intenzivnější svazek rentgenového záření.

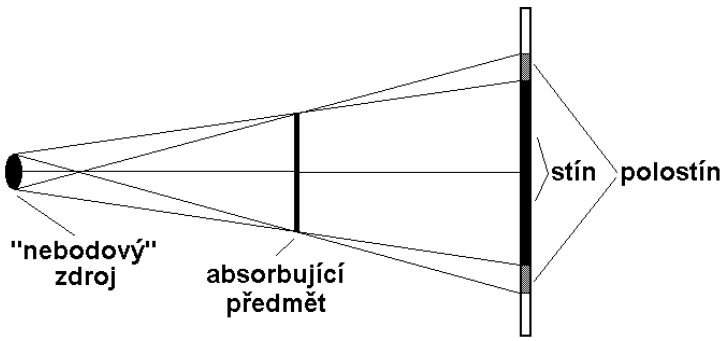
(2) **Geometrický polostín** je způsoben plošným charakterem ohniska anody. Paprsky dopadají proto na rozhraní různě absorbujících prostředí pod různými úhly, čímž vzniká neostrost průmětů jejich obrysů - viz Obr. 2.6.2.1.4a.

Geometrický polostín lze omezit zejména:

- zmenšením plochy ohniska. To však zvyšuje nároky na chlazení anody
- zmenšením vzdálenosti mezi pacientem a filmem nebo stínítkem
- zvětšením vzdálenosti mezi rentgenkou a pacientem

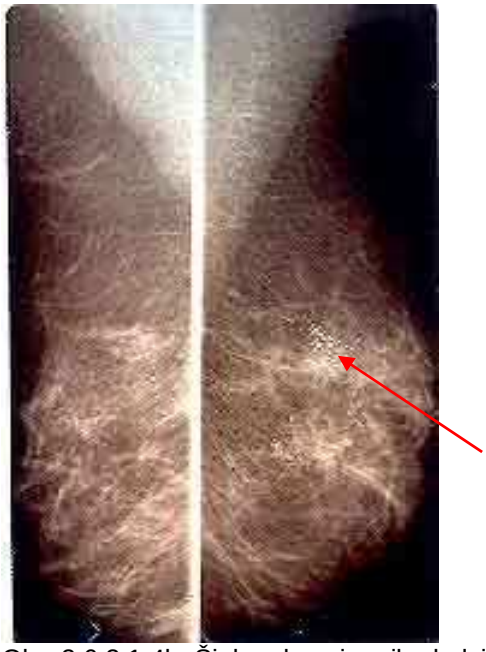
(3) Dochází k **ohybu** rentgenového záření pod malými úhly i k jiným druhům rozptylu. Rozptýlené paprsky, které již nemají původní směr šíření svazku, jsou sice z větší části pohlceny Buckyho clonou, avšak přesto mohou způsobit vznik neostrosti i nahodilé zčernání fotografické emulze.

(4) Světlo emitované zesilovacími fóliemi přiloženými k filmu osvětluje nejen prostorově nejbližší část filmu, ale do jisté míry i sousední oblasti. Podobně se chová světlo vznikající v luminiscenční vrstvě digitálního snímače.



Obr. 2.6.2.1.4a K výkladu vzniku geometrického polostínu, tj. neostrosti rentgenového obrazu.

Pro úplnější vysvětlení ukazatelů výkonu rentgenových přístrojů musíme zavést nejprve pojem **cílová anatomie / patologie.** Je to to, co chceme vidět na obraze, např. zlomeniny kostí, nádory atd. Dalším pojmem je „**výsledná kvalita zobrazení cílů**“ (*Target Image Quality Outcomes*). Pojmenováváme takto kvality, které musí mít obraz, abychom byli schopni vidět cílovou anatomii a patologii dostatečně zřetelně pro stanovení přesné diagnózy, např. může jít o ostré obrysy kostí, jsou-li cílovou anatomií štěrbiny mezi karpálními kůstkami v zápěstí, které potřebujeme změřit (u dospělého nejsou štěrbiny větší než 2 mm). Výslednou kvalitou zobrazení cíle tedy budou *ostré obrysy*. Cílová anatomií/patologií může vzestupná část aorty a levá plicní tepna, které potřebujeme rozlišit při boční projekci hrudníku. Výslednou kvalitou zobrazení cíle bude zjevně rozlišení málo kontrastních tkání. Cílovou anatomií/patologií mohou být mikrokalcifikace v ženském prsu, jejichž přítomnost může znamenat zhoubný nádor – Obr. 2.6.2.1.4b. Žádanou výslednou kvalitou zobrazení cíle je jistě vysoká rozlišitelnost velmi malých objektů.



Obr. 2.6.2.1.4b. Šipka ukazuje mikrokalcifikace.

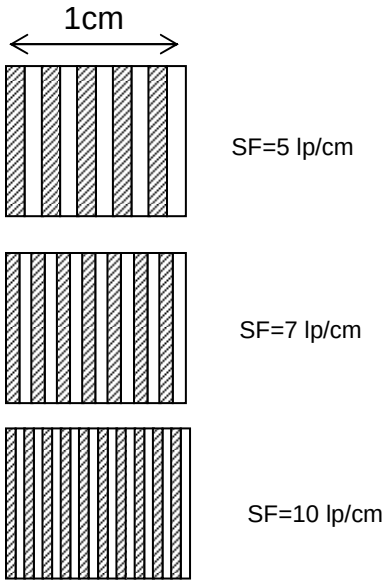
Připomeňme si definici: **ukazatel výkonu přístroje** je měřitelná fyzikální specifikace lékařského přístroje poskytující informaci o tom, jak je přístroj kvalitní. Jako standardy výkonnosti lékařských přístrojů pak označíme doporučené hodnoty ukazatelů výkonu.
Nejvýznamnější ukazatele výkonu:

1) Prostorové rozlišení (SR – *spatial resolution*)
2) Rozlišení kontrastu (CR – *contrast resolution*)
3) Poměr signál – šum (SNR – *signal-to-noise ratio*)
4) Geometrická přesnost
5) Uniformita (stejnorodost)

Prostorové rozlišení charakterizujeme veličinou zvanou prostorová frekvence (SF, *spatial frequency*), která nám říká kolik dvojic čar můžeme rozlišit v určitém intervalu vzdálenosti, např. na 1 cm - Obr. 2.6.2.1.4c.. Dvojicí čas je tmavý a světlý proužek. Jde vlastně o testovací objekty, na jejichž snímcích mají být čáry rozeznatelné.

Pro testování **rozlišení kontrastu** potřebujeme vhodně uspořádané disky vyrobené z materiálu s klesajícím kontrastem (tj. rozdílem jejich koeficientu útlumu a koeficientu útlumu okolního materiálu) zalité do málo absorbující desky. Chceme-li změřit **poměr signál – šum**, zakryjeme detektor tenkým stejnorodým měděným plátem a exponujeme. Příčinou šumu je náhodná proměnlivost fluence energie ve svazku rentgenového záření (energie procházející jednotkovou plochou [$J \cdot m^{-2}$]) a nestejná citlivost detektoru v jeho ploše. Pak provedeme mnoho náhodných měření stupně šedi (pomocí densitometru u filmu nebo s použitím programového vybavení pro zpracování obrazu u digitálních systémů) a sestrojíme histogram. Velikost šumu určuje směrodatná odchylka průměrné hodnoty stupně šedi. Poměr signál/šum je pak určen podílem průměrné hodnoty a směrodatné odchylky. **Geometrickou přesnost** měříme např. takto: podél vhodně zvolených os změříme velikosti, resp. polohy obrazů a srovnáme se skutečnou velikostí, resp. polohou vhodně uspořádaných objektů. **Stejnorodost čili uniformita** je testována pomocí zobrazení jemné kovové síťky. Můžeme najít oblasti, kde je odlišný obraz (tmavší, méně ostrý) ve srovnání se zbytkem obrazu). Následující tabulka přiřazuje cílovým

anatomiím/patologiím požadované kvality zobrazení cílů a pojmenovává příslušné ukazatele výkonu, které k dobrému zobrazení zvoleného objektu (anatomie/patologie) potřebujeme.



Obr. 2.6.2.1.4b. Hodnocení prostorového rozlišení.

Cílová anatomie / patologie	**Požadované kvality zobrazení cílů**	**Nejdůležitější ukazatel výkonu**
rozlišení karpálních kůstek	*ostré* obrysy	vysoké prostorové rozlišení
blízké vícenásobné zlomeniny	*separované* obrazy blízkých lineárních objektů	vysoké prostorové rozlišení
malé kalcifikace v prsech	vysoká *rozlišitelnost* velmi malých objektů	vysoký poměr signál - šum
rozlišení tukové a svalové tkáně	vysoký *kontrast* u málo „vzájemně“ kontrastních tkání	vysoké rozlišení kontrastu
hodnocení zvětšeného srdce	*přesné zobrazení* geometrie, tj. žádné zkreslení obrazu	vysoká geometrická přesnost
rozlišení stejnorodých zdravých tkání	*stejnoměrnost* stupně šedi nebo textury v obraze zdravé tkáně	stejnorodost (uniformita)

Obecné poznámky a shrnutí: Vždy je nutno zvolit zařízení, jež má ukazatel výkonu, který nejlépe zviditelní studovanou anatomii/patologii. Pokus o zlepšení jednoho ukazatele může vést ke zhoršení jiného, takže je nutná opatrnost a kontrola, který ukazatel výkonu je nejdůležitější. Pokusy o zlepšení ukazatelů výkonu často vedou k vyšším pacientským dávkám (je nutné si položit otázku, zda zlepšený ukazatel je skutečně nutný pro zlepšení přesnosti diagnózy). Protokoly (standardní pracovní postupy) musí být sestaveny tak, aby nedošlo ke zhoršení klíčových ukazatelů výkonu.

Měkké tkáně vykazují poměrně malé rozdíly velikosti koeficientu útlumu a na běžném rentgenovém snímku jsou téměř nerozlišitelné. Proto byly do praxe uvedeny **kontrastní látky**. Používají se pro zviditelňování především dutin, cév a duktů. Můžeme dosáhnout pozitivního nebo negativního kontrastu, čili koeficient útlumu prostředí může být výrazně zvýšen nebo snížen oproti okolní tkáni. **Pozitivního kontrastu** dosáhneme látkami obsahujícími těžké atomy. Například suspenze síranu barnatého (M_{Ba} = 137,33), označovaná

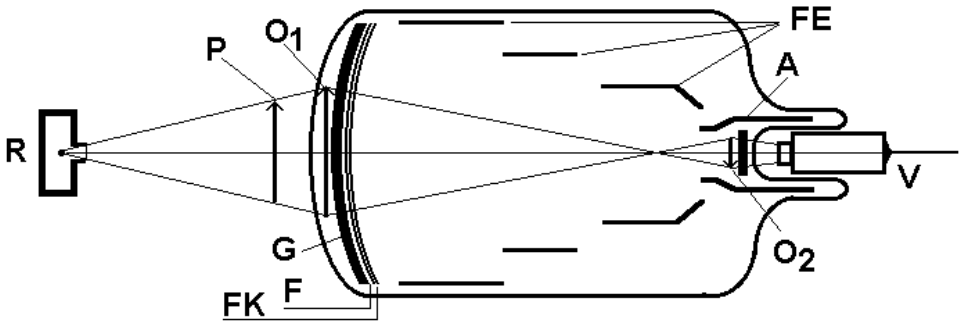
jako “baryová kaše”, je používána pro zobrazení a funkční vyšetření trávicího traktu. Látka může být podávána ústy nebo konečníkem. Pro vyšetřování cév, žlučových i močových cest aj. jsou používány sloučeniny s vysokým obsahem jódu.

Některé vnitřní orgány mohou být vyšetřovány pomocí **negativního kontrastu**. Používá se vzduchu nebo různých plynů (CO_2). Dutiny jsou nafouknuty, takže se zobrazí jako struktury o velmi nízké absorpci. S negativním kontrastem se setkáme např. při vyšetřování intrapleurální nebo peritoneální dutiny. Tlusté střevo může být s výhodou zobrazeno pomocí kombinace pozitivního a negativního kontrastu.

2.6.2.1.5 Zesilovač obrazu

Přímé pozorování obrazu na fluorescenčním stínítku (štítu) s sebou přinášelo riziko pro pacienty i vyšetřující radiology vlivem poměrně velkých absorbovaných dávek záření. Proto byly uvedeny do praxe **zesilovače (rentgenového) obrazu**.

Zesilovače obrazu obsahují primární fluorescenční stínítko, fotokatodu, anodu, fluorescenční stínítko anody a elektronovou optiku. Rentgenové záření prochází tělem pacienta a vytváří slabý světelný obraz na kruhovém fluorescenčním stínítku s typickým průměrem od 15 do 40 cm. Emitované fotony viditelného světla způsobují fotoelektrický jev na fotokatodě, která se nachází na druhé straně tenkého skleněného nosiče fluorescenčního stínítka. Fotoelektrony jsou napětím mezi fotokatodou a anodou (15 - 22 kV) a elektronovou optikou (fokusující a současně urychlující elektrody) usměrňovány na fluorescenční stínítko v blízkosti anody, kde vytvářejí malý, převrácený, avšak řádově 10 000-krát jasnější obraz ve srovnání s obrazem původním. Někdy je anoda tvořena tenkou kovovou fólií, jíž mohou proniknout urychlené elektrony na anodové stínítko a která současně brání zpětnému osvitu primárního stínítka. Tento obraz je pak pozorován pomocí videokamery či spíše digitálního snímače. Monitor může být umístěn i v jiné místnosti. Zdravotnický personál je proto chráněn před nežádoucí expozicí. Obrovské zesílení jasu umožňuje významně snížit i dávku absorbovanou pacientem. Viz též Obr. 2.6.2.1.5a.



Obr. 2.6.2.1.5a. Schéma zesilovače obrazu. R - rentgenka, P – „pacient“, O_1 - primární obraz na fluorescenčním stínítku, G - skleněný nosič, F - fluorescenční stínítko, FK - fotokatoda, FE - fokusující elektrody (elektronová optika), A - anoda, O_2 - sekundární obraz na anodovém stínítku, V - videokamera. Jednotlivé části nejsou zcela proporcionálně zobrazeny

Obrazové sekvence lze samozřejmě ukládat, takže mohou být vyhodnocovány opakovaně, což značně zpřesňuje diagnózu. Zesilovače obrazu jsou používány i v mobilních přístrojích na operačních sálech pro intervenční radiologii. S jejich pomocí lze výhodně zavádět katétry a jiné nástroje do organismu. Umožňují průběžnou kontrolu práce chirurgů v ortopedii a traumatologii aj. S dalším rozvojem digitálních plošných detektorů obrazu lze však očekávat, že tato radiologická technika brzy pozbude svého významu.

2.6.2.1.6. Specifické metody a přístroje v rentgenové diagnostice

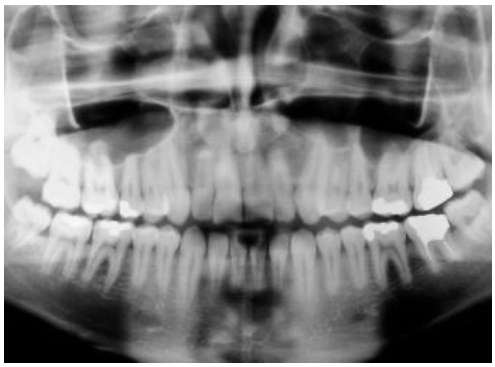
Nejmodernější přístroje umožňují digitální zpracování obrazové informace, kterým lze dosáhnout vyššího kontrastu, zvýrazňovat obrysy různých struktur apod. Příkladem takové metody může být **digitální subtrakční angiografie** (subtrakce = odčítání). Její princip je jednoduchý: Jsou pořízeny dva snímky téže oblasti, které se od sebe liší pouze přítomností či nepřítomností kontrastní látky. Kontrastní látka vykresluje část krevního řečiště, případně i okolní tkáně, pokud dochází k vnitřnímu krvácení. Oba snímky se pak od sebe digitálně, tj. pixel po pixelu, "odečtou" a na výsledném snímku se objeví pouze to, čím se původní snímky od sebe lišily - obraz krevního řečiště, krevní výron apod.

Rentgenové přístroje ve stomatologii jsou většinou jednoduché a pracují s ostře vymezeným úzkým svazkem málo intenzivního a poměrně měkkého záření. Napětí na rentgence nepřesahuje 100 kV, typická hodnota je kolem 60 – 70 kV. Hodnoty napětí a žhavicího proudu jsou často pevně nastaveny a jediné, co lze měnit, je délka expozice. Anoda rentgenky bývá vyrobena z mědi. Zařízení je tvořeno stojanem, který nese rentgenku v ochranném pouzdře, a ovládacím pultem. Rentgenka je umísťována do těsné blízkosti vyšetřovaného místa a pacient si za vyšetřovanou částí chrupu (v ústech) sám přidržuje kousek filmu vložený do neprůsvitného obalu. Na snímku je vidět jen několik málo zubů – viz Obr. 2.6.2.1.6a.

Obr. 2.6.2.1.6a. Detail zubního implantátu pořízený zubním rentgenem.

V poslední době se výrazně uplatňují i systémy digitálních dentálních rentgenů s buď přímou vizualizací pomocí matice CCD prvků, nebo s vizualizací nepřímou, kdy se do úst vkládá luminiscenční destička, která udrží latentní obraz až do jeho sejmutí pomocí skenovacího laserového paprsku. Paprsek vybudí emisi viditelného světla o jiné vlnové délce než má sám, které je pak měřeno a digitalizováno – viz též kap. 1.1.4.4.1. Jistou nevýhodou digitálních rtg přístrojů, resp. snímačů obrazu ve stomatologii, je jejich vysoká pořizovací cena a donedávna nižší rozlišovací schopnost ve srovnání s klasickým filmem. Výhodou je naopak rychlost procesu vizualizace, snadnější archivace radiogramů a větší šetrnost k životnímu prostředí (žádný chemický vyvolávací proces). Některé digitální snímače používají i bezdrátový přenos dat.

Poněkud složitějších přístrojů se používá pro získávání **panoramatických snímků** horní nebo dolní čelisti, resp. celého chrupu – obr. 2.6.2.1.6b. Nazývají se ortopantomografy - OPG. U starších typů má rentgenka anodu umístěnou v prstovitém výběžku, který se zasunuje přímo do ústní dutiny. Filmový pás je pacientovi přikládán na příslušnou část obličeje. Existují však i jiné způsoby umístění rentgenky, přičemž se využívá principu blízkého dnes již nevyužívané vrstvové tomografii – ostrého zobrazení v rovinách kolmých ke směru rentgenového svazku. Panoramatické snímky jsou velmi důležité zejména v ortodontii a periodontologii. Uplatňují se i v alergologii (hledání tzv. fokálních infekcí).



Obr. 2.6.2.1.6b. Panoramatický snímek chrupu. Jako velmi světlá místa se zobrazují vysoce absorbující materiály výplňových hmot (amalgám), inlejí a korunek (dentální zlato nebo tzv. obecný kov).

V orofaciální oblasti se může uplatnit i pozitivní kontrast. V metodě zvané **sialografie** je jodová kontrastní látka nastříknuta do duktů slinných žláz a umožní takto jejich zviditelnění, což umožňuje diagnostiku některých onemocnění (obstrukce duktů, aj.).

Rentgenové vyšetření v zubním lékařství představuje jen malé radiační riziko. Dávka absorbovaná pacientem při kompletním vyšetření chrupu je sice poněkud vyšší než např. např. při jediném snímku hrudníku, avšak při získávání jediného snímku skupiny zubů je pochopitelně mnohem menší. Podle *American Dental Association* plná řada snímků chrupu (cca 19 snímků) představuje zátěž jen 0,150 mSv. Proto někteří zubní lékaři preferují i profylaktické snímkování chrupu, což je ovšem z hlediska radiační bezpečnosti problematické.

Specifickou metodou rentgenové diagnostiky je **mamografie**, která je nepostradatelná pro skrínink nádorových onemocnění prsů. Starší ženy by měly pravidelně docházet na toto vyšetření. Vedle specificky utvářené mechanické části zařízení, umožňující kompresi vyšetřované oblasti, se využívá i měkčího rentgenového záření. (Urychlovací napětí bývá kolem 30 kV, používá se molybdenová anoda, často i molybdenový primární filtr, jehož funkcí je odstranění fotonů vysokých energií. Zobrazení se děje s pomocí fotonů o energiích kolem 20 keV.)

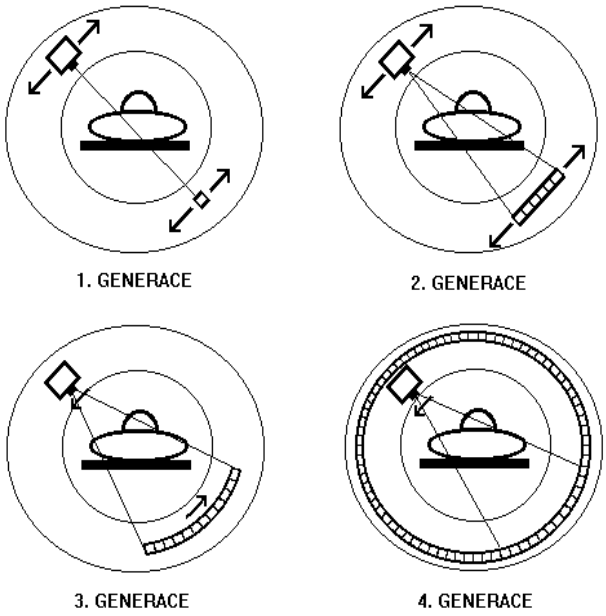
Patrně jedinou metodou využívající ionizující záření, která nemá primárně poslání zobrazit nějakou tkáň, je **kostní denzitometrie**. Je to běžné vyšetření stupně kalcifikace kostí. Celosvětovým zdravotním problémem se totiž v posledních padesáti letech stala osteoporóza, systémové onemocnění kostí charakterizované úbytkem kostní tkáně a změnami kostní mikroarchitektury. Klinicky se projevuje bolestmi a zvýšenou tendencí ke zlomeninám, zvláště v oblasti zápěstí, páteře a krčku stehenní kosti. Postihuje převážně ženy po 50. roce věku a uvádí se do souvislosti s hormonálními změnami v menopauze. Stav kostní tkáně lze kvantitativně posoudit buď metodami rentgenovými (včetně CT) nebo ultrazvukovými. V případě klasického použití rentgenového záření se měří jeho **absorpce** v kostech při přesně definovaných expozičních podmínkách pomocí dvou svazků záření o různé energii fotonů. Z rozdílu útlumu rentgenového záření pro různé energie fotonů v téže oblasti kosti lze pak vypočítat hustotu kostní tkáně. Bylo prokázáno, že právě hustota kosti je nepřímo úměrná tendenci k patologickým frakturám.

2.6.2.2. Výpočetní tomografie

Principiálně odlišná rentgenová zobrazovací metoda – **CT** neboli **výpočetní tomografie** (CT, z anglického *computed tomography*) se rozvíjí od začátku 70. let minulého století a dnes patří k nejdůležitějším zobrazovacím metodám v medicíně. Přístroj byl navržen anglickým fyzikem Hounsfieldem s využitím principu publikovaného již Američanem Cormackem (v r. 1979 se oba vědci podělili o Nobelovu cenu za medicínu).

2.6.2.2.1. Princip činnosti CT

Princip této metody se zásadně liší od konvenčního rentgenového zobrazení. Obraz není v tomto případě “stínem” vrženým absorbujícími a rozptylujícími strukturami, ale **matematickou rekonstrukcí** příčného řezu tělem, k čemuž je zapotřebí počítač a dosti složitý software. Matematickými aspekty rekonstrukce se zabývat nebudeme, protože jsou mimo obvyklé možnosti studentů biomedicínských oborů. K vysvětlení fyzikálního principu metody využijeme její historický vývoj – Obr. 2.6.2.2.1a. Výpočetní tomografy první generace vyšetřovaly pomocí úzkého svazku rentgenového záření procházejícího tělem od rentgenky k detektoru (dnes scintilačnímu počítači nebo ionizační komůrce plněné stlačeným xenonem). Detektor byl umístěn na společném otočném rámu přímo proti rentgence. Systém rentgenka-detektor se během vyšetření lineárně posunoval, takže paprsek postupně prošel celým příčným řezem těla pacienta. Signál změřený detektory byl digitalizován a uložen do paměti počítače. Po každém tomto „skenu” se nosný otočný rám pootočil o malý úhel a pak došlo k novému lineárnímu „skenu“ s uložením dat, dalšímu pootočení systému atd. U druhé generace se úzký svazek rozšířil do vějíře dopadajícího na několik detektorů, lineární posun a následné pootočení systému zůstalo zachováno.



Obr. 2.6.2.2.1a. Čtyři generace výpočetních tomografů.

U třetí generace CT přístrojů jsou detektory uspořádány do oblouku, k lineárním „skenům“ již nedochází, systém se plynule otáčí kolem pacienta. Rentgenové svazky jsou ploché a divergentní (tedy ve tvaru vějíře). U čtvrté generace, která se příliš nerozšířila, jsou detektory uspořádány do kruhu kolem pacienta a kolem jeho těla krouží jen rentgenka.

Pro zobrazení jednoho řezu nyní všeobecně postačují časy kratší než půl sekundy. Přesto a zejména v souvislosti s 3D zobrazením jsou na rentgenky používané v CT přístrojích kladeny velké požadavky – musí po relativně dlouhou dobu poskytovat velký výkon, z čehož plyne velké zahřívání anody, která rotuje, je dosti masivní a její ohnisko by mělo být velmi malé. Proces snímání lze zrychlit (pod 0,1 s) použitím dvou rentgenek, jejichž svazky svírají úhel devadesáti stupňů. Pracují-li tyto rentgenky při různých napětích, lze toho využít k identifikaci látek o různém složení – např. k odlišení kosti a jódové kontrastní látky.

Postupem času, zejména v 90. letech minulého století, vzniklo několik modernějších variant CT (dalších „generací“), které umožňují získávat relativně rychle i 3D obrazy tkání. (Nepochybně se na tom podílel i rychlý vývoj v oblasti výpočetní techniky.)

Spirální neboli **helikální výpočetní tomografy** - pracují podobně jako přístroje třetí nebo čtvrté generace, navíc však dochází k posunu pacienta a výsledkem může být trojrozměrná rekonstrukce jeho tkání. Lze si ji představit jako navrstvení mnoha tomogramů. Doba expozice činí v tomto případě i několik desítek sekund.

Podobné výsledky poskytují přístroje, vybavené systémy detektorů v mnoha obloucích vedle sebe – dnes až 128, což umožňuje současné pořizování tomogramů v řadě sousedních rovin ve velmi krátkém čase. Značně se tím urychluje získání trojrozměrného obrazu. Pacient je prozařován svazkem ve tvaru zploštělého jehlanu, aby mohly být využity všechny řady detektorů. Česky můžeme tuto metodu označit jako vícevrstvové CT, v praxi se však využívá označení **multi-slice CT**. Podle tvaru vyšetřovacího svazku je metoda zvána i **cone beam CT** (svazek záření je ovšem spíše zploštělý jehlan než kužel, anglický název je poněkud zavádějící). Některé systémy tohoto typu jsou za cenu případného snížení rozlišení (z 512×512 pixelů na 256×256) schopny pracovat v režimu skiaskopie (*CT fluoroscopy*) a umožňují takto intervenční výkony. Pacientské dávky i dávky pro radiologa jsou však značné a délka výkonu je limitována.

Zajímavým pokusem o podstatné zrychlení pořízení obrazu jediného řezu (pod 0,1 s) jsou CT přístroje s **elektronovým svazkem**. Velké naděje do nich vkládali zejména kardiologové. Systém nemá klasickou rentgenku. Svazek urychlených elektronů rychle „objíždí“ kruhový wolframový pásek ve funkci anody takto simuluje kruhový pohyb zdroje záření. Detektory jsou uspořádány jako u čtvrté generace CT. Wolframových pásků může být i více než jeden. Širšímu rozšíření těchto systémů však brání technické problémy, vysoká cena zařízení a stále se zdokonalující konkurenční systémy multi-slice CT.

Společným problémem všech CT systémů umožňujících získat 3D obrazy jsou poměrně vysoké pacientské dávky záření, což klade důraz na **zdůvodněnost** vyšetření.

2.6.2.2.2. Tomogram a jeho klinický význam

Pro všechny generace CT platí, že rentgenový paprsek prochází tělem a jeho intenzita se snižuje dle průměrného koeficientu zeslabení tkání, jimiž prochází. Snímáním signálu z mnoha detektorů současně jsou získávány tzv. **absorpční profily**, které si po digitalizaci můžeme představit třebas jako jeden řádek v nějaké tabulce s daty. Po získání dostatečného počtu těchto profilů mohou být data počítačem matematicky zpracovávána. Jsou vypočteny lineární koeficienty útlumu příslušné jednotlivým objemovým elementům (voxelům) v rovině řezu, které jsou representovány elementárními ploškami skládajícími obraz (pixely) tomogramu. Nakonec tedy vzniká na monitoru obraz příčného řezu jako „mapa“ útlumu svazku záření v jednotlivých „bodech“ řezu. Počítačové zpracování umožňuje zviditelnit půlprocentní rozdíly v hodnotách útlumu, což je v konvenční rentgenové diagnostice prakticky nemožné. Lze proto vyšetřovat měkké tkáně a jejich patologické změny.

Tomogram na monitoru počítače je tvořen body o různých odstínech šedi. Bylo by ovšem nepraktické přiřazovat vypočteným hodnotám lineárních koeficientů útlumu přímo nějaké odstíny šedi, z nichž by byl vytvářen obraz. Lineární koeficienty útlumu navíc silně závisí na energii interagujících fotonů rentgenového záření. Proto byla zavedena bezrozměrná tzv. Hounsfieldova (*HU - Hounsfield unit*) neboli CT čísla, definovaná vztahem:

$$CT\ číslo = HU = \frac{\mu_T - \mu_W}{\mu_W} \cdot k\,,$$

kde μ_T je lineární koeficient útlumu tkáně, μ_W je lineární koeficient útlumu vody a k je smluvená konstanta $k = 1000$. Je zřejmé, že vodě přísluší ve stupnici CT čísel „0” a vzduchu „-1000”, protože koeficient útlumu vzduchu je téměř nulový. Pro kompaktní kost vychází hodnota přibližně „+1000”, případně více. Nicméně pro diagnostiku je takto k dispozici rozsah minimálně 2000 CT čísel. Ani tato čísla však nemá smysl pevně přiřazovat jednotlivým odstínům šedi, protože lidské oko jich nemůže ani zdaleka tolik rozlišit. Navíc většina měkkých tkání má CT čísla v rozsahu od -100 do +100. Odstíny šedi nebo nepravé barvy se proto přiřazují jen tzv. **diagnostickému oknu** absorpčních hodnot, např. CT číslům ve výše uvedeném rozsahu, případně v rozsahu ještě užším. Hodnoty CT čísel jsou navíc (na rozdíl od koeficientů útlumu) *nezávislé* na energii fotonů použitých pro zobrazení, což je jejich klíčovou výhodou.

Hlavní výhodou výpočetní tomografie jakožto zobrazovací metody je velmi dobré rozlišení měkkých tkání, včetně nádorů, krevních sraženin aj. CT je metodou výhodnou i pro plánování chirurgických zákroků a radioterapie zhoubných onemocnění. Rozlišení tkání lze i u CT zlepšit použitím kontrastních prostředků známých z projekční radiodiagnostiky. Relativní nevýhodou je nejméně desetkrát vyšší absorbovaná dávka záření ve srovnání s konvenční skiagrafií. CT přístroje jsou též poměrně drahé, náročné na obsluhu a interpretace nálezů si žádá dokonalou znalost topografické anatomie i fyzikálního pozadí metody.

Pro ilustraci uvádíme přehled některých hodnot CT čísel:

tkáň	CT číslo
voda	0
čerstvá krev	47
krevní sraženina	62
erytrocyty	76
krevní plazma	11
bílá hmota mozková	30
šedá hmota mozková	34
bílá hmota s edémem	25
kost (lebeční)	706
neutrální tuk	-70
likvor	5

2.6.2.3. Metody nukleární medicíny *(scintigrafie, SPECT a PET)*

Můžeme vyjmenovat několik hlavních oblastí diagnostického využití radionuklidů: Stopování (*tracing*), radioimmunoassay, vyšetřování fyziologických a patofyziologických procesů v různých tělesných orgánech a konečně zobrazení orgánů nebo částí těla. Především zobrazovací metody vyžadují speciální techniku (scintigrafická zařízení, přístroje pro PET a SPECT), kterou se budeme podrobněji zabývat.

2.6.2.3.1 Stopování (tracing) a radioimmunoassay

O těchto metodách se zmíníme jen stručně. **Stopování (tracing)** je experimentální vyšetřovací postup, kdy je radionuklid zaveden do organismu (ústy nebo injekcí) a poté je sledován jeho biochemický či fyziologický osud. Radioaktivita je potom zjišťována ve vzorcích získaných z vyšetřovaného organismu. Vedle sledování metabolických drah je častým výsledkem stopování zjištění tzv. kompartmentových objemů - např. objemu volné vody, krevního řečiště, tukových rezerv apod. Postupuje se tak, že je do organismu vpraveno definované množství (známá aktivita) radioaktivní látky a po jisté době potřebné k rozptýlení radionuklidu v celém kompartmentu je zjišťována jeho koncentrace v malém objemu vzorku. Z ní lze vypočítat, v jak velkém objemu se radionuklid rozptýlil, za předpokladu, že rozptýlení je rovnoměrné a že látka není v jiném kompartmentu. Lze se zaměřit i na zjišťování rychlosti průchodu látky organismem.

Radioimmunoassay (RIA) náleží k metodám klinické biochemie a hematologie, do nukleární medicíny vlastně nepatří. Používá se pro stanovení velmi malých množství např. protilátek hormonů v krvi pacientů. Radionuklid je aplikován mimo tělo a *in vitro* je studována interakce typu antigen-protilátka. Antigen, spojený s vnitřním povrchem speciální zkumavky, je radioaktivně značen. Podrobnější popis této metody spadá do příslušných klinických oborů.

U RIA i stopování jsou používány především beta-zářiče (tritium, jód-125, železo-59 aj.), protože detektor může být přiblížen až těsně ke vzorku - zdroji záření. Práce s těmito zářiči je také o něco bezpečnější než například se zářiči gama.

2.6.2.3.2 Scintilační počítač a scintilační kamera

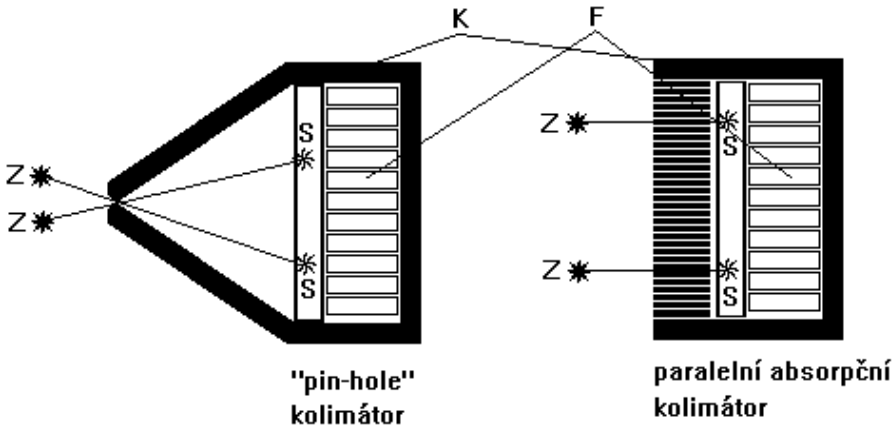
Prvními přístroji pro diagnostické využití radionuklidů byly jednoduché scintilační počítače opatřené kolimátory – viz kap. 1.1.4.4.4, umožňující například vyšetření funkce ledvin. Od padesátých let minulého století se také používaly tzv. pohybové scintigrafy – kolimované detektory záření, které po řádcích projížděly nad tělem nebo jeho částí. Synchronně s tímto pohybem se na papír zaznamenávaly jednotlivé signály, čímž vznikala mapa distribuce radionuklidů. Dnes se tato zařízení již nepoužívají.

Uvedenými metodami se nejčastěji vyšetřovaly ledviny a štítná žláza, a to pomocí zářičů gama: jódu-131 nebo později technecia-99m. Tc-99m má krátký poločas rozpadu (6 hodin oproti 8 dnům u jódu-131), a proto musí být připravován přímo na pracovištích nukleární medicíny v tzv. techneciových generátorech (viz kap. 1.1.3.2).

Pro vyšetřování štítné žlázy je radioaktivní jód používán v podobě jodidu sodného, pro vyšetřování ledvin se využívá např. techneciem značená látka DTPA (dietylén-triamin-penta-octová kyselina). Technecium-99m je téměř ideálním radionuklidem především pro své rychlé vylučování z těla, krátký poločas přeměny a produkci téměř čistého záření gama o energii fotonů 140 keV. Část energie vyzařovaná jódem-131 je totiž nesena i β^- částicemi, čímž dochází k zbytečnému radiačnímu zatěžování organismu.

Gama-kamera (Angerova kamera), vyvinutá Američanem Halem Angerem v r. 1958, je v podstatě také scintilačním detektorem. Ke scintilaci dochází v rozměrném scitilátoru – deskovém krystalu jodidu sodného aktivovaného thaliem, s typickými rozměry kolem 50×50 cm při tloušťce zhruba 1 cm. Po jedné straně této desky je umístěno větší množství fotonásobičů - až kolem padesáti. Moderní digitální kamery mohou využívat i jiné detekční systémy a jsou napojeny na počítače.

Po vyhodnocení signálů z fotonásobičů lze pomocí počítače určit polohy scintilací v ploše scintilátoru, které jsou obrazem distribuce radionuklidu v těle. Definovaný bod na scintilátoru musí však odpovídat definovanému bodu zobrazované části těla. Toho lze dosáhnout jen pomocí kolimátorů umožňujících zobrazení. Někdy jsou využívány tzv. "*pin-hole*" kolimátory (záření prochází malým otvorem v olověném krytu před scintilátorem) nebo častěji absorpční kolimátory, které jsou tvořeny lamelami olova, podobně jako Buckyho clona v konvenční radiografii. Rozšířený typ absorpčního kolimátoru vznikne slisováním jemných olověných trubiček o délce něco přes 3 cm a vnitřním průsvitu do 1,5 mm. Princip kamer s oběma typy kolimátorů je na Obr. 2.6.2.3.2a. Sbíhavé nebo rozbíhavé uspořádání štěrbin kolimátoru má zmenšovací nebo zvětšovací efekt.



Obr. 2.6.2.3.2a. Schématické znázornění Angerových kamer s různými typy kolimátorů. Z - zářiče, F - fotonásobiče, S - scintilační události (záblesky), K - olověné stínění (kryt scintilátoru).

Angerovy kamery jsou účinné diagnostické přístroje, protože ukazují rozložení radionuklidu v těle prakticky v reálném čase. Proto mohou být použity i pro sledování poměrně rychlých procesů, např. průtoku krve koronárními cévami. Mohou se také pohybovat podél těla a tak může být rychle získán obraz rozložení radionuklidů v celém těle. Lze sledovat metabolické dráhy nebo například hledat metastázy zhoubných nádorů, pokud ovšem zachycují radioaktivně značenou látku. Klíčový význam má proto tkáňově nebo dokonce imunologicky specifický nosič radionuklidu, což se týká i dále zmiňovaných tomografických metod. I při těchto vyšetřeních je nejčastěji používán jód-131 a zejména technecium-99m pro svoje již dříve specifikované výhodné vlastnosti.

2.6.2.3.3. SPECT a PET

SPECT neboli **jednofotonová emisní výpočetní tomografie** (*single photon emission computed tomography*) a **PET** neboli **pozitronová emisní tomografie** (*positron emission*

tomography) patří k nejpokročilejším diagnostickým radionuklidovým metodám. Zatímco u již popsané výpočetní tomografie (CT) je zdroj záření umístěn mimo tělo pacienta, u SPECT a PET je uvnitř těla, avšak matematický způsob získání obrazu příčného řezu tělem je obdobný.

U SPECT, metody vzniklé již v 60. letech minulého století, je do těla zaváděn radionuklid emitující záření gama v podobě značené látky, která má schopnost shromažďovat se v některých orgánech nebo naopak být z těla urychleně vylučována. Jednotlivé fotony záření jsou pak detekovány scintilačními detektory, buď jednotlivými nebo složenými. Fotony jsou postupně detekovány z různých směrů, což umožňuje dvourozměrnou rekonstrukci příčného řezu. Struktury, které na tomto řezu vidíme, jsou vlastně body či okrsky emitující záření.

Nejčastěji se používá zejména těchto uspořádání a způsobů pohybu detektorů:

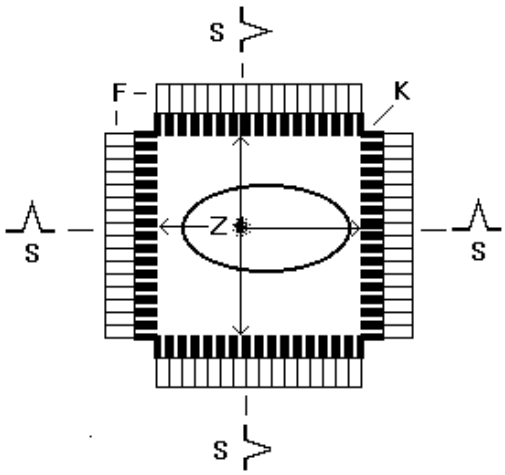
a) Kolem vyšetřovaného se v kruhu pohybuje Angerova scintilační kamera. Může se jednat i o dvojice k sobě kolmo orientovaných kamer.

b) Větší počet scintilačních detektorů je uspořádám kolem těla do kruhu či čtverce. Celý systém se může kolem pacienta otáčet či podélně posunovat (Obr. 2.6.2.3.3a).

Druhý způsob uspořádání je nejsložitější, získání obrazu je však nejrychlejší a postačuje i méně radionuklidu, takže pacient je vystaven menší radiační zátěži. U vyšetření SPECT jsou používány běžné zdroje záření gama (jód-131, technecium-99m). Typická rozlišovací schopnost systémů SPECT je kolem 1 cm.

U **PET** je nutno používat pozitronových zářičů (izotopů C, O, N, F), je však nutno je připravovat bombardováním jiných atomových jader částicemi z urychlovačů. I v tomto případě jde samozřejmě o *výpočetní* tomografii, i když to z názvu neplyne.

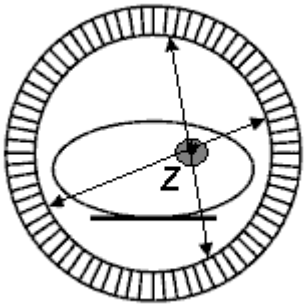
Poločasy přeměny radionuklidů používaných pro PET jsou velmi krátké – viz tabulku v kap. 1.1.3.3. Proto připadá použití této metody v úvahu jen tehdy, když jsou zdroje potřebných radionuklidů v blízkosti, tedy jen v omezeném počtu lékařských center. Nejvýznamnějším pozitronovým zářičem pro PET je patrně fluor-18 navázaný na deoxyglukózu (fluorodeoxyglukóza – FDG).



Obr. 2.6.2.3.3a Možné uspořádání detekční části přístroje pro SPECT. Objekt se zdrojem záření Z je obklopen scintilačními detektory F s kolimátory K. Kolimátory umožňují detekci pouze víceméně kolmo dopadajících paprsků gama. Signál S poskytují pouze zasažené scintilační detektory, čímž je umožněna lokalizace zdroje záření.

Jak bylo uvedeno již např. v kapitole 1.1.4.1, pozitrony mohou v kapalném nebo tuhém prostředí živého organismu urazit jen velmi krátkou dráhu (většinou zanedbatelnou z hlediska prostorového rozlišení PET), protože při setkání s elektronem okamžitě „anihilují" za vzniku dvou kvant záření gama (o stejné energii 0,51 MeV), která se od místa svého vzniku šíří přesně opačnými směry. Tyto události proto mohou být zachyceny dvěma prolehlými

detektory v tzv. **koincidenčním zapojení**. Impuls je zaznamenán a dále zpracován jen tehdy, dojde-li k němu *současně* na obou detektorech. Současností je tu míněn časový interval 6 až 12 ns. Přístroj je dnes zkonstruován nejčastěji tak, že detektory jsou mechanicky spojeny a uspořádány do vícenásobných kruhů. Systémy s malým počtem detektorů jsou zastaralé a pokusy s využitím protistojných gama kamer zatím nevedly k dobrým výsledkům. Obr. 2.6.2.3.3b ukazuje *princip* lokalizace místa vzniku fotonů.



Obr. 2.6.2.3.3b. Princip pozitronové emisní tomografie. Protistojné detektory jsou v koincidenčním zapojení (signál se „počítá“ jen tehdy, když jej registrují oba detektory současně), ale jejich spojnice nemusí procházet středem kruhu detektorů. Zdroj záření Z ovšem může být zaznamenán pouze tehdy, leží-li na spojnici těchto detektorů.

Koincidenční princip snižuje nároky na použití kolimátorů ve srovnání se SPECT. Aby se však dobře využila aktivita drahých pozitronových zářičů a snížila jejich potřebná dávka, jsou moderní PET systémy vybaveny i 20 000 scintilačními detektory uspořádanými ve více kruzích. Zejména při nižší kolimaci (která snižuje pacientské dávky) je na takovémto množství detektorů zaznamenáváno velmi mnoho „falešných“ koincidencí, například v důsledku Comptonova rozptylu. Zpracování signálu je tedy zatíženo značným šumem a žádá si vysoký výpočetní výkon.

Pro kalibrační účely se v souvislosti se SPECT a PET hojně využívají zdroje s cesiem ^{137}Cs.

Prostorová rozlišovací schopnost PET může být asi dvakrát vyšší, než je rozlišovací schopnost SPECT. Pozitronové zářiče mohou být součástí metabolizovatelných látek, např. derivátů glukózy, takže touto metodou lze získat nejen informace morfologické, ale i funkční. V případě PET mozku lze zviditelnit ta mozková centra, která jsou v daném okamžiku aktivní, tj. ve zvýšené míře využívají např. deriváty glukózy – výše zmíněné FDG s fluorem-18. Vedle EEG a fMRI se PET proto stala účinnou metodou, kterou lze přímo sledovat činnost mozkových center.

Během posledních let pronikly do klinické praxe přístroje, které kombinují radionuklidové zobrazení se zobrazením CT i magnetickou rezonancí. Hovoříme tedy o SPECT CT, PET CT a PET MRI. Tyto kombinace umožňují dokonalejší diagnostiku, ale kladou zvýšené nároky na konstrukci (kombinace s MRI, kde je problémem silné magnetické pole) i na pracovníky obsluhy, a proto jsou také nákladnější. Podrobnější výklad k této problematice je nad rámec této učebnice.

Mimořádný význam pro medicínu mají miniaturizované přístroje pro provozování všech hlavních tomografických metod, včetně PET a SPECT – používají se při studiích s drobnými laboratorními živočichy. Využití odlišných detektorů i radionuklidů umožňuje až desetinásobně lepší prostorové rozlišení.

2.6.3. Fyzikální principy léčby ionizujícím zářením

Podnětem k využívání ionizujícího záření k léčení zhoubných nádorů bylo zjištění (Bergonié a Tribondeau 1907), že k účinku ionizujícího záření jsou nejcitlivější buňky nediferencované a buňky s vysokou mitotickou aktivitou, což právě mnohé nádorové buňky jsou. Vedle léčby nádorových onemocnění se ionizujícího záření pro svůj protizánětlivý a analgetický účinek využívá v omezeném rozsahu též k léčení onemocnění převážně kostí a kloubů.

2.6.3.1. Faktory ovlivňující výsledek léčby

Podstatou **biologického účinku** ionizujícího záření je jeho schopnost ionizovat atomy a poškozovat molekuly ozářeného organismu včetně biologicky významných makromolekul (podrobněji viz různé části kap. 2.6.1.). Připomeňme si, že konečný účinek ionizujícího záření závisí především:

a) Na **dávce záření a na dávkovém příkonu,** resp. způsobu ozáření (existence spontánní reparace způsobuje, že táž celková dávka aplikovaná frakcionovaně, popř. s nízkým příkonem, má menší efekt než při ozáření jednorázovém).

b) Na **použitém druhu záření** - různé druhy záření se liší svou relativní biologickou účinností, tj, schopností vyvolávat při stejné absorbované dávce různé účinky; je to dáno rozdíly v hustotě iontových párů vzniklých v ozářeném prostoru. Tyto rozdíly souvisejí především s průměrnými hodnotami lineárního přenosu energie (LET) pro jednotlivé používané druhy záření.

c) Na **metabolickém stavu organismu** v době ozáření, čímž máme většinou na mysli přítomnost či nepřítomnost kyslíku.

Předpokladem radioterapeutického využití ionizujícího záření jsou jeho letální účinky na zejména nádorové buňky, tj. schopnost vyvolat jejich klonogenní smrt, přičemž citlivost různých buněk k letálnímu působení záření se ve velmi širokém rozmezí liší. Obecně platí, že buňky jsou vůči záření tím citlivější, čím vyšší je jejich proliferační (mitotická) aktivita a čím nižší je stupeň jejich diferenciace. Proto právě zhoubné nádory (zvláště rychle rostoucí, s vysokou mitotickou aktivitou a nediferencované) bývají často velmi radiosenzitivní. Citlivou strukturou či terčem radiačního působení na buňku, je jaderná DNA. Rozsah i kvalita jejího poškození se výrazně mění v průběhu buněčného cyklu a její citlivost je nejvyšší právě ve fázích úzce souvisejících s buněčným dělením.

Ionizující záření poškozuje i buňky normální tkáně. Některé z nich (mitoticky aktivní tkáně, jako např. krvetvorná, embryonální, kmenové buňky Lieberkühnových krypt, z nichž regeneruje epitelová střevní výstelka, atd.) jsou poškozovány ve stejné míře či dokonce i více než samotný nádor. Základem efektivní radioterapie zhoubných nádorů je tedy rozvoj takových způsobů léčby, které maximalizují účinek záření na nádorovou tkáň, zejména na růstovou frakci nádorových buněk v ní, které mají schopnost neomezené proliferace (kmenové buňky), a na druhé straně minimalizují radiační poškození normálních tkání obklopujících vlastní nádor.

Před zahájení radioterapie je nutno vypracovat **ozařovací plán**. Základní postupy pro jeho přípravu jsou:

Lokalizace nádoru. Správná lokalizace nádoru má prvořadou důležitost a předpokládá odpovídající znalosti topografické anatomie. K lokalizaci nádorů slouží především zobrazovací metody: rtg simulátor, CT vyšetření, ultrasonografie, vyšetření magnetickou rezonancí, angiografie, gamagrafie, PET aj.

Volba zdroje záření. Pro volbu nejvhodnějšího zdroje záření je rozhodující velikost, umístění a typ nádoru.

Stanovení ozařovacích podmínek. Sem patří: kvalita záření, ozařovací vzdálenost, ozařovací pole, ozařovaný objem a ozařovací čas. Celková terapeutická dávka se často rozděluje do dávek dílčích, což označujeme jako **frakcionaci**. Zdůvodněním pro frakcionaci je jistě kyslíkový efekt či postupné decimování tzv. růstového podílu buněk nádoru. Frakcionované dávky jsou zpravidla šetrnější ke zdravým tkáním, protože tyto jsou nadány větší reparační schopností. Klinické aspekty z těchto problémů (zvláštnosti aplikace na jednotlivé druhy nádorů a pod.) přesahují záběr této učebnice, ale v obecnější rovině bylo o nich pojednáno v kap. 2.6.1. Zvláštním případem je stereotaktická ablativní radioterapie (radiochirurgie), u které frakcionace často není nutná.

Mimořádný význam pro stanovení ozařovacích podmínek (jejich individualizaci) mají rentgenové přístroje označované jako **simulátory**.

V současné době se často praktikuje komplexní léčba zhoubných nádorů, spočívající v kombinaci chirurgické léčby s chemoterapií a radioterapií.

2.6.3.2. Zdroje záření

Léčba zářením využívá různých zdrojů záření. Jsou to jednak zdroje **radioaktivní** (zářiče otevřené a uzavřené), jednak zdroje **neradioaktivní** (rentgenové zdroje, urychlovače).

2.6.3.2.1. Radioaktivní zdroje

Radioaktivní zdroje jsou dnes vhodně upravené uměle vyrobené radionuklidy – viz např. přehlednou tabulku v kap. 1.1.3.3). Podle toho, zda zářič přichází do přímého styku s ozařovanou tkání nebo zda je neprodyšně uzavřen v obalu a na tkáň působí jen svým zářením, rozdělujeme radionuklidové zářiče na otevřené a uzavřené.

Otevřených zářičů se v současnosti používá jen zřídka. Do nádorového ložiska se nejčastěji vpravují **metabolickou cestou**. Jako stále využívaný příklad může sloužit terapie zhoubných nádorů štítné žlázy jodem ^{131}I. Radionuklid vpravený do organismu je selektivně vychytán štítnou žlázou, kterou ozařuje. Jiným příkladem použití otevřeného zářiče je dnes již nevyužívaná **infiltrace** nádorového ložiska roztokem radionuklidu, např. infiltrace nádoru prostaty koloidním roztokem zlata ^{198}Au. Stroncium-90 lze využít pro paliativní léčbu kostních metastáz.

Mnohem širšího využití doznaly **zářiče uzavřené**. Některé se využívají i pro teletarapii – viz dále. Malé uzavřené zářiče se používají ve dvou různých formách:

- Ve formě jehel a různých aplikátorů, obsahujících (relativně) malé množství radioaktivní látky. Hovoříme pak o **povrchové, intersticiární a intrakavitální brachyterapii.** Původně se používalo k jejich náplni přirozeně radiaktivního radia ^{226}Ra, v současnosti se plní nejčastěji radioaktivním kobaltem ^{60}Co. Tyto jehly s radioaktivním obsahem se aplikují intersticiálně (vpichují se přímo do nádorové tkáně). Radionuklidy se též aplikují povrchově nebo se zavádějí do tělesných dutin (intrakavitární ozařování). Povrchové aplikace jsou typické u očních nádorů. V této oblasti se setkáváme i se zářiči beta, jako je stroncium-90, s nimiž je bezpečnější manipulce a přitom poskytují velké povrchové dávky.

Pro bezpečnou intrakavitární (nitrodutinovou) radioterapii slouží metoda zvaná **afterloading**, která má narozdíl od předchozích metod povahu přístrojovou. Do dutiny, která má být ozařována, je nejdříve zaveden dutý aplikátor, a to bez nebezpečí zbytečného ozáření zdravých tkání pacienta či zdravotnického personálu. Po dosažení optimální polohy aplikátoru (kontrola funkčnosti zařízení se uskuteční pomocí tzv. slepého zářiče) je obvykle pomocí vodícího kabelu nebo pneumatickým způsobem uveden do pracovní polohy vlastní zářič. Často se používá iridium-192, které ozařuje okolní tkáň především sekundárními elektrony a fotony. Zářič se z aplikátoru automaticky odstraní po uplynutí potřebné doby.

2.6.3.2.2. Teleterapie

Teleterapie používá k ozařování nádorových ložisek dobře vymezené a málo rozbíhavé svazky především fotonového záření o značné energii. Vyšší energie záření vedou k výhodnějšímu poměru dávky v hloubce tkáně, např. v místě nádoru, a v kůži. Prvními zařízeními pro teleterapii byly již v době mezi světovými válkami výkonné **rentgenky**, k nimž se přivádělo vysoké urychlovací napětí (až MV) z van den Graafových generátorů. Podle použitého napětí se označovaly tyto ozařovací systémy jako ortovoltážní nebo megavoltážní terapie (tento název se proto ještě někdy užívá jako synonymum pro teleterapii).

Vzhledem k určité renesanci rentgenových terapeutických zdrojů v poslední době, je nutno k nim podat určité základní informace. Od diagnostických rentgenů se liší především konstrukcí rentgenek, které mají větší plochu ohniska, robustnější anodu a účinnější chlazení. Větší plocha ohniska umožňuje vyšší radiační výkon. Jak již bylo uvedeno, energie fotonů a tím i pronikavost brzdného záření rentgenky závisí na anodovém napětí. Podle účelu použití se rentgenové terapeutické přístroje vyráběly či vyrábějí ve těchto kategoriích:

- **nízkovoltážní** (napětí 40 - 100 kV), slouží k povrchové terapii především kožních a slizničních nádorů. Záření těchto zdrojů je zcela absorbováno vrstvou 2 - 3 cm měkké tkáně.

- **středovoltážní** (napětí 120 - 150 kV), slouží k brachyterapii - ozařování na krátké vzdálenosti do 25 cm. Používány k radioterapii nádorů ležících v hloubce do 5 cm.

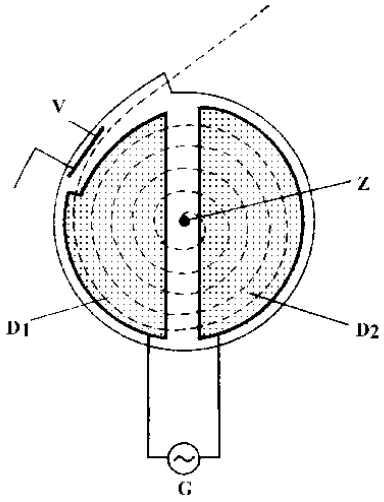
- **ortovoltážní** (napětí 160 - 400 kV) jsou určeny k teleterapii (hloubkovému ozařování) a to jak statickému, tak pohybovému. Nejčastější ohnisková vzdálenost těchto zdrojů se pohybuje kolem 50 cm.

- **megavoltážní** (vyšší napětí) – zcela nahrazeny urychlovači elektronů.

V padesátých letech byly zkonstruovány první velkoobjemové ozařovače (bomby) pro hloubkové ozařování. Velké množství radioaktivní látky (kobaltu-60, cesia-137) bylo uzavřeno v dokonale stíněném obalu a pro ozařování se automaticky vysouvalo do ozařovacího tubusu. Kobaltové ozařovače se ještě v některých zemích běžně používají (jsou relativně levné a poměrně účinné), cesiové ozařovače jsou již minulostí. Radioaktivní kobalt se však využívá i v Leksellově gama-noži, o kterém ještě pojednáme.

V dnešní době je klíčovým zařízením pro teleterapii lineární urychlovač, který svým vyšším ozařovacím výkonem již zcela vytlačil betatron – cyklický urychlovač elektronů, v 60. a 70. letech dominantní. Urychlovače jsou obecně zařízení schopná urychlovat elektricky nabité částice, především elektrony, protony, deuterony (jádra těžkého vodíku - ${}_1^2H^+$), také různé těžké ionty. Jsou využívány v mnoha různých provedeních v základním fyzikálním výzkumu, dále pro přípravu některých radioizotopů a v neposlední řadě i pro léčebné ozařování pacientů. Podrobněji pojednáme o dvou typech urychlovačů, s nimiž se nejčastěji setkáváme v lékařské praxi – cyklotronech a lineárních vysokofrekvenčních urychlovačích.

Cyklotron je jedním z nejčastěji používaných urychlovačů těžkých nabitých částic. Američan *E. O. Lawrence* (1901-1958), jej zkonstruoval již v r. 1930. Skládá se ze dvou dutých půlkruhových elektrod - **duantů** - připomínajících plochou prázdnou plechovku příčně rozříznutou podél svého průměru (obr. 2.6.3.2.2a).



Obr. 2.6.3.2.2a Schématický nákres cyklotronu. Z - zdroj urychlovaných částic (protonů), D_1 a D_2 - duanty, G - generátor vysokofrekvenčního napětí.

Duanty jsou uzavřeny v evakuovaném prostoru mezi póly velkého elektromagnetu a připojeny k generátoru střídavého napětí o vysoké frekvenci. Nabité částice jsou injektovány do středu prostoru mezi duanty, kolmo ke směru magnetických siločar. Bez urychlování by částice v magnetickém poli opisovaly kruhovou dráhu. Na duanty je však přiváděno střídavé elektrické napětí, které může částice urychlovat, ovšem jen v mezeře mezi nimi. Uvnitř duantů, tedy v dutině vodiče, elektrostatické pole nepůsobí. Polarita duantů se periodicky mění s frekvencí přiváděného střídavého proudu, na duantech je tedy opačný elektrický náboj. Částice urychlené v mezeře mezi nimi opisují půlkruh uvnitř duantu a opětovně vnikají do

štěrbiny. Mezitím však došlo k přepólování duantů, takže částice mohou být v mezeře opět urychleny. Tento proces se opakuje mnohokrát - rychlost částic přitom neustále roste a zvětšuje se poloměr půlkruhů opisovaných v duantech. Po dosažení maximální rychlosti, která je limitována mj. rozměry duantů a velikostí magnetické indukce pole elektromagnetu, jsou částice odkloněny a opouštějí cyklotron. Nejčastěji jsou takto urychlovány protony či spíše záporně nabité ionty vodíku (H^-), jejichž energie při výstupu z cyklotronu dosahuje hodnoty 30 - 40 MeV.

Frekvence f "spirálního" pohybu částic v cyklotronu je dána vzorcem:

$$f = \frac{q \cdot B}{2m}$$

kde q je elektrický náboj částice, B je magnetická indukce pole elektromagnetu a m hmotnost částice. Frekvence tohoto pohybu nezávisí na vzdálenosti částice od středu prostoru mezi duanty nebo na rychlosti pohybu částic. Při velmi vysokých rychlostech se však hmotnost částic mění podle zákonů teorie relativity - je větší než hmotnost klidová. Proto se začne měnit i frekvence jejich pohybu a bude se lišit od frekvence střídavého napětí přiváděného na duanty. Aby byla tato obtíž překonána, byly zkonstruovány **synchrocyklotrony**, u nichž se frekvence urychlovacího napětí během urychlování částic vhodně mění. Synchrocyklotrony a jim příbuzné synchrotrony však prozatím z ekonomických důvodů pro lékařské účely standardně využívány nejsou.

Hlavní význam cyklotronů v lékařství spočívá v jejich použití pro výrobu medicínských radionuklidů, zejména pozitronových zářičů fluor-18, uhlík-11, dusík-13 a kyslík-15, které se používají pro PET (kap. 2.6.2.3.3). Pro různé účely se však takto vyrábí i řada jiných radionuklidů. Vedle toho v poslední době přibývá i center tzv. **hadronové** či **protonové terapie**, v nichž jsou urychlenými protony či těžšími ionty ozařováni onkologičtí pacienti. Jde sice o léčbu velmi nákladnou, ale alespoň v některých případech mimořádně účinnou. Těžké urychlené částice se totiž vyznačují tzv. **Braggovým vrcholem (**též píkem, z angl. *peak*), tj. maximem energie předané prostředí v ostře vymezené hloubce tkáně, v níž se nachází nádor. Výhoda této ozařovací metody spočívá v tom, že před tímto vrcholem je relativní dávka záření nízká a tkáně ležící za dráhou doběhu částic nejsou zasaženy vůbec. Oblast maximální předané energie lze pro danou částici přesně vymezit a eliminovat tak poškození okolní zdravé tkáně. Oblast Braggova vrcholu je dána energií dané částice. Pro terapii je potřebná hloubka průniku asi 2 – 25 cm, což odpovídá rozpětí energii 60 – 250 MeV pro protony a 120 – 400 MeV pro lehké ionty.

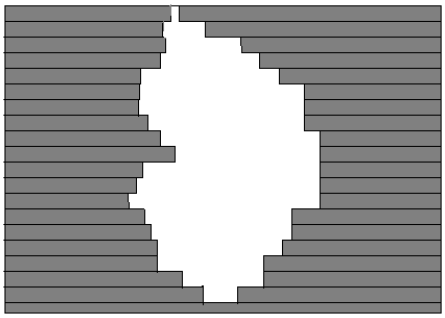
Lineární vysokofrekvenční urychlovač. První lineární vysokofrekvenční urychlovače byly tvořeny vakuovou trubicí, v níž byla souose umístěna řada dutých válcových elektrod. Nabité částice byly vystřelovány z vhodného zdroje. Válcové elektrody byly buzeny střídavým napětím o vysoké frekvenci, přičemž sousední válce nesly vždy opačný náboj. Částice mohly být urychlovány pouze v mezerách mezi válci. Částice emitovaná zdrojem byla tedy nejdříve přitažena k první elektrodě (tj. válci) a vlétla do jejího nitra, kde pokračovala v letu setrvačností. Mezitím se však změnil náboj na elektrodách (přepólovaly se). V následující štěrbině mezi elektrodami proto mohla být částice opět urychlena. Stejná situace nastala i po průletu druhou elektrodou. Každá další elektroda musela být delší než předchozí, protože průlet částice elektrodami musel trvat vždy stejnou dobu. V těchto urychlovačích mohly těžké nabité částice získat energii až 100 MeV, jednalo se však o zařízení rozměrově nepraktická.

V moderních lineárních vysokofrekvenčních urychlovačích (často označovaných slovem linak, *linac*) jsou urychlovány elektrony. Jedná se o zařízení podstatně menších rozměrů ve srovnání se svými předchůdci. Trubice s válci je nahrazena válcovým dutinovým rezonátorem, vlastně vlnovodem, který je buzen mikrovlnami generovanými v magnetronu

nebo klystronu (o frekvenci kolem 3 GHz). Tyto mikrovlny vytvářejí ve válci stojatou nebo postupnou vlnu, která je schopna urychlovat shluky elektronů až na rychlosti blízké rychlosti světla. Podrobnější výklad principu činnosti tohoto typu urychlovače by vyžadoval hlubší znalosti mikrovlnné elektroniky. Urychlené elektrony dopadají na wolframový terčík, kde je buzeno brzdné záření o vysoké energii fotonů, a to v typickém rozmezí 3 - 30 MeV. Svazek brzdného záření je tvarován do podoby průmětu nádorového ložiska pomocí tzv. vícelistového (*multileaf*) kolimátoru tvořeného protistojnými wolframovými lísty či plátky (20 – 80 dvojic) – viz Obr. 2.6.3.2.2b. Lísty se mohou dynamicky přestavovat podle projekce nádoru. Zajištění projekcí a potřebných dávek se děje prostřednictvím počítačového řízení systému.

Na bázi lineárních urychlovačů se rozvíjejí ozařovací metody optimalizující dávky dodávané nádorům na základě počítačové analýzy. Skrývají se pod zkratkami IMRT (*Intensity Modulated RadioTherapy*) a IGRT (*Image Guided RadioTherapy*).

Některé upravené lineární urychlovače se používají i pro ozařování, např. kožních nádorů, přímo elektronovými svazky.



Obr. 2.6.3.2.2a. Princip vymezení ozařovacího svazku pomocí vícelistového kolimátoru. Listy do sebe částečně zapadají, aby záření nemohlo proniknout mezerami mezi nimi.

2.6.3.2.3. Stereotaktická ablativní radioterapie

Zvláštním případem teleterapie je stereotaktická ablativní radioterapie (radiochirurgie). Pod tímto názvem rozumíme velmi cílené ozařování zhoubných nádorů s milimetrovou přesností. Většinou není nutná frakcionace a pokud, jde jen o několik málo frakcí dávky. Využívají se dva značně odlišné principy, které vysvětlíme na zařízeních zvaných Leksellův gama-nůž a CyberKnife. V prvé případě jde o systém malých zdrojů záření gama pomocí kolimátorů přesně zaměřených na místo nádoru. Ve druhé případě máme k dispozici malý výkonný lineární urychlovač elektronů, který poskytuje velmi úzký terapeutický svazek. Zaměřovací systém může sledovat nádor bez ohledu na pohyby pacienta.

V r. 1951 – Švéd L. Leksell přichází s myšlenkou radiochirurgie a začíná vyvíjet zařízení dnes označované jako **Leksellův gama-nůž**. Je používán pro léčbu některých mozkových nádorů i jiných onemocnění (aneurysmata, epilepsie aj.), u kterých je nutno usmrtit malý okrsek mozkové tkáně. Nejčastěji je používán systém 201 zdrojů Co-60, umístěných v centrální jednotce v 5 kruzích, které jsou odděleny pod úhlem 7,5 stupně. Každý svazek záření je kolimován wolframovým kolimátorem s kuželovým kanálem a kruhovým otvorem (průměr od 4 do 18 mm). Ohnisko se nachází ve centru, kde se protínají osy všech kanálů (svazků). Svazky se sbíhají do společného ohniska s přesností 0,3 mm. „Operační“ stůl je vybavený pohyblivým lůžkem pro pacienta, jehož hlava se upevňuje do kolimátorové přilby. Přilba je připevněna k lůžku, které se zasunuje do ozařovací zóny. Leksellův stereotaktický souřadnicový rám se připevní k pacientově hlavě pomocí opěrek a fixačních šroubů. Hlava je takto umístěna v 3D souřadnicovém systému, kde je každý bod definován souřadnicemi *x, y, z.* Jejich hodnoty lze přečíst na rámu. Cílová oblast může být lokalizována s přesností vyšší než ± 1 mm. Další postup je takový, že tomografický snímek léze je přenesen do plánovacího systému, který vypočítá celkovou dávku od všech 201 zdrojů. Spojením bodů se stejnou dávkou vznikají křivky zvané izodózy. Hranice léčeného ložiska by měla odpovídat izodóze znázorňující 50-70% maxima dávky. Izodózy přesně kopírují obrysy patologické léze na tomogramech.

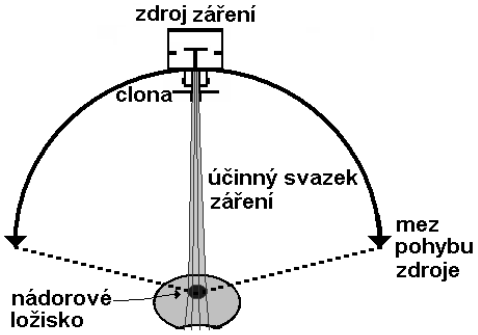
CyberKnife. Zařízení se skládá z malého výkonného lineárního urychlovače elektronů, který poskytuje velmi úzký terapeutický svazek, a z velmi složitého zaměřovacího systému. Nádorové ložisko musí být označeno spolehlivými značkami, např. malými zlatými zrny. Tato zrna umožní přesně lokalizovat nádor pomocí dvou zkřížených rentgenů a korelovat jeho polohu s polohou optických značek (svítících diod) na povrchu těla pacienta. K tomu musí být pacient snímán přesnou videokamerou. Hlava lineárního urychlovače je upevněna na robotickém rameni. Spřažený rentgenový a světelný zaměřovací systém umožňuje velmi přesné zaměření ložiska v klidu (chyba zaměření 0,5 mm) nebo i při pohybech ložiska (chyba zaměření 0,7 mm). Takto například odpadá problém s dýchacími pohyby, jimž se nelze vyhnout, je-li nádor v oblasti plic. CyberKnife je poněkud univerzálnější zařízení než Leksellův gama-nůž, jehož použití je v praxi omezeno na oblast hlavy.

K předešlým dvěma metodám se někdy řadí též metoda zvaná **tomoterapie**, která využívá kombinaci zobrazení nádoru pomocí spirálního CT a ozařování lineárním urychlovačem, který rovněž krouží po spirále kolem pacienta. Během posledních deseti let se však tato metoda masově nerozšířila.

2.6.3.2.4. Poznámky ke geometrii ozařování

Pro ozařování povrchově uložených nádorů je výhodné použít záření s nižší energií. Naopak pro hluboko uložená ložiska je třeba energii záření podstatně zvýšit a jako nejvýhodnější by se jevilo ozařování urychlenými ionty, což je zatím pro mimořádnou nákladnost potřebných zařízení téměř nedostupné. Většina pracovišť je vybavena především zdroji brzdného záření (lineárními urychlovači pro megavoltážní terapii, které mohou sloužit i pro produkci vysokoenergetických svazků elekronů) a dosluhujícími zdroji záření γ. Optimální dávka záření se zjišťuje dnes pomocí simulátoru a k dosažení maximální selektivity ozáření hluboko uloženého nádoru se kromě vykrývání potřebných partií absorbujícími materiály využívá vhodné geometrie ozařování. Zde je třeba uvést zejména dva způsoby:

- **Použití vhodné ohniskové vzdálenosti ozařování**. Vzhledem k tomu, že při použití bodových (kvazibodových) zdrojů záření se intenzita zeslabuje se čtvercem vzdálenosti od zdroje, je poměr mezi povrchovou a hloubkovou dávkou větší při ozařování z krátkých vzdáleností a menší při ozařování z větších vzdáleností. Proto se při ozařování povrchových ložisek užívá měkkého rtg záření nebo nízkoenergetického záření radionuklidových zdrojů a ozařuje z blízka (kontaktní terapie, brachyterapie), naopak při léčbě hluboko uložených nádorů se užívá pronikavého záření a ozařuje se z větší vzdálenosti (teleterapie).



Obr. 11.1.6.3 Ozařování pohybovou teleterapií

- **Ozařování z více ozařovacích polí nebo pohybovou terapií**. Tento způsob, jenž klade obzvlášť vysoké nároky na přesnou lokalizaci nádoru a reprodukovatelnost ozařovacích podmínek, vede k tomu, že ložisková dávka v oblasti nádoru, kde se svazky paprsků kříží, je vysoká. zatímco dávky absorbované v kůži, podkoží, případně v okolních normálních tkáních, jsou přiměřeně nižší (obr. 11.1.6.3). Tato technika ozařování se v plném rozsahu uplatňuje u lineárních urychlovačů a radiochirurgie (zejména CyberKnife). Viz též v předchozí kapitole zmiňované vícelistové kolimátory.

2.6.4. Ionizující záření a životní prostředí

V této kapitole budeme věnovat pozornost radiační zátěži lidského organismu ze zdrojů záření, které se přirozeně nebo v důsledku činnosti člověka vyskytují v našem životním prostředí. K tomu je nutno pochopit, jakým způsobem pronikají do našeho těla radionuklidy (přirozené a v menší míře i umělé), představující nejvýznamnější environmentální zdroj ionizujícího záření. Upřesníme představu dávky z vnitřních zdrojů záření a stručně pojednáme o nejdůležitějších radionuklidech a jiných zdrojích záření, a to jak z hlediska vnější tak i vnitřní expozice člověka. Nyní téměř pomineme zdravotnické aplikace, kde převažuje expozice záření rtg a gama. Právě v organismu deponované radionuklidy jsou často zdroji záření o vysokém LET (zejména záření alfa - vnějším zdrojům záření o vysokém LET je člověk vystaven zřídka – snad jen obsluhy velkých urychlovačů a kosmonauti). Důsledky přítomnosti zdrojů ionizujícího záření v životním prostředí nelze pochopit bez teoretických základů, tj. znalostí o jádře atomu a radioaktivitě - viz kap. 1.1.3.

2.6.4.1. Vstupní cesty radionuklidů do lidského organismu.

Vstupní cesty radionuklidů do organismu jsou dány jejich chemickými vlastnostmi, které se prakticky neliší od chemických vlastností neradioaktivních nuklidů téhož prvku. Stav jádra totiž ovlivňuje chemické chování atomů je nepatrně. Určitou výjimku představují velmi lehké radionuklidy, jako např. tritium – supertěžký vodík, jehož chemické vlastnosti se nepatrně liší od vlastností lehkého vodíku. Radionuklidy prvků, které nemají v metabolismu žádnou zvláštní úlohu, se dostávají do těla a pak se v jeho nitru chovají jako jejich nejbližší „chemičtí příbuzní“, např. rubidium a cesium se chovají podobně jako draslík.

Složitost problému lze ukázat na příkladu **jódu**, který se může do organismu dostat několika různými způsoby:

- V plynném stavu **inhalací** přes plicní sklípky. Tento mechanismus je málo významný, s výjimkou jaderných katastrof, při kterých se „radiojód“ rozptyluje do vzduchu (jaderné výbuchy, Černobyl, Fukušima).

- S potravou, tedy pozřením - **ingescí**. Jód přijímají zelené rostliny a z nich se dostává do potravy – buď přímo, nebo spíš s mlékem krav, které se pásly na zamořených pastvinách. Prostřednictvím jatečného masa je příjem jódu méně významný s ohledem na krátké poločasy přeměny.

Radionuklidy, včetně jódu, se mohou dostat do těla též **injekcí** – pro účely diagnostické nebo terapeutické.

Jakmile se jód dostane do našeho těla, je zpracován štítnou žlázou a zabudován do jejích hormonů – thyroxinu, trijodthyroninu – stejně jako obyčejný jód.

Dodejme, že ingescí se radionuklidy dostávají do organismu buď s potravou nebo s vykašlávaným a následně polykaným hlenem z dýchacích cest. Tento mechanismus může být významný při vdechování kontaminovaného prachu nebo aerosolu, který může současně dráždit ke kašli. Další osud radionuklidu pak závisí především na rozpustnosti sloučeniny, která jej obsahuje, v tekutině žaludku (kyselé prostředí) a střev (neutrální prostředí).

V souvislosti s transportem radionuklidů v lidském těle, s ohledem na retenci (zadržování) částic, které radionuklid obsahují, dýchací cesty rozdělujeme do tří úseků: nosní cesty, tracheobronchiální kmen a hluboký plicní parenchym, tj. alveoly. Ve všech těchto úsecích usazování částic závisí na jejich velikosti a tíze. Z nosních cest a tracheobronchiálního kmene jsou částice aerosolu z větší části vykašlány a pak se dostávají do žaludku. Hluboký plicní parenchym je proto pro prostup *inhalovaných* radionuklidů do těla nejdůležitější. Do parenchymu – plicních sklípků - pronikají bez větších zábran částice menší než 1 μm. Z alveolů pronikají dále do těla nejsnadněji rozpustné sloučeniny radionuklidů, které přecházejí do krve nebo lymfy. Nerozpustné částice mohou být **fagocytovány** plicními makrofágy, poté

se dostávají do mízních uzlin a pomalu jsou z nich vyplavovány do krevního oběhu. Další metabolický osud inhalovaných radionuklidů je pak již stejný, jako kdyby přišly do organismu s potravou nebo byly injikovány.

Podobně jako radionuklidy jódu vstupují přímo do metabolických pochodů radioizotopy biogenních prvků C-14, K-40, Fe-55, Fe-59, Na-24, Ca-45 a H-3, jejichž výskyt v těle je přirozený a vede k určité rovnovážné koncentraci. Ve skutečnosti je však obtížné tuto rovnováhu vyjádřit, protože je výsledkem souhry příjmu radionuklidu do organismu na straně jedné a jeho výdeje plus přeměny na straně druhé.

Nebiogenní prvky mohou v rozsahu daném tzv. **diskriminačním poměrem** vstoupit do metabolismu jako „jejich příbuzní" v periodické tabulce. Jestliže 100 atomů nebiogenního radionuklidu soutěží o metabolizaci se 100 atomy jejich biogenního protějšku a zjistíme, že 5 atomů radionuklidu a 50 atomů biogenního prvku bylo skutečně metabolizováno, pak diskriminační poměr je 5/50, tj. 0,1. Znalost diskriminačního poměru je důležitá pro matematické modelování transportu a ukládání radionuklidů v těle.

Dávka pocházející od radionuklidů deponovaných v těle. Vyjádření této dávky je obtížným problémem, jehož řešení závisí na fyzikálních i ryze biologických faktorech. Příkladem biologického faktoru je nestejnoměrné rozložení v různých tělesných orgánech (jód najdeme především ve štítné žláze a např. stroncium v kostech). Fyzikálním (zhusta opomíjeným) faktorem může být např. radioaktivní čistota (tj. zastoupení různých radionuklidů téhož prvku, v medicínských souvislostech se například můžeme setkat až se čtyřmi radioizotopy jódu) a radiochemická čistota (tj. čistota chemického nosiče, který může degradovat stejně jako každá jiná chemická látka).

Při výpočtu či spíše odhadu absorbované dávky záření z deponovaného radionuklidu postupujeme zhruba takto. Především rozlišujeme **zdrojovou** a **terčovou** oblast, které mohou, ale nemusí být totožné. Střední absorbovaná dávka v *terčové* oblasti v důsledku radioaktivních přeměn ve *zdrojové* oblasti je dána:

$$\overline{D} = \overline{A} n E \phi m^{-1},$$

kde *D s pruhem* je absorbovaná dávka, *A s pruhem* je časový integrál aktivity (počet přeměn za určitý čas), *n* je počet ionizací připadající na jednu přeměnu, *E* je střední energie částice, ϕ je v terčovém objemu absorbovaný podíl částic, *m* je hmotnost terčového objemu. Zápis $\phi(r_2 \rightarrow r_1)$ označuje absorbovaný podíl přicházející ze zdrojového objemu r_2 do terčového objemu r_1. Veličina $\Phi = \phi/m$ se nazývá **specifický absorbovaný podíl.** Je možný i formální zápis $\Phi(r_2 \rightarrow r_1)$. Nyní výrazem Δ označíme nE, tj. celkovou energii uvolněnou při přeměně a můžeme napsat:

$$\overline{D} = \overline{A} \Delta \Phi$$

Za podmínky rovnoměrného rozdělení radionuklidu v nekonečně velkém tělese a za nepřítomnosti rozptylu platí tzv. **reciproční teorém**, podle kterého je specifický absorbovaný podíl nezávislý na tom, co považujeme za objem terčový a objem zdrojový. Aktivitu radionuklidu v těle obecně popisujeme pomocí efektivního poločasu, ale v některých orgánech může být časový průběh aktivity složitější.

Sdělená dávka (*committed dose*). Obvykle je využívána pro kvantifikaci rizika především kancerogeneze u osob, které jsou vystaveny chronickému ozařování v důsledku metabolizace nějakého poměrně stabilního radionuklidu a jeho uložení např. do kostí. I v tomto případě se rozlišuje dávkový ekvivalent a efektivní dávka. Počítá se obvykle jako dávka za 50 let (u dospělých) nebo 70 let (u dětí). V nejjednodušších případech se střední roční dávka prostě vynásobí uvedeným počtem let. Sčítáme-li efektivní dávky z opakovaných kratších expozic zdrojům ionizujícího záření, hovoříme spíše o **kumulativní dávce**.

2.6.4.2. Radionuklidy biologického významu

Tritium (čistý β-minus zářič, T = 12,33 roku) – v životním prostředí se vyskytuje v důsledku jaderných pokusů a uvolňuje se i při činnosti jaderných reaktorů. Teoreticky je možná kontaminace pracovníků v biomedicínských laboratořích. Biologický poločas tritiované, stejně jako těžké nebo obyčejné vody je 10 dnů. Tritium vyzařuje částice beta o velmi malé energii (průměrná hodnota 5,7 keV, maximální 18,6 keV), které mají jen krátký dolet. Biologicky nejnebezpečnější je proto tritium zabudované v prekursorech DNA.

Krypton-85, (téměř čistý β-minus zářič, T = 3900 dnů), uvolňuje se v malých množstvích z vyhořelého jaderného paliva. Dávka v plících je tisíckrát vyšší než v kostní dřeni.

Sodík – (převážně γ- a β-minus zářič) radioizotopy Na-22 a Na-24 se okrajově používají v nukleární medicíně, ale nemají žádný význam pro životní prostředí. V atmosféře vznikající Na-22 má též jen malý význam.

Draslík-40 – (převážně β-minus a γ zářič) má velmi dlouhý poločas přeměny ($1.277 \cdot 10^9$ let, ale vyskytuje se přirozeně, přičemž tvoří zhruba setinu procenta veškerého draslíku na Zemi. Zprostředkovává značnou část *přirozené* radiační zátěže externí a interní – až **jednu třetinu**.

Cesium-137 – (převážně γ a β-minus, též vnitřní konverze záření γ) vzniká při jaderném štěpení uranu, do přírody se dostává v podobě solí rozpustných ve vodě, jež jsou přijímané s potravou. V těle se chová se podobně jako draslík, jeho biologický poločas je 50-150 dnů.

Stroncium-90 (resp. 89), zářič β-minus, T = 28 let. V 50. a 60. letech se dostalo značné množství stroncia do atmosféry při pokusných výbuších, snadno a trvale se zabudovává do kostí místo vápníku, kam se u člověka dostává zejména přes mléko, u psů a prasat způsobuje v experimentu zvýšený výskyt rakoviny.

Jód-131 (převážně záření γ a β-minus, T = 8,02 dne). Vzniká podobně jako ostatní radionuklidy jódu v důsledku štěpení uranu nebo plutonia.Z jaderného spadu se dostává do lidského organismu rychle přes mléko. S ohledem na krátký poločas však lze přijmout potravinářská opatření (v sušeném nebo trvanlivém mléce aktivita po několika měsících prakticky vyhasne). Tento radionuklid je zjevně odpovědný za nárůst výskytu zhoubných i nezhoubných nádorů štítné žlázy u dětí exponovaných v důsledku Černobylské havárie. Ukládání jódu-131 do štítné žlázy lze účinně preventivně bránit nadbytkem normálního jódu. Viz též předchozí výklad.

Barium-140, významný štěpný produkt uranu, (β-minus, γ, T = 12,7 dnů), vzniká z něj dceřinný radionuklid **lanthan-140** (β-minus, γ, T = 1,68 dne), člověka ohrožuje zejména při jaderných haváriích.

Radium-226, (zejména α-zářič produkující rovněž různé druhy fotonového záření, T = 1600 let), jeden z produktů uranové řady, chová se podobně jako stroncium, resp. vápník, tedy ukládá se v kostech. Vyzářením částice alfa poskytuje **radon-222**, který je nejvýznamnějším přirozeně se vyskytujícím nebezpečným radionuklidem (α-zářič, T = 3,8 dne) a který má řadu dceřinných radionuklidů s krátkými poločasy. Zvýšený počet rakovin kostí a kostní dřeně byl popsán již mezi válkami u malířek svítících ciferníků hodin (v barvě bylo radium). Po válce zjištěn výskyt kostních nádorů i u pacientů s ankylózující spondylartritidou (Bechtěrevova nemoc, vede ke ztuhnutí páteře) léčených **radiem-224** (T = 362 dnů). Nezodpovědnou manipulací s radiem se patrně část starých medicínských zásob dostala do životního prostředí.

Uran. Většina přírodního uranu je izotop U-238, U-235 je v přírodě zastoupen podílem 0,7%. Pro výrobu jaderných zbraní i pro energetické účely je nutno přírodní uran obohatit izotopem U-235. Poločas U-238 je asi 4,5 mld let, zatímco poločas U-235 je zhruba 700 mil. let. Oba izotopy však v praxi působí na organismus nikoliv zářením, nýbrž jako chemické jedy (nefrotoxicita). Je možno podotknout, že ochuzený uran, tedy odpad při výrobě obohaceného uranu, je využíván jako účinné stínění před zářením gama. Většina těžkých radionuklidů, které se vyskytují v přírodě, včetně radia a radonu, jsou příslušníci rozpadové řady uranu.

Plutonium (Pu-238 – T = 86,4 let, Pu-239 – T = 24 890 let). Pu-238 se používá například jako zdroj energie pro termoelektrické články družic. Nejvíce plutonia v životním prostředí je pozůstatkem testování nukleárních zbraní v atmosféře. V těle se chová podobně jako radium, avšak jeho soli jsou většinou špatně rozpustné – do organismu proniká inhalací aerosolu.

Thorium-232 – (zářič α s T = přibližně 14 miliard let). V přírodě se vyskytuje přirozeně a má určité technické využití. Thoriovou rozpadovou řadu lze posuzovat společně s řadou uranovou.

Striktně vzato je přirozeným zdrojem záření několik desítek radionuklidů uranové a thoriové řady plus radionuklidy vznikající v atmosféře působením kosmického záření (zejména H-3, C-14 a Na-22), dále kosmické záření samo o sobě a několik radionuklidů, které nemají souvislost s uranovou a thoriovou řadou a které se přirozeně vyskytují v zemské kůře, jako K-40 a rubidium Rb-87 (zářič β-minus, T = 49 mld let). K těmto radioizotopům přibyly další, uměle vytvořené v důsledku štěpení uranu a plutonia, které jsou však až na výjimky málo biologicky významné – radioaktivní spad přispívá k celkové zátěži zářením maximálně několika málo procenty.

Podle odhadů z USA činí **roční průměrná dávka** z *vnějších* zdrojů (dávkový ekvivalent) 0,8 mSv z veškerého přírodního pozadí, přibližně 1 mSv pochází z lékařských aplikací, několik setin mSv připadá na jaderný spad (pokusné exploze, havárie a pod.), řádově 1 μSv připadá na jaderný průmysl, ještě méně na některé jiné produkty (např. cigaretový dým). Setina mSv odpovídá průměrné expozici v důsledku letecké dopravy. Posledně uvedená expozice se ovšem může výrazně zvýšit u letových posádek, ale sotva přesáhne 1 mSv. Přírodní radioaktivní pozadí může značně **záviset na geologickém podloží.** Lékařské aplikace (rtg a nukleární medicína – nebereme v úvahu radioterapii) vedou k velmi variabilním dávkám – od prakticky nuly až lokálně ke stovkám mSv i více – v intervenční radiologii). Bohužel, s rostoucí dostupností CT a možnostmi 3D zobrazení mají tyto medicínské expozice spíše rostoucí tendenci.

Budeme-li hodnotit *celkovou* expozici, včetně vnitřních zdrojů, metabolicky zabudovaných do našeho těla, pak **roční průměrná dávka** od tzv. kosmogenních nuklidů (vznikají stále v atmosféře) činí méně než 0,01 mGy, kosmické záření samo o sobě přispívá

zhruba 0,25 mGy, zhruba 0,3 mGy připadá na K-40 a na Rb-87. Kolem 2 mGy přispívají společně uranová a thoriová řada vnitřním ozářením (z čehož více než 90% připadá na radon Rn-222) a kolem 0,5 mGy přispívají radionuklidy této řady ozářením vnějším.

2.6.4.3. Jaderné katastrofy a mimořádné události

Již od samých počátků využívání jaderné energie docházelo k mimořádným událostem, při kterých umírali v důsledku ozáření lidé, většinou pracovníci jaderného výzkumu nebo technický personál jaderných elektráren. Největší jadernou katastrofou v dějinách však byly samozřejmě exploze jaderných pum nad městy Hirošima a Nagasaki. V těchto případech se jednalo o lidský záměr s politickým zdůvodněním - snahou co nejrychleji ukončit válečný konflikt v Tichomoří. Exploze přežilo mnoho lidí, ale z těchto přeživších pak mnoho zemřelo na akutní či pozdní následky ozáření. S jedinou výjimkou (Fukušima v r. 2011), i když i tu lze částečně zpochybnit, všechny ostatní jaderné havárie a katastrofy byly důsledkem lidské chyby, nezodpovědnosti či nepozornosti. Nejhorší z nich byla jistě katastrofa Černobylská v r. 1986.

K vyvolání lavinové štěpné reakce, vedoucí k jaderné explozi, je zapotřebí **kritické množství** vysoce obohaceného uranu nebo plutonia. Vedle toho musí být splněny i jisté geometrické předpoklady – materiál musí být určitým způsobem uspořádán, např. do výsledného tvaru koule. Určité snížení kritického množství umožňuje přidání „zrcadlícího“ obalu nálože, odrážejícího neutrony. Může to být například vrstva uranu-238. V jaderné energetice se však pracuje jen s mírně obohaceným uranem, který v podstatě neumožňuje jadernou explozi. K tomu by ho muselo být shromážděno mimořádně velké množství. U výzkumných či energetických reaktorů proto hrozí „jen“ prudké přehřátí a roztavení obsahu reaktorové nádoby, která ztratí těsnost – nastane tzv. *meltdown*.

Dále musíme vzít v úvahu (zejména s ohledem na události v Three Miles Island, Černobylu i Fukušimě), že ani zastavení štěpné reakce regulačními a bezpečnostními tyčemi nevede k okamžitému ochlazení reaktoru na bezpečnou úroveň. Zastavený reaktor klesne se svým *tepelným* výkonem z tisíců MW nejprve jen na stovky MW, což je ještě pořád obrovský tepelný výkon, který nelze zvládnout bez intenzivního chlazení. Po uplynutí jednoho dne je tepelný výkon stále ještě na úrovni desítek MW, tedy malé tepelné elektrárny. Bez určitého chlazení se proto těleso reaktoru neobejde ještě delší dobu, dokud se nevyčerpá energie štěpných produktů s krátkou dobou života. Ale i potom bude palivo intenzivně hřát, dokud se nevyčerpají štěpné produkty s dlouhým poločasem přeměny.

S uvážením toho, že s částečnou výjimkou Černobylu nemáme spolehlivé údaje o mimořádných událostech v bývalém Sovětském Svazu, popíšeme velmi stručně několik událostí se ztrátami na lidských životech nebo z jiných důvodů závažných, k nimž došlo především v USA.

28. 3. 1979 došlo k havárii v jaderné elektrárně **Three Mile Island** u Harrisburgu v Pennsylvanii. Vše začalo poruchou jedné z pump, která vracela kondenzovanou vodu k parogenerátorům, které byly v zápětí odstaveny. Náhradní čerpadla byla uvedena do provozu, ale měla uzavřené ventily po poslední údržbě. Než byly ventily otevřeny, vyvařila se v parogenerátoru všechna voda, což vedlo k přehřívání tzv. primárního okruhu a samotného reaktoru, což dále vedlo k jeho automatickému odstavení – zastavení štěpné reakce. I tak však reaktoru zůstalo 200 MW tepelného výkonu. Následovala série dalších poruch a chyb obsluhy, která vedla k úniku určitého množství radioaktivní vody do vnějších nádrží – uvolnilo se z ní pak poměrně značné množství radioaktivního jódu a xenonu. Došlo i k výbuchu vodíku uvnitř betonového obalu reaktoru – tzv. kontejnmentu, který naštěstí mechanicky obstál. Reaktor ovšem musel být trvale deaktivován. Havárie se naštěstí obešla bez lidských obětí, ale stala se základem pro zpřísnění pravidel provozu jaderných elektráren a kvalitnější proškolování obsluhy.

26. dubna 1986 došlo k dosud největší průmyslové jaderné havárii **v Černobylu** nedaleko Kyjeva. Reaktor starší konstrukce pracoval s grafitovým moderátorem a vodou chlazenými palivovými tyčemi vyrobenými z jen mírně obohaceného uranu (2% U-235). Havárie byla důsledkem nezodpovědného experimentu provedeného lidmi, kteří dokonce k ničemu takovému neměli oprávnění. Podstatné je to, že v rámci experimentu došlo

k vypnutí systému nouzového chlazení jádra reaktoru. Následovalo velké snížení výkonu, které vedlo k tzv. xenonové otravě reaktoru. Obsluha se snažila tento problém řešit spuštěním reaktoru na vyšší výkon, což selhalo a přivedlo reaktor k provozní nestabilitě. V důsledku záměrné nefunkčnosti dalších systémů se ve vodní náplni reaktoru začaly tvořit parní bubliny, díky kterým se snížila absorpce nadbytečných neutronů jádry vodíku. Řetězová reakce se zvýšila a reaktor dosáhl zhruba desetinásobek (!) projektovaného tepelného výkonu, tj. 30 000 MW. Regulační tyče nebylo možno zasunout do reaktoru dostatečně rychle. V přehřátém nitru reaktoru se začalo rozptylovat palivo, rozběhly se chemické reakce, následoval výbuch, který odhodil víko reaktorové nádoby. Grafitový moderátor začal hořet a jádro reaktoru se roztavilo. Až dvacet procent radioaktivního materiálu obsaženého v reaktoru, hlavně jódu a cesia, se rozptýlilo do atmosféry. Radioaktivní spad zasáhl řadu oblastí Skandinávie a Východní Evropy. Pracovníci havarijních týmů, hlavně hasiči a někteří povolaní vojáci byli zasaženi dávkami od 1 do 15 Sv, nejméně 31 lidí zemřelo na akutní nemoc z ozáření. V okolí se též významně zvýšil výskyt rakoviny štítné žlázy. Obyvatelstvo – desítky tisíc lidí – z přilehlé oblasti muselo být trvale vystěhováno. Zničený reaktor musel být překryt obrovským betonovým „sarkofágem“, který má být v blízké budoucnosti ještě zesílen a lépe ochráněn před atmosférickými vlivy.

K havárii se ztrátami na životech došlo na vojenském reaktoru v Idahu 3. ledna 1961. Reaktor byl konstruován jako mobilní. Při přípravě ke spuštění reaktoru došlo k neplánovanému pádu nebo prudkému zasunutí jedné palivové tyče, v reaktoru se prudce rozběhla reakce, chemický výbuch vystřelil z reaktoru regulační tyče. Tři pracovníci přitom zahynuli. Jednotlivci byli vážně poraněni nebo zabiti i v několika dalších podobných případech – vždy šlo o lidské chyby.

K několika průmyslovým haváriím došlo v důsledku překročení kritického množství štěpného materiálu nebo k narušení bezpečné geometrie uspořádání štěpného materiálu. Zpravidla šlo o nadměrné nahromadění nějakých roztoků štěpného materiálu (Oak Ridge – 1958, Los Alamos – 1958 a j.). Známé jsou vážné laboratorní havárie, které vedly k smrtelnému ozáření dvou pracovníků v laboratořích v Los Alamos v letech 1945 a 1946.

Závěrem několik slov o havárii v jaderné elektrárně Fukušima Daiči (Fukušima dvě), k níž došlo po extrémním podmořském zemětřesení u japonských břehů dne 11. 3. 2011. Tato elektrárna byla po nějakou dobu největší jadernou elektrárnou na světě. Tři ze šesti tamních reaktorů byly v provozu, tři v údržbě. Tři pracující reaktory byly okamžitě odstaveny při zemětřesení. Na čtyřech ze šesti reaktorů této elektrárny však došlo k výpadku chlazení reaktorů, protože mimořádně velká vlna cunami následně zaplavila a vyřadila z provozu dieselelektrické agregáty. Poškozeno bylo i napojení na celostátní energetickou síť. Během několika dnů docházelo k přehřívání reaktorů a úložišť vyhořelého paliva, v několika případech i s tavením paliva, unikla významná množství silně radioaktivní vody a aerosolů. Reaktorové budovy byly devastovány požáry a výbuchy vodíku (vzniká rozkladem vody na rozžhavených kovech). K chlazení reaktorů musela být používána kvanta mořské vody, která byla přitom kontaminována. Mnoho lidí, zejména techniků, bylo ozářeno dávkami, které již nejsou považovány za bezpečné (desítky až stovky mSv). Kolem 200 000 lidí muselo být na blíže neurčenou dobu, možná 20 let, vystěhováno z nejbližšího okolí elektrárny v důsledku zamoření životního prostředí radioaktivním cesiem a zpočátku i jódem. Vedle přírodní katastrofy mimořádné intenzity bylo příčinou problémů přinejmenším nevhodné umístění náhradních zdrojů energie v blízkosti mořského břehu i určité počáteční podcenění závažnosti havárie ze strany provozovatele. Po Fukušimských událostech se podobně jako po Černobylu, byť v menším rozsahu, projevily snahy o utajování skutečného rozsahu katastrofy ze strany majitele elektrárny i státu. Na podrobné zhodnocení této havárie, která výrazně ovlivnila jadernou energetickou politiku v celosvětovém měřítku, však dosud neuzrál čas. Situace stále není zvládnuta do všech detailů. K občasným únikům radioaktivní vody dochází v areálu elektrárny i v době, kdy byl sepisován tento text (jaro až podzim 2013).