

Vývoj přístupů k hodnocení a limitování vnitřního ozáření

**Seminář ČSOZ a SÚRO,
19.9.2018
Irena Malátová**

První případy zdravotních následků vnitřní kontaminace

Začátek 20. století – boom použití radioaktivních látek

V r. 1924 diagnostikoval newyorský dentista Theodor Blum u malířek číselníků hodinek a přístrojů „radioactive jaw“ - „radioaktivní čelist“ – obecně známé případy

Objevily se:

osteoporóza

kostní nekrózy

spontánní zlomeniny

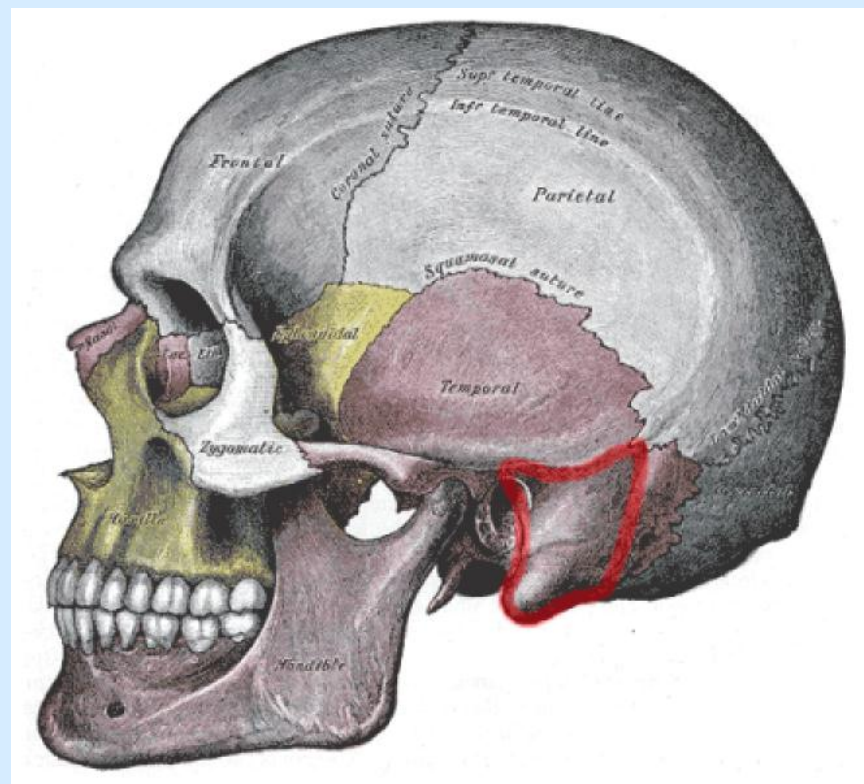
osteosarkomy

karcinomy paranasálních dutin

mastoides

Následky též až po 40 až 50 letech

Soudní případy kvůli odškodnění



Martland H. S., Conlon P. and Knef J. P., 1925, "Some Unrecognized Dangers in the Use and Handling of Radioactive Substances", *J.AMA* 85, 1769.

Martland H. S., 1926, "Microscopic Changes of Certain Anemias due to Radioactivity", *Arch. Path. & Lab. Med.* 2, 465.

Martland H. S., 1929, "Occupational Poisoning in Manufacture of Luminous Watch Dials", *J.AMA* 92, 466, 552.

Martland H. S. and Humphries R.E., 1929, "Osteogenic Sarcoma in Dial Painters using Luminous Paint", *Arch. Path.* 7, 406.

Martland H. S., 1931 "The Occurrence of Malignancy in Radioactive Persons", *Am. J. Cancer* 15, 243.5.

Malířky číselníků – „luminizers“ – zdravotní následky, odhady dávky

Olizování štětečků zakázáno již v r. 1926!

- Odhady – při 1 číselníku zašpičatovaly ústy štěteček 1 až 15x, denně namalovaly 250 – 300 číselníků, denní ingesce 1mg luminiscenční barvy způsobila za 6 měsíců ingesci asi $4000 \mu\text{g } ^{226}\text{Ra}$ - (odpovídá asi 41 Sv)
- **V kostech okolo $2\mu\text{g}$ fatální** (u případů úmrtí nalezeno 2 až $180\mu\text{g } ^{226}\text{Ra}$)
- Objevily se případy, že světélkovaly vlasy
- Některé ženy používaly luminiscenční barvu na nehty a zuby
- ^{226}Ra při požití se přes 90% vylučuje stolicí
- Mnoho osob se dožilo vysokého věku bez zdravotních následků



Lidé, ohrožení vnitřní kontaminací radiem

- malířky číselníků, léčebné používání ^{226}Ra a ^{228}Ra , chemici, kteří Ra pipetovali ústy

- V letech 1914 – 1932 – použití Ra na vše, na co nebyly známy léky (léčeny tisíce pacientů např. na dnu, artritidu, rakovinu, leukemii, kostní tbc) – např. 1 klinika v USA kolem r. 1920 během 5 let provedla více než 14 000 i.v. aplikací po 360 kBq ^{226}Ra a více než 22000 orálních aplikací po 370 kBq
- Dokumentován 1 lékař v Chicagu – více než 1000 pacientů. Obvykle 1 x týdně 10 μCi ^{226}Ra po celý rok (odpovídá asi 5,4Sv)
- Radiothor – směs 1 μCi ^{226}Ra a 1 μCi ^{228}Ra ve 2 ml vody – prodáváno v kartonech po 30 ampulkách a doporučeno brát 3 až 4 x denně
- Případ EB (Eben Byers a několik jeho přátel) – zlomená noha při golfu; těžké následky

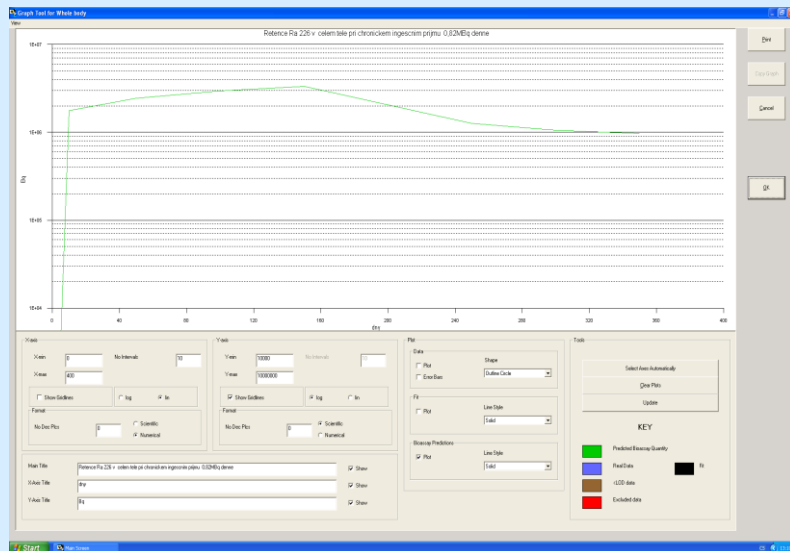


Evans, Robley D. (1974), "Radium in Man", *Health Physics* **27** (5): 497-510

Evans, Robley D. (June 1980a), "Radium Poisoning", *Health Physics* **38** (6): 899-905

Evans, Robley D.; Keane, A.T.; Kolenkow, R.J.; Neal, W.R. and Shanahan, Mary Margaret (1969), "RADIOGENIC TUMORS IN THE RADIUM AND MESOTHORIUM CASES STUDIED AT MIT", Cambridge, Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology

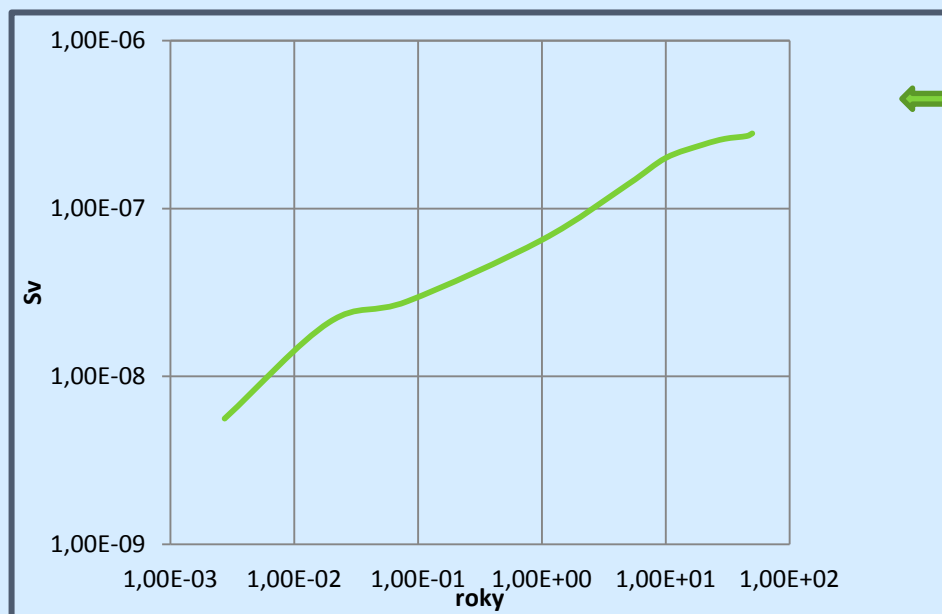




Výpočet retence ^{226}Ra v celém těle pro nejhorší případ malířky číselníků při ingesci $4000\mu\text{g}$ za půl roku, tzn. $0,82\text{MBq}$ denně po období půl roku. Úvazek efektivní dávky asi 41 Sv jen z ^{226}Ra , ve skutečnosti vyšší o d.p

Graf, výpočet dávky - IMBA

Evans: Radium Poisoning A Review of present Knowledge *Health Physics* Vol. 38 (June). pp. 89p-905 :



Časový průběh úvazku efektivní dávky při jednorázové ingesci 1 Bq ^{226}Ra

Další použití radioaktivních látek v medicíně

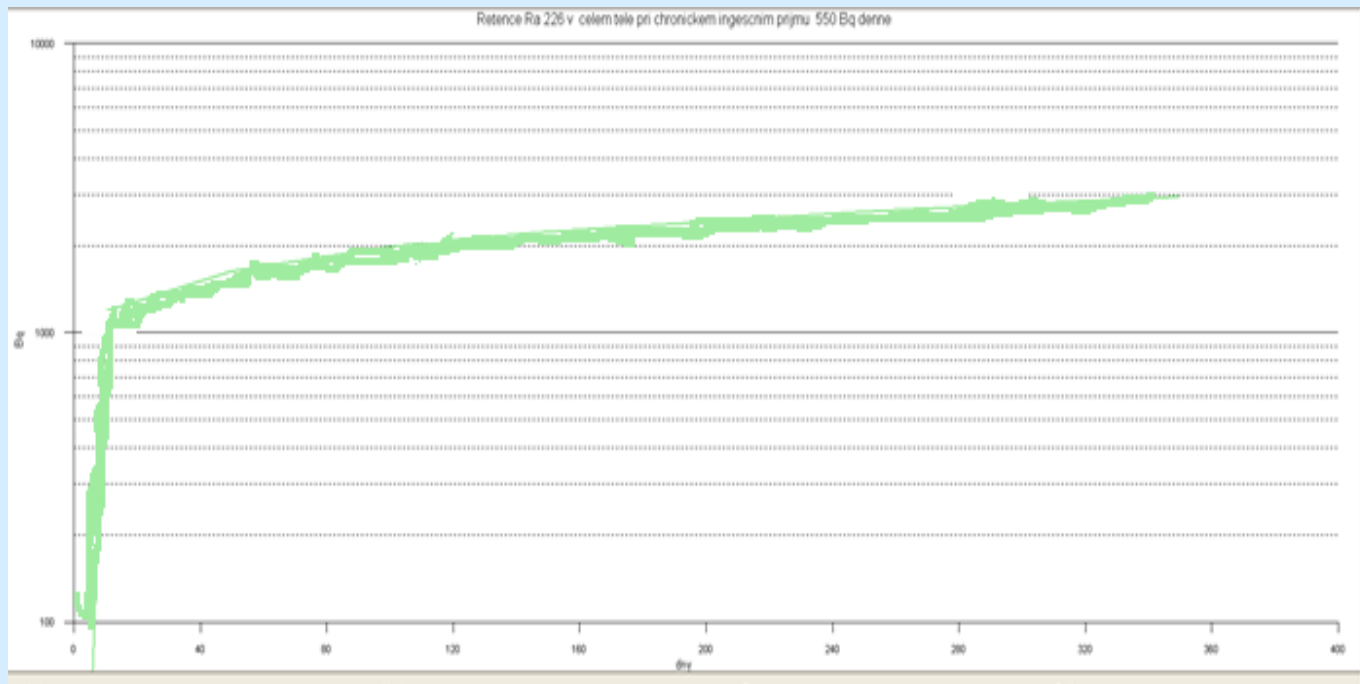
- Thorotrast – kontrastní látka pro rentgenové vyšetření, stabilizovaný 25% koloidní roztok kysličníku thoričitého ThO_2 .
- Vynikající vlastnosti k zobrazení (vysoké Z), nezpůsobil alergické reakce. Zaveden koncem dvacátých let a používán do padesátých let zejména pro vizualizaci vaskulárního systému, dále byl používán pro retrográdní pyelografii a hepatolienografii atd
- Celkový počet aplikací ve světě asi 1 milión (Evropa, USA, Japonsko)
- Zdravotní následky – zvýšený počet rakovin jater, leukémií, neprokázány osteosarkomy – sleduje se do současné doby
- ^{224}Ra (Poločas $T_{1/2} = 3,64$ dne) - opakované aplikace používány zejména v Německu k léčbě Bechtěrevovy choroby aj., také u dětí k léčbě kostní tuberkulózy (Spiess – výskyt osteosarkomů). Výskyt osteosarkomů vyšší než při stejné průměrné dávce na kost z ^{226}Ra !

„Stopovací“ experimenty / tracer studies – historie

- George von Hevesy – 1913 – stopovací experimenty s přírodními radionuklidy v chemii, o 10 let později stopování přestupu olova do rostlin pomocí ^{210}Pb (1943- Nobelova cena)
- V pozdních dvacátých letech použita stopovací technika při studiu krevního oběhu – lidem injikován rozpuštěný radon
- 1936 – Dr Hamilton a Dr Stone použili ^{32}P k léčbě leukémie, další rok použito pro léčbu polycythemia vera (choroba krve), později se stala standardní terapií
- 1936 – seminář na Harvardu – president MIT Karl Compton: Co může fyzika udělat pro biologii a medicínu (R.Evans se účastnil přípravy přednášky)
- Objev štěpení a dalších umělých radioisotopů

Stanovení prvních limitů – R. D. Evans, USA

- začátkem 2.světové války se velmi zvýšila výroba číselníků pro zbraňové systémy (letadla , tanky atd)
- pro pracovníky s luminiscenčními barvami musel být stanoven limit
- tím pověřen r. 1940 R.D. Evans – zajímavý průběh stanovení
- podle tehdy dostupných údajů se nevyskytovaly zdravotní následky u osob, u nichž byl „body burden“ pod $0.5\mu\text{Ci}$, z toho odvodili bezpečnou hranici $0.1\mu\text{Ci}$ (3.7kBq) (MPBB)
- podle dnešních znalostí by to zhruba odpovídalo dennímu příjmu 550Bq , úvazku efektivní dávky 55mSv

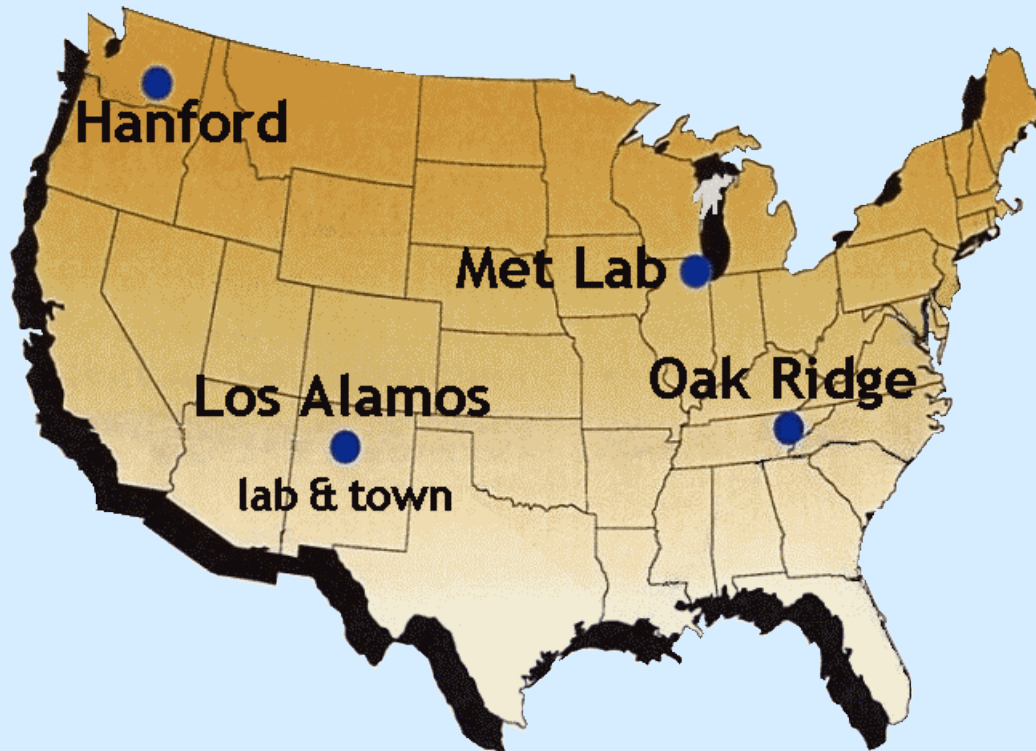


Retence ^{226}Ra v celém těle při chronické ingesci 550Bq denně.
Úvazek efektivní dávky větší než 55mSv – odhady jen pro ^{226}Ra –
nejsou zahrnuty d.p. (odhad pro první limit daný ve veličině MPBB
0,1 μCi (3,7kBq) 1940 -Evans).
Graf, výpočet dávky - IMBA

Manhattan Project

(krycí název pro výzkum a konstrukci atomové bomby)

- Objeveno plutonium a další transuranové radionuklidy
- Problém, jak zajistit bezpečnost pracovníků (nesměli vědět, s čím pracují, název plutonium přísně tajný)
- Richard Feynman zmiňuje ve svých vzpomínkách radiační a jadernou bezpečnost v Oak Ridge (spíš nebezpečnost)
- První limity pro práci s Pu odvozeny ze znalosti škodlivosti ^{226}Ra (Evans)

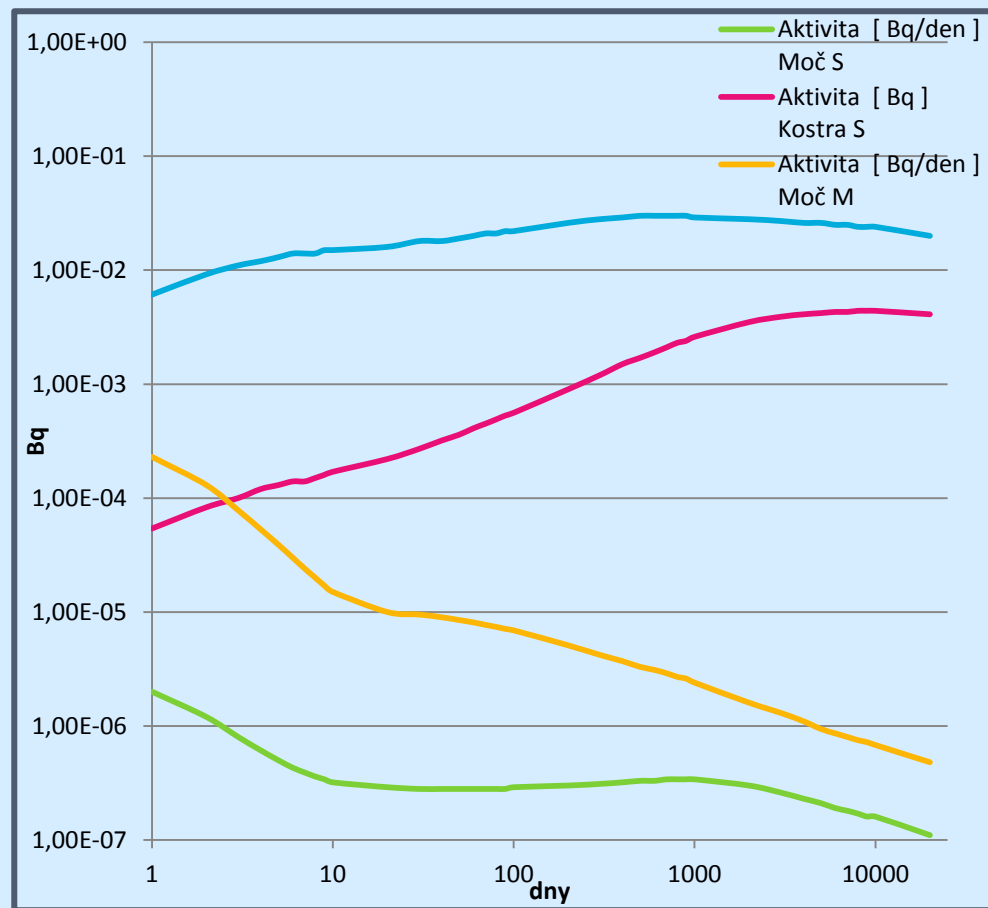


Postupy při odvozování limitu pro Pu

Reprodukovat lze jen těžko, protože původní vyjadřování limitu je v g Pu v kostře – při přepočtu na aktivitu předpokládáme jen ^{239}Pu .

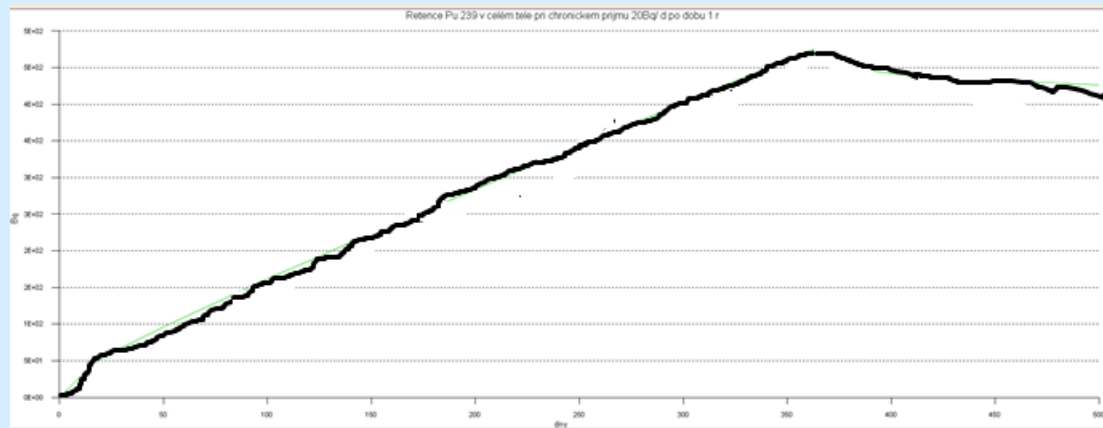
Při porovnání energií α s ^{226}Ra není známo, zda a v jakém stupni rovnováhy se řada uvažovala). Při 100% rovnováze s d.p. je poměr aktivity ^{226}Ra + d.p. / ^{239}Pu **5,7**

Při limitu $5\mu\text{g}$ by úvazek efektivní dávky z jednorázové inhalace byl 0,24 Sv, při $1\mu\text{g}$ 0,05 Sv a při $0,1\mu\text{g}$ 0,005 Sv (je to ale za předpokladu, že by všechno Pu bylo v kostře. Ve skutečnosti je významná část v játrech, příp. v plicích)



První limit $5\mu\text{g}$ Pu v kostře navržen na základě porovnání energií s ^{226}Ra a d.p, po prvních pokusech na zvířatech snížen na $1\mu\text{g}$, později na $0.1\mu\text{g}$

Retence ^{239}Pu v těle při chronickém inhalačním příjmu 20Bq/d po dobu 1 roku – zhruba odpovídá depu v kostech přes 500Bq , tj. asi $2\mu\text{g}$ v kostech.



Pokusy na lidech – metabolické, nikoliv radiační!

- Radiační pokusy – zevní ozáření (USA) – cíl zjistit účinky záření
- Cíl metabolických pokusů zejména zjistit vztah vylučování a retence v těle kvůli ochraně zdraví pracovníků, musely se navrhnout i metody stanovení monitorování pracovníků
- Metabolické – při objevu nového radionuklidu aplikace pokusným zvířatům, lidem – smrtelně nemocným, (18 pacientů v letech 1945 – 1947)- Oak Ridge, Rochester, University of Chicago, University of California
- Zejména pro Pu se zjišťovaly velké rozdíly při vylučování u opic a u člověka (Dr. Patricia Durbin)



The Human Radiation Experiments

Final Report of the Advisory Committee on Human
Radiation Experiments

New York Oxford

Oxford University Press, 1996

Výsledky práce komise, zkoumající pokusy na lidech v
letech 1944 až 1974 a zabývající se zejména etickou
stránkou těchto pokusů

Iniciativa presidenta Clintona 1994



- **HUMAN RADIATION STUDIES:
REMEMBERING THE EARLY YEARS**
- *Oral History of
Dr. Patricia Wallace Durbin, Ph.D.*
- *Conducted November 11, 1994*
- **United States Department of Energy
Office of Human Radiation Experiments
July 1995**

R. 1968 – přehodnocení starých plutoniových dat z experimentů na lidech
Nalezeno několik osob ještě žijících, pokračováno ve studiích exkrece.
Pacientům bylo většinou sděleno, že jim byla aplikována neznámá směs
radionuklidů – lékaři se důsledně vyhýbali termínu „plutonium“
Těla několika pacientů exhumována ke stanovení obsahu Pu

První souhrnná publikace: Plutonium in Man: A New Look at the Old Data (ACHRE . 081095 – A)



Prof. Marvin Goldman,
California University of Davies (v r. 1996
přednášel v SÚRO : Legacy of Chernobyl)

- **HUMAN RADIATION STUDIES:
REMEMBERING THE EARLY YEARS**
- *Oral History of Radiation Biologist
Marvin Goldman, Ph.D.*
- *Conducted December 22, 1994*
- **United States Department of Energy
Office of Human Radiation Experiments
September 1995**

Pokusy při výbuších jaderných bomb v Nevadě
Marvin Goldman: „...každý týden jsme mohli něco nového
publikovat, kdyby nám to dovolili“

Výsledky experimentů na lidech

Množství aplikovaného Pu – udáváno vždy v μg : 4 až 95 μg (asi 1 kBq – 20kBq), úvazek efektivní dávky 0,4 Sv až 10Sv

Většinou množství po 5 μg , aby nevznikly tkáňové účinky, ovšem pozdější vznik malignit se nedal vyloučit, existovaly však (viz výše výjimky)

Místa, kde se tyto experimenty prováděly: Manhattan district, Chicago, Rochester (tam také aplikace ^{210}Po), Berkeley

Pacienti neinformováni, dokonce při dalším sledování nikdy neseznámeni s tím, o co jde

V r. 1947 převzala **Manhattan project** civilní AEC (**Atomic Energy Comission**), pokusy na lidech zůstaly utajeny z obav před reakcemi obyvatelstva

The Manhattan Project for Biomedicine

Timothy Lenoir and Marguerite Hays

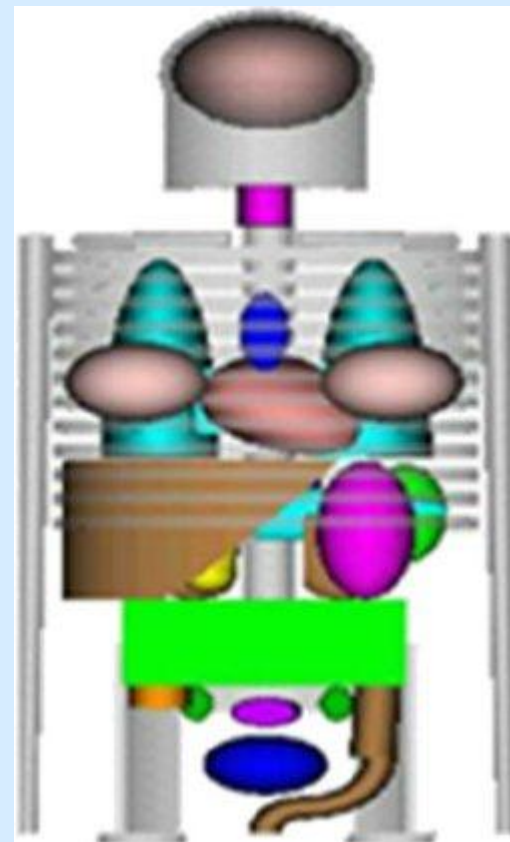
	1945-46	1946-47
University of Chicago	\$2,500,000	\$1,000,000
University of Rochester	1,700,000	1,200,000
University of California	250,000	250,000
Biochemical Research Foundation	120,000	25,000
Columbia University	80,000	75,000
University of Washington	60,000	30,000
Los Alamos	100,000	100,000
Clinton Laboratories		200,000
Other Installations for Miscellaneous	100,000	1,000,000
Problems as Appropriate		
Totals	\$4,910,000	\$3,880,000

Isotope Program Milestones 11

- | | |
|--------------------|--|
| • 1 January 1947 | Jurisdiction of the program turned over to civilian Atomic Energy Commission. |
| • 1 March 1947 | Initiation of service whereby the radioisotope user may submit own sample for irradiation or neutron bombardment in the nuclear reactor. |
| • July 1947 | First compound labeled with radiocarbon (methyl alcohol) available from the Commission. |
| • 25 January 1948 | Enactment of regulation by the Interstate Commerce Commission for shipment of radioisotopes by common carrier (rail and truck). |
| • 1 April 1948 | Initiation of a program making available, free of production costs, three isotopes—radiosodium, radiophosphorus, and radioiodine—for research, diagnosis, and therapy of cancer and allied diseases. |
| • June 1948 | Opening of first Commission-sponsored training course in radioisotope techniques by Oak Ridge Institute of Nuclear Studies |
| • July 1948 | Production and distribution of radioisotope labeled compounds by commercial firms. |
| • 25 February 1949 | Extension of Commission's support of cancer research program to include the availability of all normally distributed radioisotopes free of production costs for use in cancer research. |
| • June 1949 | Initiation of a program for commission support of commercial development and synthesis of selected radioisotope labeled compounds. |
| • June 1949 | Initiation of a program for cyclotron production and distribution of certain long-lived radioisotopes not producible in the nuclear reactor. |
| • 20 July 1949 | Enactment of regulations by Civil Aeronautics Board for shipment of radioisotopes by commercial aircraft. |

Přínos projektu Manhattan pro lidstvo – vznik tzv. atomové medicíny nebo biomedicíny, později nukleární medicíny

- Postupy diagnostické i terapeutické
- Velkorysá státní podpora rozvoje aplikace jaderných metod biologii a v medicíně
- Použití radionuklidů jako stopovačů umožnilo získání mnoha nových poznatků z fyziologie člověka
- Mj. umožnilo kvantifikaci v medicíně



MIRD Fantom

Přínos projektu Manhattan pro lidstvo – vznik tzv. atomové medicíny nebo biomedicíny, později nukleární medicíny. Stopovací experimenty.

- Fernald School – v malém množství přidávány radionuklidy v potravinách - absorpce Fe, Ca a dalších minerálů (1950, MIT)
- Wretham State School - 1961 studium blokace ^{131}I po příjmu stabilního jódu
- Vanderbilt University- absorpce Fe u těhotných žen a mnoho dalších
- Etické problémy spojeny s výše uvedenými projekty (institute pro retardované děti, bez informování rodičů, bez informace pacientek)
- Studium osudu radionuklidů v prostředí – tajný projekt Hanford
- Project Sunshine - studie ^{90}Sr v kostrách zemřelých –jako důvod udáváno studium obsah přírodního radia (účast českých výzkumníků, citace v UNSCEAR)

Pokusy na zvířatech – ponejvíce používání psi bíglové

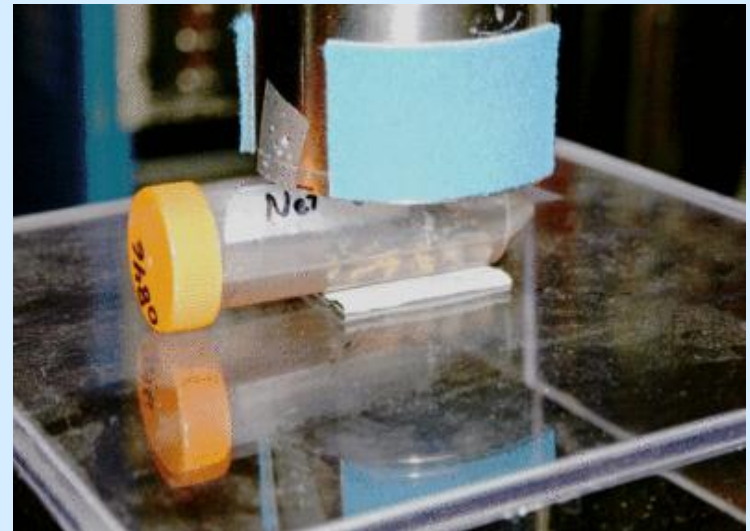


Objevené nové radioizotopy byly ihned aplikovány velkým skupinám psů (Argonne National Laboratory, Salt Lake City, University of California, Davis atd.), biologické účinky porovnávány s účinky ^{226}Ra a ^{228}Ra , jejichž účinky byly již dobře prostudovány u lidí. Experimentální zvířata byla sledována po celou dobu života, tzn. 10 až 15 let.

V osmdesátých letech experimenty z velké části ukončeny z finančních důvodů, výsledky shromažďovány v ANL

Přínos sledování velkých skupin lidí s vnitřní kontaminací

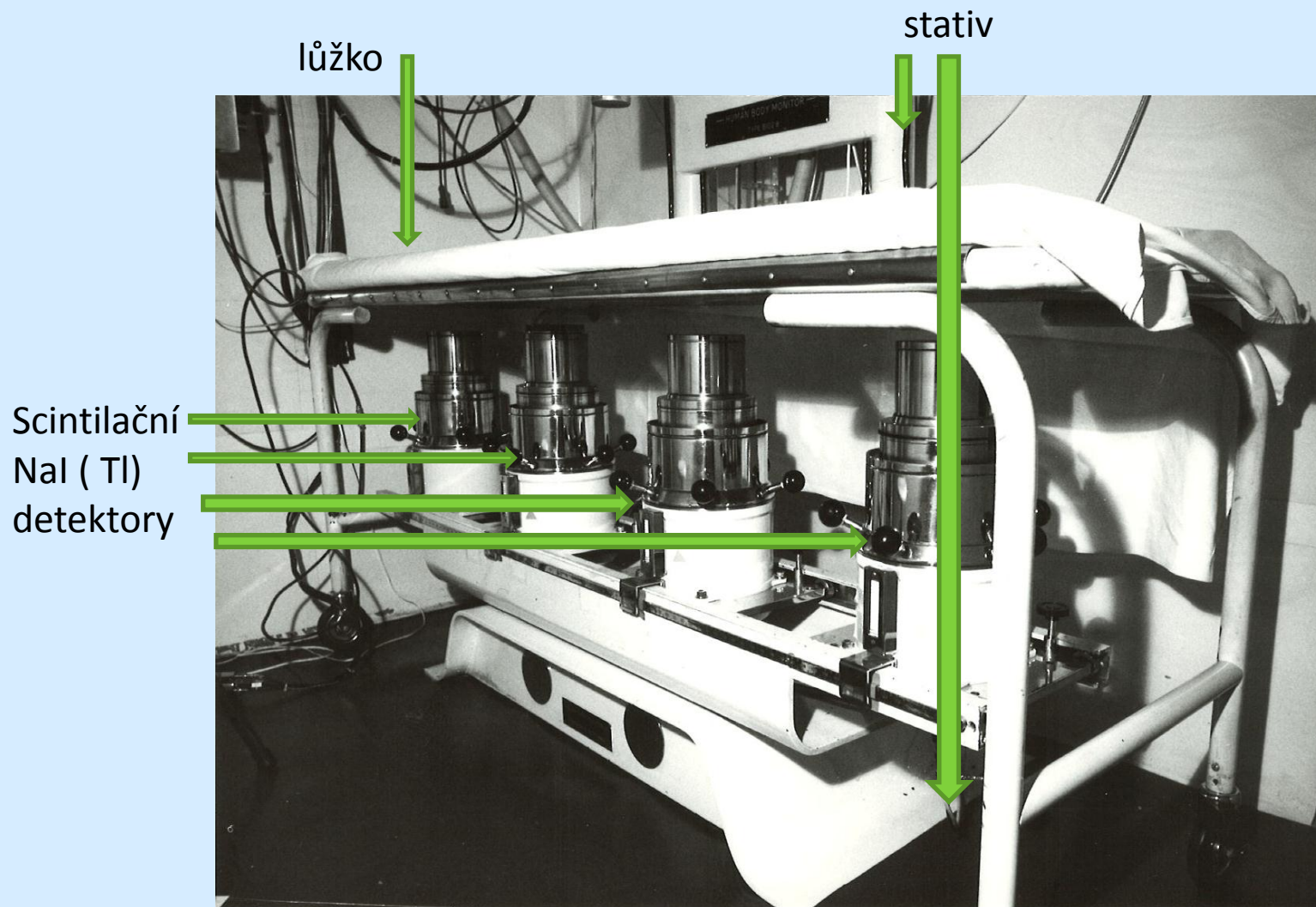
- Informace z pokusů na zvířatech rozšířeny o poznatky z vnitřní kontaminace velkých skupin lidí ze zemí bývalého Sovětského svazu - podporováno EU a zejména US DOE (účast amerických a západoevropských vědců ve studiích) , v angličtině zveřejněny ruské studie
- Oblast kolem řeky Teča (^3H , ^{90}Sr , ^{137}Cs)
Kyštym - ^{90}Sr Maják – Pu, Am
- založena US Uranium and Transuranium Registry (USTUR), uchovává vzorky tkání, též sekční materiály z Majáku



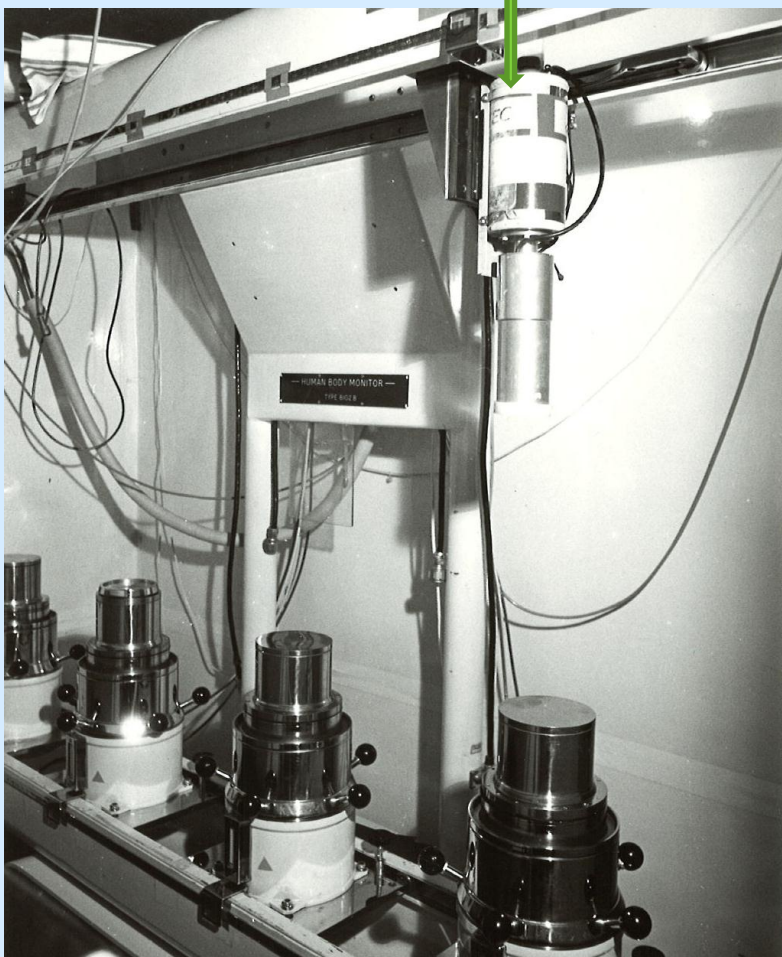
Situace v tehdejší Československu

- 1958 radiační dermatitida na prstech malířek číselníků
- Ra Sr pacienti Mikrotechna (Lumastabil, neohlášen jako barva, obsahující radioaktivní látky, ve skutečnosti obsahovala ^{226}Ra a ^{90}Sr)
- používána 1957 – 1958, dělnice neolizovaly štětečky, používaly pera, ale utíraly do hadrů, které volně ležely - inhalace ingesce
- program IAEA z iniciativy R.D. Evanse (MIT, USA), prof. Janet Vaughanové (Oxford, GB), Jacka Vennarta (Medical Research Council, Sutton, Surrey, GB)
- V rámci projektu vybudován v Československu r. 1962 první celotělový počítač za „železnou oponou“
- Dlouhodobé studium exkrece ^{90}Sr (Muller – Thomas, Health Physics 14 (285) 1968 – citace v ICRP 20)
- Studium ^{90}Sr v kostrách zemřelých
- Švýcarští producenti manželé Ecuyerovi posloužili jako živé fantomy v 6 evropských laboratořích (IAEA Vídeň, Ženeva, Harwell, Lund, Lodž, Praha)
- Vyvinuta metoda pro stanovení aktivity ^{90}Sr in vivo na celotělovém počítači prostřednictvím brzdného záření (Metoda „oprášena“ v r. 1990 a pak v r. 2016, navíc použito Monte Carlo)

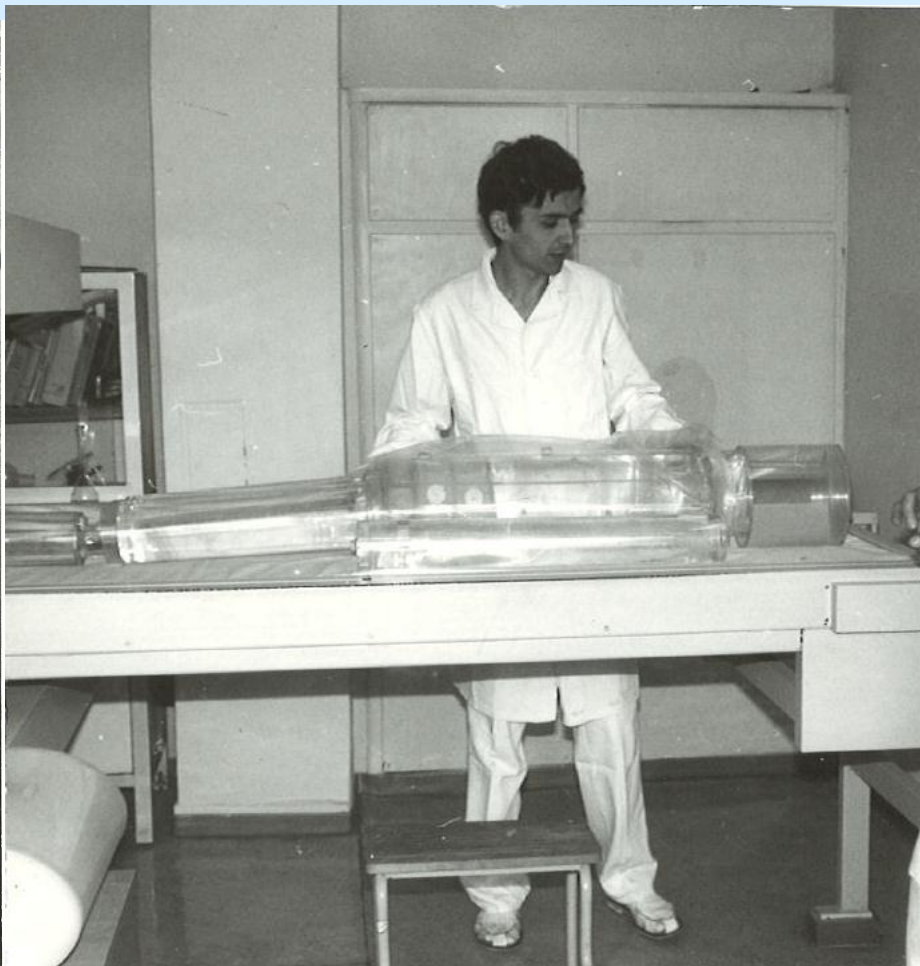
Původní celotělový počítač z r. 1962



Doplnění CTP o polovodičový
detektor - 1985



Kalibrace CTP v Jaslovských
Bohunicích na JE A1



Experimenty s velkými skupinami myší – Výzkumný ústav hygieny záření



Cíl: Vzniku osteosarkomů v závislosti na časové a prostorové distribuci rozdělení dávky v kostře (3 různé úrovně aktivity, kontrolní skupina bez aplikací, s aplikacemi fyz.roztoku. Každá skupina obsahovala 100 myší)
 ^{226}Ra , ^{224}Ra aplikace 2 x týdně po dobu 2 let
Kromě toho sledování, jak se Ra zabuduje do kostry, rychlá preparace koster, získávání („dojení“ ^{224}Ra z roztoku ^{228}Th)

Metabolické pokusy – radiotoxikologický pavilon VÚHZ,
VLDVÚ Hradec Králové, VÚ Bratislava
Štěpné produkty apod., pokusná zvířata ponejvíce krysy

Zajímavé případy vnitřní kontaminace, sledované v laboratoři CTP SÚRO (v jeho předchůdcích), Praha

- ^{191}Os
- ^{226}Ra + ^{90}Sr (malíři číselníků a rod. příslušníci)
- ^{228}Ra (věd. pracovníci z dřívějších dob)
- Thorotrast (pacienti z dřívější doby- řada ^{232}Th v nerovnováze s d.p.)
- Cyklotron (^{65}Zn , ^{182}Ta , ^{181}W , ^{64}Cu)
- Černobyl (^{131}I , ^{132}Te + ^{132}I , ^{137}Cs , ^{134}Cs , ^{103}Ru , ^{106}Ru – obyvatelstvo, pracovníci a turisté, přijíždějící z oblastí kolem Černobylu)
- ^{241}Am (výroba AmBe neutronových zdrojů, zdrojů do bleskojistek, do požárních hlásičů aj.)
- ^{90}Sr (zvědavci, kteří se probourali do úložiště nízkoaktivních odpadů)

Závěr

Úroveň studia vnitřní kontaminace byla v ČR od šedesátých let na vysoké úrovni, zejména díky zakladateli oboru doc.MUDr Janu Mullerovi a jeho spolupracovníkům.

Zajímavých případů VK ubývá díky vysokým standardům radiační ochrany, nicméně vyhledávat a studovat je důležité pro poznání chování radionuklidů v lidském těle.