

EGYETEMI DOKTORI ÉRTEKEZÉS

JÓDIZOTÓPOKKAL JELZETT HIPURÁN, ^{99m}Tc -mal JELZETT
MAKROAGGREGÁT ANYAGCSERÉJÉNEK VIZSGÁLATA ÉS DOZIMETRIÁJA
FELNÖTTEK ÉS GYERMEKEK ESETÉBEN

H O A N G T H U Y H O



B U D A P E S T

- 1988 -

B 5015



Tartalom jegyzék

	Oldal
1.0.0 Bevezetés	1
2.0.0 Történeti fejlődés	3
3.0.0 Irodalmi áttekintés	5
4.0.0 Dózisszámítási módszerek	8
4.1.0 A MIRD modell kialakulása és a modell lényege	8
4.1.1 Loevinger-Berman formula	8
4.1.2 Snyder-féle antropomorfológiai matematikai fizikai humán fantom	10
4.1.3 A "reference man" Snyder fantomja	13
4.2.0 Az egységnyi kumulációhoz "S" elnyelt dózis	15
4.3.0 Különleges dózisszámítási módszerek	16
4.3.1 Egyedi dózisszámítások	16
4.3.2 Gyermekekre vonatkozó ill. kortól függő dozimetriai modellek	19
4.3.3 Effektív dózis egyenérték meghatározása	24
5.0.0 Állat kísérlet	27
5.1.0 Kísérleti anyag és módszer	28
5.2.0 Kísérleti készülékek és eljárások	29
6.0.0 Humán mérések	37
7.0.0 Mérési eredmények értékelése	40
8.0.0 Eredmények összefoglalása	46
9.0.0 Összefoglalás	50
Köszönetnyilvánítás	51
Irodalom	52

A dolgozatban előforduló jelölések

Jelölés	Mennyiség	SI egységes
E	Részecske vagy foton energiája (MeV)	J
\bar{E}	Részecske átlagenergiája (MeV)	J
n	Részecske vagy foton magátalakulásonkénti közepes gyakorisága	Bq s ⁻¹ l
Δ	Egyensúlyi abszorbeált dóziskonstans	J
λ	Eliminációs konstans	s ⁻¹
T	Felezési idő	s
μ_{en}	Lineáris energiagyengülési együttható	m ⁻¹
μ	Lineáris gyengülési együttható	m ⁻¹
μ_{eff}	Effektív gyengülési együttható	m ⁻¹
D	Elnyelt dózis	Gy
\dot{D}	Elnyelt dózisintenzitás	Gy.s ⁻¹
\bar{D}	Átlag elnyelt dózis	Gy
ϕ	Abszorpciós hányad	l
$\bar{\phi}$	Specifikus abszorpciós hányad	kg ⁻¹
S	Egységnyi kumulált aktivitáshoz tartozó dózis	Gy
H _E	Effektív dózisegyenérték	Sv
\bar{H}_i	Az i targetszerv közepes dózisegyenértéke	Sv
W _i	A sugárzásra érzékeny i szerv (szövet) súlyozási faktor	l
A	Aktivitás	Bq
\bar{A}	Kumulált aktivitás	Bq.s
m	Tömeg	kg
q	Yamaguchi kitevő	l

Jelölés	Mennyiség	SI egysége
τ	Közepes élettartam	s
R (t) szerv	Szerv retenciós függvénye	
α (t)	Szerv (szövet) halmozódási függvénye	

Általános index jelölések	
p	Áthatoló sugárzás
np	Nem áthatoló sugárzás
v	targetszerv
r	Forrás, felszíni pont
b	Biológiai
f	Fizikai
eff	Effektív
SEE	Specifikus effektív energia
i	i.k sugárzási energia, szumma index
j	sugárzás fajtája index
n	szumma index

BEVEZETÉS

A radioaktív izotópok diagnosztikai és terápiás célú felhasználása világszerte folyamatosan bővül. Annak köszönhetően, hogy az alkalmazott, ill. újonnan bevezetésre kerülő radiofarmakonok kiválasztásánál és a nukleáris mérőkészülékek fejlesztésénél messzemenően figyelembe vették a sugárvédelmi szempontokat is, mára az izotópos vizsgálatok sugárterhelése viszonylag alacsony érték, amely a betegek számára elfogadható kockázatot jelent. Mindamellett természetesen szükségünk van az egyedi vizsgálat során kapott belső sugárterhelésre és annak eloszlásának az ismeretére is. Ez különösen fontos új radiofarmakonok bevezetése előtt.

A belső sugárterhelés nagyságát először a radioizotópok terápiás alkalmazásánál igyekeztek kiszámítani. A hetvenes években az érdeklődés kibővült a diagnosztikai alkalmazásokkal is. Az ember szervezetébe került radionuklid részt vesz az anyagcserében ezért a sugárterhelés kiszámításához ismerni kell a vérben, a különböző szervekben történő nuklid halmozódás ill. kiürülés mértékét, követni kell a biológiai paraméterek változásait. A biológiai események követésére matematikai közelítő módszereket dolgoztak ki, amelyekkel jellemzik az anyagcsere folyamatokat és számítják az élő szervezetbe került radionuklid eloszlását, koncentrációját, majd ennek ismeretében a szervdózisokat.

A nukleáris medicinában az abszorbeált dózis kiszámítására a MIRD koncepciót ill. annak továbbfejlesztett változatait

használják. A disszertációban összefoglalom a korszerű dózisszámítási módszereket, foglalkozom a különleges dózisszámítási módszerekkel és az effektív dózisegyenérték meghatározásával. Az effektív dózisegyenérték fogalmát az ICRP-26 sz. kiadványban vezették be. Az effektív dózisegyenérték súlyozó faktorok segítségével számolható. Az utolsó részben bemutatom a Johansson-Mattsson féle súlyozó faktor táblázatot, amelyben különböző nemű és korú egyénekre adják meg a súlyozó faktor értékeit.

Állatkísérletekkel és humán mérésekkel próbáltam válaszolni arra a kérdésre, hogy különböző állatokban és különböző korú emberekben a I-125-el jelzett Hippuránnak és a Tc-99m-mel jelzett Makroaggregátnak mi a sorsa a szervezetben és mi a különbség a fiatal és idősebb korúak halmozódási értékei között.

2.0.0 Történeti fejlődés

Kezdetben a szakemberek azt gondolták, hogy a szervezeten belül eloszlott radioaktivitás dozimetriája kapcsolatba hozható a külső sugárforrás, így pl. a rádiumtű beültetés problémájával, amelyeknek a dozimetriai technikáját már kifejlesztették. Azt hitték, hogy a külső sugárforrás dozimetriai módszerei viszonylag egyszerűen alkalmazhatók lesznek a belső sugárforrás dozimetriai feladatainál is. 1938-ban a Berkeley laboratóriumban J.G. Hamilton mérte a I-131 emberi pajzsmirigyben történő akkumulációját. Ezt követően a jód, foszfor, natrium és cézium anyagcseréjét tanulmányozták, valamint a jódot és a foszfort terápiás célokra is alkalmazták. 1942-ben Marinelli dolgozta ki azt az első közelítést, amelynek alapján a szövetekbe került és ott biológiailag eloszlott radioizotóp dozimetriáját ki lehetett fejleszteni. Néhány évvel később Mayneord (1945) kidolgozta az "integral dózis" matematikai fogalmát és a számításokra néhány egyszerű geometriai esetben példákat is adott.

A második világháború után az orvostudomány új ágaként kifejlődött a nuklearmedicina, és ekkor sok jelzett vegyületet próbáltak ki a diagnosztikában és a terápiás gyógykezelésben is. Ekkor fontos feladatként merült fel, hogy meghatározzák a radioizotóp beadása után mekkora a szervdózis. Ennek a feladatnak a megoldására 1948-ban L.D. Marinelli, E.H. Quimby és G.J. Hine szisztematikus számítási módszert dolgoztak ki. Ők a magsugárzásokat két kategóriába sorolták, úgymint áthatoló (gamma) és nem áthatoló (alfa, béta, vagy gamma) sugárzásra.



Publikáltak egy táblázatot, amelyben 29 biológiai fontosságú nuklidnak megadták a dózisintenzitását (I) és olyan alapvető fogalmakat definiáltak, mint az effektív felezési idő, a geometriai faktor és az izotóp specifikus dózisállandó.

Marinelli számítási módszerét a következő időkben Loevinger és munkatársai (1956), Quimby (1963) valamint Fockt és munkatársai továbbfejlesztették és tökéletesítették. Az "integrál dózis" módszer kezdeteit Bush (1949) dolgozta ki, aki kiszámította az emberi szervek, szövetek alapját utánzó különböző geometriájú sugárforrásoktól származó dózisokat.

1964. októberében John Hidalgo, az Amerikai Nukleáris Medicina Társaság elnöke megalakított egy ad hoc bizottságot arra a feladatra, hogy tanulmányozzák a radiofarmakonokkal kezelt betegek elnyelt szervdózisait. Hidalgo megszervezte a "Medical Internal Radiation Dose" (MIRD) nevű bizottságot, amelynek elnökségében helyet foglalt többek között Morile Blan és Edward M. Smith. Mindketten igen eredményesen kutatták a radiofarmakonok használatából származó dózisok meghatározási módszereit.

A bizottság célját abban jelölték meg, hogy kutatni fogják a radioizotópok diagnosztikai és terápiás felhasználásából származó paciens dózisokat. Ennek érdekében a következő területek fejlesztését javasolták:

- egységek, megnevezések, szimbólumok,
- a fizikai és biológiai bomlási sémák adatai,
- a radionuklidok részvétele az anyagcserében, eloszlásuk

a szervezetben, illetőleg dúsulásuk a specifikus szervekben, szövetekben, a betegek korának és klinikai állapotának a hatása mindezen folyamatokra,

- a kémiai, biokémiai radionuklid tisztaság és stabilitás, valamint a farmakonok fizikai jellemzőinek a hatása az elnyelt dózisa,
- kalibrációs módszerek pontossága,
- a betegek anatómiai és fiziológiai adatainak kortól és testtípustól függő változásai.

3.0.0 Irodalmi áttekintés

Az abszorbeált dózisszámítás módszereit az ötvenes évek végén már publikálták. Az ICRP-1959, NCRP-1959 jelentésekben foglalkoztak a szövetekbe került radionuklid okozta biológiai károsodásokkal, és definiálták a hatásos elnyelt energia (effective absorbed energy) és a specifikus effektív energia (specific effective energy, SEE) fogalmát is. A MIRD bizottság kialakulását követő években a kiadványok kiegészítéseként egy sorozat értekezést jelentettek meg. Az 1. sz. Supplement-ben (1968) Edward Smith a MIRD bizottság első elnöke bemutatta a bizottságot és ismertette a bizottság tevékenységét. Ugyanebben a számban R. Loevinger és Mones Berman bemutattak egy sémát a biológiailag eloszlott radionuklidok elnyelt dózisszámítására is. Számítási módszerüket G.L. Brownell, W.H. Ellett és A.R. Redoly átvették és tovább fejlesztették. Részletesebben kidolgozták fotondozimetriai célokra az

abszorpciós hányadokat (absorbed fraction), valamint számos új fogalmat és táblázatos számítási módszert ismertettek. A táblázatos módszer alkalmas volt arra, hogy különböző szervmodellben meghatározzák a szervtömegtől és a fotonenergiától függő abszorpciós hányadot.

1975-ben megjelent az ICRP-23-as számú kiadványa, amelyben először használták a "reference man" fogalmát a régi, "standard man" helyett. Az ezután következő ICRP 26-os és 30-as sz. kiadványokban elsősorban e dóziskorlátozási rendszerrel és az azt megalapozó sztochasztikus, ill. determinisztikus módon jelentkező biológiai károsodásokkal és a várható károsodásokkal arányos dózismennyiségekkel, az effektív dózisegyenértékkel, ill. dózisegyenértékkel foglalkoztak.

Kortól függő dózisszámítási modelleket az ICRP 30 (1979) tartalmazott. 1, 5, 10 és 15 éves gyerekek antropomorf fantomjaira a specifikus effektív energia alapján több mint 800 fajta radionuklid esetében számították ki a dóziszfaktorok értékeit.

W. Elsasser, H.D. Roedler, A. Kaul, K. Henrichs publikációjukban felsorolták a különböző korcsoportokra (kortól függő dózisszámítási modell alapján) érvényes specifikus effektív energia értékeket. Kiadták néhány elem kortól függő anyagcsere adatait és dózisszámítási módszereit. Ezt követően R.W. Leggett, K.F. Eckerman, Osaku Matsuoka, H. Meri Vier, P. Fritsch külön cikkekben elemezték a dózisszámítási modelleket és elnyelt dózis számításokat olyan esetekben, amikor a radionuklid csontba, pajzsmirigybe, vagy más szervbe légzés,

vagy nyelés útján bekerül. Megemlíthetjük Yamaguchi nevét, aki kidolgozott egy róla elnevezett transzformációs módszert. A Yamaguchi transzformációs függvény segítségével ki lehet számítani az abszorpciós hányados értékét egyedi esetekben is, és a Yamaguchi féle korrelációval meg lehet határozni a különböző korú gyermekek szervdózisait.

Magyarországon a hatvanas években Farkas, Krasznai és munkatársai már foglalkoztak a radiofarmakonok dózisainak a meghatározásával. A Cu-64-el, ill. As-74-el jelzett vegyületek vizsgálatát "pozitron-scanner"el végezték. A radioaktív nemesgázok eloszlási terének és elnyelt dózisainak vizsgálatát cirkulograf metodikával határozták meg. Ezeket a kutatásokat úgy tekinthetjük, hogy a világon első ízben kíséreltek a radiofarmakonok belső eloszlásának és elnyelt dózisainak meghatározásával. A közelmúltban elkészült "A radiofarmakonokkal végzett diagnosztikai vizsgálatok szervdózisai" c. disszertációban (Farkas Gy. 1987.) részletes összefoglalására találjuk az izotópdiagnosztikai vizsgálatokkal együttjáró belső dózisok származtatására, és az értékelés korszerű módszereire.

4.0.0 DÓZISSZÁMÍTÁSI MÓDSZEREK

4.1.0 A MIRD modell kialakulása és a modell lényege

4.1.1 A Loevinger-Berman formula

A módszer kiinduló pontjaként elfogadták az abszorpciós hányad fogalmát úgy, ahogy azt Ellett és munkatársai kidolgozták. 1964-65-ben. Ha egy v térfogatú targetben egy "r" forrásszertől származó abszorbeált energia $m_v \bar{D}_i (v \leftarrow r)$, az abszorpciós hányad $\phi (v \leftarrow r)$ úgy definiálható, mint a "v" térfogatban abszorbeált és "r" forrásszertől származó energia, osztva a forrásszerv által kibocsátott összes energiával. Ezt a definíciót a következő képlet fejezi ki az "i" típusú sugárzásra.

$$\phi_i (v \leftarrow r) = \frac{m_v \bar{D}_i (v \leftarrow r)}{\tilde{A}_r \Delta_i} \quad (4-1)$$

- ahol: $\bar{D}_i m_v$ = A targetben elnyelt energia Gy·kg, J-ban
 $\tilde{A}_r \cdot \Delta_i$ = A forrásszerv által kibocsátott energia J-ben
 $\bar{D}_i (v \leftarrow r)$ = A targetben elnyelt átlagdózis Gy-ben
 Δ_i = Az egyensúlyi abszorbeált dóziskonstans J-ban
 m_v = A targetszerv tömege kg-ban
 \tilde{A}_r = A forrásszervben kumulálódott aktivitás (Bq·h)

Általánosabban használható a specifikus abszorpciós hányad fogalma. Ezt a következő formulával kaphatjuk:

$$\Phi_i (v \leftarrow r) = \frac{\phi_i (v \leftarrow r)}{m_v} \text{ kg}^{-1} = \frac{\bar{D}_i (v \leftarrow r)}{\tilde{A}_r \cdot \Delta_i} \quad (4-2)$$

Általában bármely r_2 forrásszervből származó specifikus abszorpciós hányad bármely r_1 targetszervben a következő határértékkel definiálható:

$$\bar{\Phi}_i(r_1 \leftarrow r_2) = \lim_{r \rightarrow r_1} \Phi_i(r_1 \leftarrow r) = \frac{\bar{D}_i(r_1 \leftarrow r_2)}{\tilde{A}_{r_2} \cdot \Delta_i} \text{ kg}^{-1} \quad (4-3)$$

ahol a v térfogat tartalmazza az r_1 szervet és ahol nincsenek közös pontok a forrásszerv között.

A dóziskonstans középértéke \bar{D} a v targetszervben amelyet a következő összefüggés határoz meg:

$$\bar{D}_{(v \leftarrow r)} = A_r \sum \Delta_i \bar{\Phi}_i(v \leftarrow r) \quad (\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}) \quad (4-4)$$

ahol: A_r = Az aktivitás a forrásszervben Bq egységben

Δ_i = Az egyensúlyi abszorbeált dóziskonstans J-ban

$\bar{\Phi}_i(v \leftarrow r)$ = a specifikus abszorpciós hányad (kg^{-1}) i típusu sugárzásra

A kifejezésben szereplő Δ_i az egyensúlyi abszorbeált dóziskonstans értéke bomlási adatokból számítható.

$$\Delta_i = 2,13 n_i \bar{E}_i \quad (\text{kg} \cdot \text{Gy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}) \quad (4-5)$$

ahol: n_i = Az E_i energiájú részecskék vagy fotonok bomlásonkénti száma

\bar{E}_i = a részecske vagy foton közepes energiája MeV-ben.

Az SI egységben a dózisintenzitás: Gy h^{-1} , $A_r = \text{Bq}$ és Δ_i úgy nevezett átlagenrgia per átmenet (egyensúlyi abszorbeált dóziskonstans) E Joule egységben.

$$\Delta_i = n_i \cdot E_i \quad (\text{J} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}) \quad (4-6)$$

Az átlagdózis \bar{D} , amelyet a t_1 és t_2 intervallumban kapunk nem más, mint dózisintenzitás integrálban.

$$\bar{D}(t_1, t_2) (v \leftarrow r) = \int_{t_1}^{t_2} \dot{\bar{D}}(v \leftarrow r) dt . \quad (4-7)$$

Adjuk össze egy egyes faktorokat a (4.4) egyenlet jobb oldalán. Az A_r érték nem függ az időtől. Az áttérést \bar{D} -ről D -re végre lehet hajtani a (4.4) egyenletbe helyettesítve az akkumulált aktivitás A_r értékét, ahol:

$$\tilde{A}_r(t_1, t_2) = \int_{t_1}^{t_2} A_r(t) dt . \quad (4-8)$$

A későbbi kiadványokban már közölték néhány érdekes nuklid esetén a Δ_i és ϕ_i vagy Φ_i értékeit.

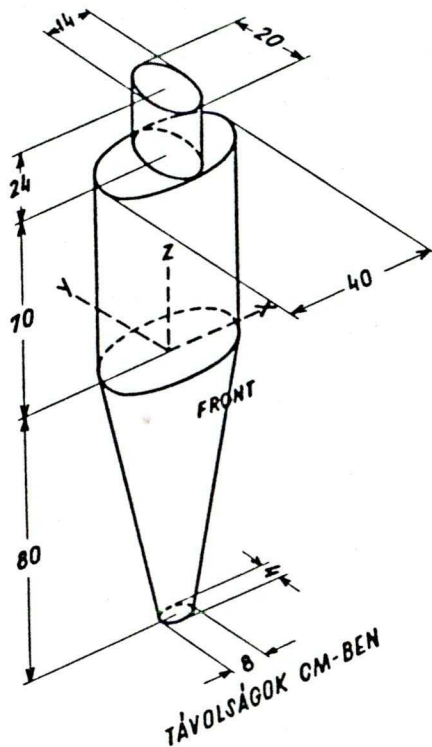
4.1.2 A Snyder-féle antropomorfológiai-matematikai-fizikai humán fantom

A geometriai modellt 1968-ban Snyder és munkatársai dolgozták ki és megalkották az ún. Antropomorfológiai-Matematikai-fizikai fantomot. A fantom létrehozásának célja az volt, hogy segítségével sugárzások abszorpcióját meg tudjuk határozni. A humán fantom felépítésének feltétele az, hogy tegye lehetővé az átlagemberre való vonatkoztatást és a számítógépes szimulációk elvégzését. Maga a fantom egy egyszerűsített geometriai forma és annyira közelíti a test alakját és méreteit, amennyire az nagyvonalokban megfelel a valóságnak és elhanyagol kisebb jelenségeket. A test heterogén

voltának számításba vétele magába foglalja a lágy-, csont- és tüdőszövetet, ezek sűrűség karakterisztikáját. A nagyszámú szervet és a csontozatot olyan egyszerű geometriai formákkal reprezentálják, mint a henger, a kúp és az ellipszoid. Néhány szerv esetén, mint a gyomor és az epe megkülönböztetik a szerv falát, a szerv belsejétől. A számításokhoz készített felnőtt Standard fantom tömege 70 kg. Az abszorpciós hányadok számításának menetében feltételezték, hogy a sugárforrás monoenergetikus és a forrás szervben belül egyenletes eloszlású, így az ábszorbeált dózis középértékét számították ki mindegyik érdekes szervre. A dózis meghatározás során feltételezik, hogy a Compton szórt és a megsemmisülési sugárzásból származó áthatoló fotonok kivételével a többi energia a kölcsönhatás helyén nyelődik el, viszont a keletkezett fékezési sugárzásokat nem veszik figyelembe.

A teljes testet reprezentáló fantom (1. ábra) három alapvető részből áll.

- Egy elliptikus henger reprezentálja a fejet és a nyakat,
- egy elliptikus henger reprezentálja a karokat, a törzset és a csípőket,
- egy elliptikus csonkakúp reprezentálja a két lábat.



1. Ábra: Felnőtt humán fantom.

A tér geometriai definiálása után a számítógépnek már egyszerű meghatároznia a fantomban levő bármely pontot. Az így létrehozott fantomban a térfogati viszonyok fej, törzs, láb és a teljes test esetén: 5.278, 43.982, 20.776 és 70.036 cm³-t tesznek ki. A Snyder antropomorf fantommal kapcsolatban a következő időkben Kramer és Drexler (1982) kifejlesztették a férfi és a női fantomot, az ún. ADAM és EVA fantomokat, amelyek a "reference man" szervtömegeire alapozódnak hozzávéve a női emlőre vonatkozó adatokat is. A relatív szerv méretekre és

és helyekre vonatkozó adatokat az egyes betegekénél számítógépes rétegvizsgálattal (CT), ultrahanggal és mágneses rezonancia módszer (NMR) segítségével lehet magkapni. Néhány fantomot kidolgoztak gyermekek számára is, amelyek kor szerint osztályozva vannak a csecsemőtől az ifjusági 15 éves korig, (H. Wang és mtsai (1976), NERP (1983).

Egy fantom sorozatot is kifejlesztettek az Oak Ridge National Laboratorynál (ORNL), amely sorozat különböző korú gyermek és terhes nő fantomot is tartalmaz.

4.1.3 A "reference man" Snyder fantomja

A hetvenes évek elején az ionizáló sugárzások elleni védelem tudományos megállapításához mind a dolgozók, mind a lakosság érdekében szükségessé vált egy olyan adathalmaz összegyűjtése, amely tartalmazza mindazokat a fizikai, kémiai, anatómiai, élettani és más fontos humán adatokat, amelyek segítségével hatásosan lehet tervezni vagy értékelni az egyén és az érintett csoportok külső és belső sugárzásból származó károsodását. Ennek érdekében olyan új dózismennyiségeket kellett bevezetni, amelyekre vonatkozóan a korábbi években definiált "standard man" adatok már nem voltak elegendők.

Az ICRP II. bizottsága W.S. Snyder vezetésével létrehozott egy albizottságot, amelynek a feladata az áttérésből adódó problémák megoldása volt. Hosszú évek munkája után 1975-ben publikálták eredményeiket. Az albizottság egyetértett abban, hogy az új fantomot ne "standard man"-nek, hanem "reference man"-nek nevezzék, ezzel is kihangsúlyozva

azt, hogy az nem minden népcsoportra érvényes és hogy adatai idővel esetleg korrigálásra szorulnak.

Az ICRP 1975-ben publikálta először a "Report of the task group on reference man" c. könyvét. A könyvben részletesen tárgyalják azokat az anatómiai és fiziológiai adatokat, melyek Snyder modelljében is szerepelnek. A "reference man" által reprezentált méretek csak az európai vagy amerikai népességre lehetnek jellemzőek, de adatai még ezen belül sem jellemzőek valamely lakossági csoport átlagára. E helyett az volt a célja, hogy leírjon egy olyan modellt, amely reprodukálható a dozimetriai számítások számára. A MIRD 5.sz. füzetében leírt antropomorfológiai-matematikai-fizikai fantomhoz képest lényegében az új fantom nem sokban tér el. Az új fantom térbeli felépítésénél a két lábat nem egy tagból, hanem két csoportból hozták létre, a fejtető legömbölyített és a testiclesek () anatómiai helyzetüknek megfelelően a törzsön kívül foglalnak helyet. A változások nem a belső sugárforrások dózisértékeit befolyásolják, inkább a külső sugárforrásból származó dózisok számításánál vagy mérésénél játszanak szerepet. A "reference man" kiadvány (1975) igen behatóan foglalkozott a szervtömegek kor és nem szerinti függésével. Az ICRP 23-ban táblázatosan találjuk az új modellre számított specifikus abszorpciós hányad értékeit, a 10 keV - 4 MeV tartományban, 17 forrás és 20 targetszervre vonatkozóan.

4.2.0 Az egységnyi kumulációhoz tartozó "S" elnyelt dózis

Az átlagdózis két szerv esetében a következő formulával fejezhető ki:

$$\bar{D}_{(v \leftarrow r)} = \tilde{A}_r \sum_j \sum_i \Delta_{ji} \Phi_{ji}(v \leftarrow r) .$$

(4-9)

Feltételezzük, hogy különböző sugárzási fajtától (j) és energiától (i) származó dózisok összeadódnak.

Ha a targetszerv több forrásszerv is lehet, abban az esetben a (4-9) egyenletet a következő alakban kell leírni:

$$\bar{D}_v = \sum_k \bar{D}_{(v \leftarrow r)} = \frac{1}{m_v} \sum \tilde{A}_{v_k} \sum_j \sum_i \Delta_{ji} \Phi_{kji} .$$

(4-10)

a specifikus abszorpció használatával:

$$\bar{D}_v = \sum_k \tilde{A}_{v_k} \sum_j \sum_i \Delta_{ji} \Phi_{kji} .$$

(4-11)

ahol: k a szervek számát jelenti.

A (4-11) egyenlet részei között a kumulált aktivitás (A_v) értéke számításához szükséges a legtöbb biológiai adat és sok numerikus számítást is kell végezni, hiszen a radioaktív nuklidok bomlásuk és szekunder hatásaik során nagyszámú és különböző energiájú fotont, ill. elektront produkálnak.

Az egyenlet többi része a fizikai és az anatómiai adatokat tartalmazza. A számítások megkönnyítése céljára vezették be az antropomorfológiai modellhez a következő mennyiséget:

$$S_{(v \leftarrow r)} = \sum_j \sum_i \Delta_{ji} \Phi_{ji} (v \leftarrow r) \quad (4-12)$$

Ez elkülönítés után "S" értékét radionuklidonként a forrás és a targetszerv relációjaként lehet előállítani.

A targetszervben elnyelt átlagdózist, adott radionuklidra vonatkozóan a következő egyszerű formula alapján számíthatjuk ki:

$$\bar{D}_{(v \leftarrow r)} = \tilde{A}_r \cdot S_{(v \leftarrow r)} \quad (\text{GY.}) \quad (4-13)$$

több szerv esetén: (k a szervek száma)

$$D_v = \sum_k \bar{D}_{(v \leftarrow r)} = \sum_k \tilde{A}_r \cdot S_{(v \leftarrow r)} \quad (4-14)$$

"S" értéke egy specifikált anatómiai modell esetén, minden egyes radionuklidra táblázatosan elkészíthető.

4.3.0 Különleges dózisszámítási módszerek

4.3.1 Egyedi dózisszámítások

A különleges dózisszámítási módszerek a leírt dózisszámítási modellektől eltérőek. Abban az esetben, amikor forrás és a targetszerv nem esnek egybe és a két szervsúlypontjainak (X_r és Y_r) egymástól való távolsága szignifikánsan különbözik a "reference man" megfelelő adataitól, a Yamaguchi-féle transzformációs módszer használható a pontos dózis meghatározására.

Az egyedi esetre érvényes abszorpciós hányad aránya a "reference man" Φ értékéhez:

$$\Phi'_{(v \leftarrow r')} / \Phi_{(v \leftarrow r)} = \frac{m'_v}{m_v} T(|x_r - Y_r|, |x'_{r'} - Y'_{r'}|). \quad (4-15)$$

ahol m_v és m'_v a targetszervek tömegei a "reference man"-nál és egyedi esetben.

A Yamaguchi-féle T transzformációs függvény:

$$T(|x_r - Y_r|, |x'_{r'} - Y'_{r'}|) = \left(\frac{|x_r - Y_r|}{|x'_{r'} - Y'_{r'}|} \right)^2 \cdot \exp \left\{ \mu_{\text{eff}} |x_r - Y_r| \left[1 - \frac{|x'_{r'} - Y'_{r'}|}{|x_r - Y_r|} \right] \right\} \quad (4-16)$$

ahol $|x_r - Y_r|$ és $|x'_{r'} - Y'_{r'}|$ a target és a forrásszerv súlypontjai közt levő távolság a "reference man"-nél, ill. az egyedi esetben. μ_{eff} értéke változik a fotonok energiájával, ezért a transzformációs függvényt, a transzformált abszorpciós hányadot, minden foton energiájára külön-külön meg kell határozni, majd ezeket a transzformált értékeket kell az eredeti MIRD egyenletekben alkalmazni. Ha a forrás és a targetszerv ugyanaz, a régió, nem áthatoló sugárzás esetén az elnyelt dózis szervtömeg reciprokával arányos, a 100 keV energia feletti fotonok részére a ϕ arányos $\sqrt[3]{m}$ -el.

Yamaguchi és társai (1975) erre az esetre a következő transzformálási módszert ajánlják.

$$\bar{D}_{(v \leftarrow r)} = \frac{\tilde{A}}{m'} \left[\sum_i \Delta_{np,i} + \left(\frac{m'}{m} \right)^{1/3} \sum_i \phi_{p,i}(v \leftarrow r) \cdot \Delta_{p,i} \right] \quad (4-17)$$

ahol: np: a nem áthatoló sugárzásokat jelöli

p: az áthatoló sugárzásokat jelöli

$\phi_{p,i}$: a "reference man" táblázat ϕ értékei

m és m': a "reference man"-nál és az egyedi esetben előforduló tömegértékek

i: az i energiához tartozó érték

Ugyanebben az esetben amikor a forrás és targetszerv megegyezik, Brownell és munkatársai (1968) dolgoztak ki egy alternatív és az előzőnél pontosabb módszert, majd 1971-ben Ellett és Hume közölt további dózisszámítási lehetőségeket.

4.3.3 Gyermekekre vonatkozó, ill. kortól függő dozimetriai modellek

A specifikus effektív energiát (SEE) az egyes radionuklidokra a következő összefüggés definiálja:

$$SEE_{(v \leftarrow r)} = \sum_i SEE_{(v \leftarrow r)_i} \quad (4-18)$$

a targetszerv és forrásszerv számára. Ez az érték csak a kiinduló radionuklidokra vonatkozik, és nem tartalmazza a leányelem járulékát, ezt külön adják meg. Bármely radionuklidra a következőképpen definiáljuk a specifikus effektív energia értékét (SEE):

$$SEE_{(v \leftarrow r)}(t) = \sum_i \frac{\Delta_i \cdot \phi_i(v \leftarrow r)(t)}{m_v(t)} \quad (4-19)$$

ahol: Δ_i : Az egyensúlyi abszorbeált dóziskonstans J-ban

$\phi_i(v \leftarrow r)(t)$: Az r forrásszerv i sugárzása által képviselt energiának az abszorbeált hányada a v targetszervben t időpillanatban (időpontban)

$m_v(t)$: Targetszerv tömege t időpontban

A radionuklid felvételtől származó lekötött dózisegyenértéket $H_v(t, t_0)$ t_0 és t idő között a következő formulával számíthatjuk ki:

$$H_v(t, t_0) = c \int_{t_0}^t \sum A_r(\tau) \cdot SEE_{(v \leftarrow r)}(\tau) d\tau \quad (4-20)$$



ahol: $A_r(t)$ = Aktivitás az r forrásszervben t időpontban

$SEE(v \leftarrow r)(t)$ = Specifikus effektív energia t időpontban a forrás-target párosra (v, r) ($\equiv S(v \leftarrow r)$)

(c) = konverziós faktor

A dózisszámítás során a dolgozókra t_0 -t : 50 év integrálási időt szokás alkalmazni. A lekötött dózisegyenértékre vonatkozó dóziszfaktorok 70 éves életkort (v. várható élettartamot) vesznek figyelembe.

A (4-19) egyenlet azt mutatja, hogy a SE korfüggése nem más, mint a target tömeg korfüggése, amely befolyásolja a forrásszerv és a targetszerv méretét és elhelyezését.

Tehát általában a SE felnőtt emberre vonatkozó értéke gyermek és ifjú korra közvetlenül nem alkalmazható, értékét a különböző target tömegekre korigálni kell.

Mint a (4-2) képletben

$$\bar{\Phi}_i(v \leftarrow r)(t) = \frac{\phi_i(v \leftarrow r)(t)}{m_v(t)}$$

a specifikus abszorpciós hányadot használtam.

Nem áthatoló sugárzás esetében a forrásszerv besugárzott teljes dózis magában a targetszervben nyelődik el. Abban az esetben

$\phi_i(v \leftarrow r)$ a következő értéket kaptuk:

$$\phi(v \leftarrow r) = \begin{cases} 0 & \text{ha } v \neq r \\ 1 & \text{ha } v = r \end{cases}$$

Ha $\phi(v \leftarrow r) = 1$ következő közelítés alkalmazható a nem áthatoló sugárzás esetében különböző életkorra:

$$\bar{\Phi}_i(v \leftarrow r) = \bar{\Phi}_i(v \leftarrow r)_{felnőtt} \cdot \frac{m_{v, felnőtt}}{m_v} = \frac{1}{m_v} \quad (4-21)$$

ahol: m_V , felnőtt = a felnőttek targetszerv súlya

m_V és m_V , felnőtt = a 8. táblázatban látható

Áthatoló sugárzásnál, antropomorfológiai fantom alkalmazására van szükség ahhoz, hogy az abszorbeált hányadot számítani lehessen specifikus korú csoportok részére.

Ilyen fantomról számolt be Cristy (19809, amelyet az Oak Ridge National Laboratory-nál fejlesztettek ki. Ezek segítségével ki lehet számítani a specifikus effektív energiát 1, 5, 10, és 15 éves gyermek esetében is.

Yamaguchi 1978-ban kidolgozta a különböző korú gyermekek dóziszámítási módszereit. Új formulái különböző anatómiai felépítésű - és így külön osztályba sorolható - felnőttek, ill. gyermekek részére, a következő korrekciós kifejezéseket tartalmazzák:

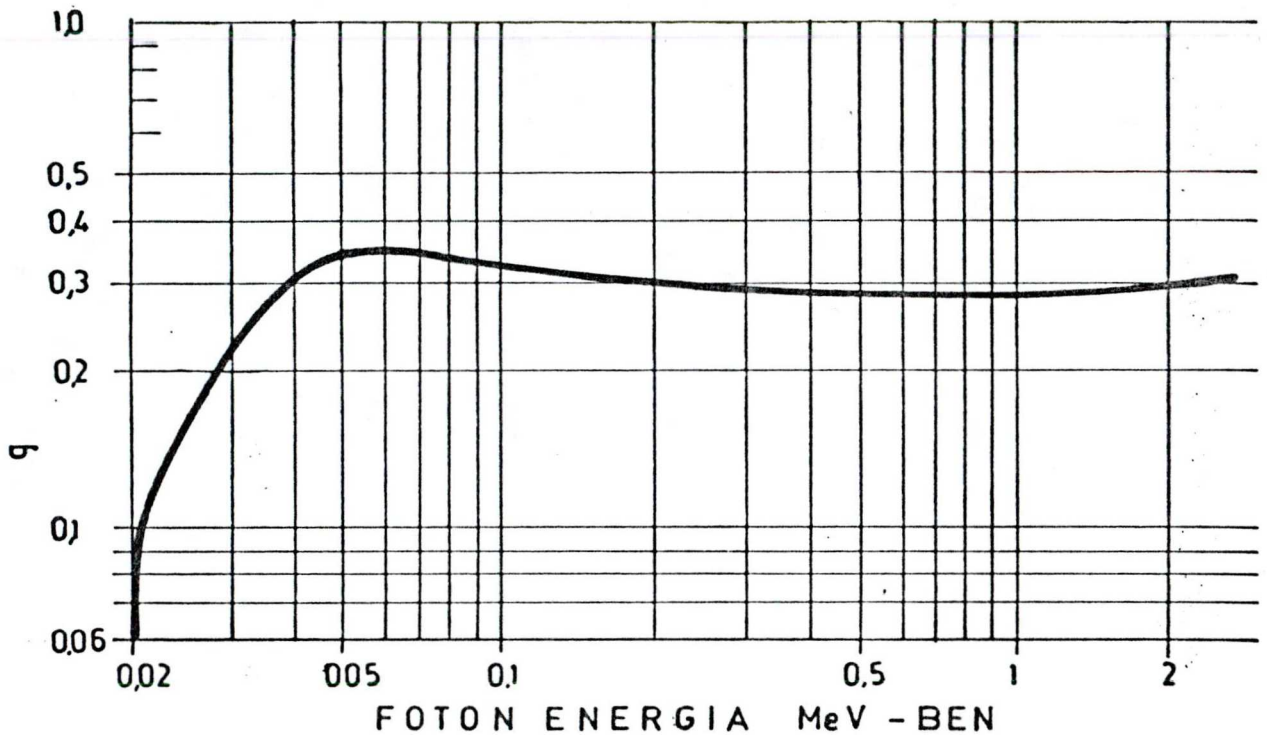
- Nem áthatoló sugárzás esetén a dóziskorrekció csak a kérdéses személy tömegétől függ:

$$\bar{D}_{\text{gyerek}}(v_k) = \bar{D}_{\text{felnőtt}}(v_k) \frac{m_{v_k \text{ felnőtt}}}{m_{v_k \text{ gyerek}}} \quad (4-22)$$

- Áthatoló sugárzás esetén, akkor amikor a gyermek forrás-szerve és targetszerve megegyezik egymással, az abszorpciós hányad korrekciója a következő:

$$\phi_{\text{gyerek}}(v \leftarrow r) = \phi_{\text{felnőtt}}(v \leftarrow r) \left[\frac{m_v(\text{gyerek})}{m_v(\text{felnőtt})} \right]^q \quad (4-23)$$

Az energiafüggő q érték a 2. ábráról leolvasható.



2. ábra: A q paraméter fotonenergiától függő értéke

Az ábrán látható, hogy a q értéke kb. 50 keV foton energiánál éri el a maximumát. 50 keV-nél nagyobb foton energiáknál a q érték közelítőleg energia független és értéke $\approx 0,3$. Így az átlagos elnyelt dózis értéke ϕ ismeretében kiszámolhatjuk.

$$\begin{aligned} \bar{D}_{\text{gyerek}}(v \leftarrow r) &= \frac{\tilde{A}_r}{m_v(\text{gyerek})} + \sum_i \phi_{i \text{ gyerek}}(v \leftarrow r) \cdot \Delta_{p,i} = \\ &= \bar{D}_{\text{felölt}}(v \leftarrow r) + \left(\frac{m_v \text{ felölt}}{m_v \text{ gyerek}} \right)^{1-q} \end{aligned} \quad (4-24)$$

Abban az esetben, ha a targetszerv és a forrásszerv különböző, a dózis számításánál a (4.15) kifejezést kell alkalmazni. A. Kaul és Henrich 1982-ben táblázatosan dolgozták ki fotonok kortól függő specifikus abszorpciós hányadosainak értékeit, melyek ismeretében az újszülött, az 1 éves, 5 éves, 10 éves és 15 éves gyermekek szervdózisait számolni lehet, és ezek alapján kiszámították az effektív dózisegyenértékeket.

4.3.3 Effektív dózisegyenérték meghatározása

Az ICRP-26 sugárvédelmi ajánlásainak megfelelően, az ionizáló sugárzások káros hatásait determinisztikus és sztochasztikus hatásokra oszthatjuk fel. A sztochasztikus hatások bekövetkezése valószínűségi dózishatás összefüggést követ. Ennek mértékét az effektív dózisegyenérték (H_E) fejezi ki. Valójában az effektív dózisegyenérték a test egyes szerveinek vagy szöveteinek egyedi sugárérzékenységen alapszik. Az effektív dózisegyenérték közvetlenül arányos a besugárzás hatásával. A különböző szervek és szövetek sugárérzékenysége ún. súlyzó faktorial van kifejezve, amelyet 1975-ben elsőként Jacobi dolgozott ki.

Az effektív dózisegyenértéket a következő formulával definiálják:

$$H_E = \sum_i W_i \cdot \bar{H}_i \quad (4-25)$$

ahol: H_E : Effektív dózisegyenérték

W_i : A sugárzásra érzékeny i szerv (szövet) súlyzó faktora

\bar{H}_i : Az i targetszerv közepes dózisegyenértéke Sv-ben

A különböző szerzők más és más súlyzó faktorokat dolgoztak ki. Az 1. táblázatban láthatjuk a súlyzó faktorok azon értékeit, amelyeket az ICRP állapított meg /ICRP Publication 26/.

1. Táblázat

Az w_i súlyozó faktorok értékei az ICRP 26 alapján

Szerv	w_i	Szerv	w_i
gonadok	0,25	pajzsmirigy	0,03
emlő	0,15	csontfelszinek	0,03
vöröscsontvelő	0,12	egyéb	0,30
tüdő	0,12		

Az ICRP az effektív dózisegyenérték fogalmát, és így a w_i értékeit kimondottan sugárvédelmi célra alkotta, átlag dolgozó populációt feltételezve, nem téve különbséget a nem és kor csoportok között. Az ICRP-26 megengedi a sugárveszélyes munkakörben dolgozók részére definiált H_E fogalmát a lakosság körében is használni és jól használható a H_E - fogalma a nuklearmedicinában a paciensek sugárterhelésének megítélésénél is.

Amikor a súlyozó faktort lakossági és páciens subpopulációra kívánjuk használni, értékeit meg kell határozni a kor és nem szerinti tényleges értékek figyelembevételével. Az ICRP 27-ben publikált értékek különböző nemű és különböző korú egyedek kockázatnak megítéléshez felhasználhatók. L. Johansson, S. Mattsson (IAEA-SM. 1985. 276/52) szerzők a BEIR-III. jelentés alapján kor és nem függő súlyozó faktorhalmast dolgoztak ki, mely a sugárvédelemben feltételezett átlag populációtól eltérő esetekben is, a valóságot jobban közelítő és egymás közt is összevethető eredményeket biztosít.

Az ICRP-26 szerint ajánlott dózisegyenérték számításához meg kell határozni az egyes szervek (szövetek) elnyelt átlagdózisát, majd a súlyozó faktorok segítségével kiszámítható H_E értéke. Egy 0,06-os W_T érték alkalmazható a legnagyobb dózis egyenértéket kapó öt egyéb szerv vagy szövet mindegyikére. Az i.v. beadott radiofarmakonok esetében általában ez az öt szerv: hólyagfal, vese, máj, lép és méh.

5.0.0 ÁLLAT KISÉRLETEK

A radioaktív izotóppal jelzett vegyületek kísérletes vizsgálataánál fontos szerepet játszanak az állatokon végzett mérések. A nuclearmedicinában az új radiofarmakonok kutatása és bevezetése az állatkísérleteken alapul. Az állat-kísérletek segítségével tudjuk megállapítani a testbe került radioaktív anyag sorsát, az anyag eloszlási tereit és a halmozódási értékeken keresztül valószínűsíthető elnyelt átlagdózisok nagyságát. A mérések során olyan kérdésekre várunk választ, melyeket ember esetén technikailag nem tudunk megvalósítani. Felmerül az a kérdés, hogy az állatokon végzett mérések mennyiben feleltethetők meg a humán észleléseknek, egy adott állat biokinetikai paraméterei mennyire reprezentálják a megfelelő humán biokinetikai paramétereket. Az emlősállatok hasonlóak leginkább az emberhez, a bennük található fehérjék fizikai, kémiai tulajdonságai, a felépítésükben azonos típusú fehérjék, ugyanazt a funkciót látják el, embernél és az állatoknál lejátszódó folyamatok irányítotttsága azonos jellegű.

Általánosan elterjedt mérési eljárás az állatban levő radioaktív anyag mennyiségének, időbeli változásainak in vivo nyomkövetése (scanning eljárás, in vivo mérés idő függvényében).

A kísérleteink során az állatokon in vivo méréseket végeztem. Az állatba beadott radioaktív anyag részben lebomlik, részben kiürül a szervezetből. A forrásszervben levő radioaktív anyag addig sugároz, míg benne az utolsó radioaktív izotóp atommag el nem bomlik. Ezt természetesen nem tudjuk

végigmérni, de meghatározott mérési idő alatt nagy pontossággal meg tudjuk becsülni azt az átlag ott tartózkodási időt, melyet alapul vehetünk a dózisszámítások során. A kísérletekben szeretnénk tudni, hogy az állatoknál a kor mennyire befolyásolja az anyagcsere folyamatokat és mekkora az eltérés a fiatal- korú és idősebb állatok között. A kísérletek során nyomon követjük a beadás után mennyi idő alatt ürül ki az aktivitás a vérből és a tüdőből, meghatározzuk a biológiai felezési időt és ez alapján számolhatjuk a kumulált dózist a vérben és a tüdőben.

5.1.0 Kísérleti anyag és módszer

A patkányoknál megvizsgáltam a szervekben halmozódott aktivitást. A patkányokat elosztottam két csoportra. Egyik csoport testsúlya 230-250 g, a másik 50-70 g, ezen patkányok életkora 16 illetve 4 hét.

A kísérletekben a I-125 jelzett Hippuránt és a Tc-99m Makroaggregát Albumint használtam a vese illetve tüdő vizsgálatra. (A készítményeket mind az OSSKI-ban állították elő).

A következő vizsgálatokat végeztem:

- In vivo megmértem az aktivitást a szívben és tüdőben, ezen az alapon meg tudtam határozni a vérből és tüdőből kiürülési felezési időpontot.

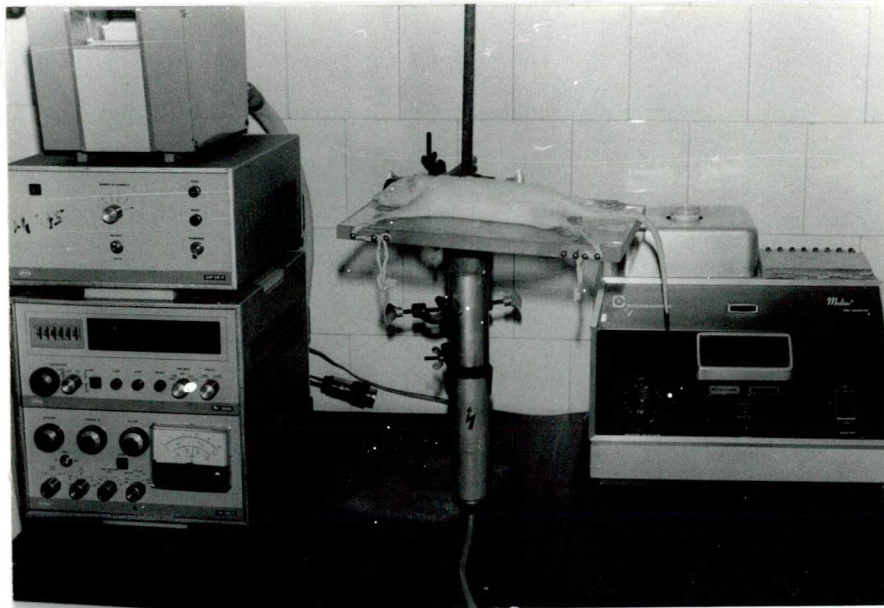
- A scintigráfias vizsgálattal meghatároztam a testben való aktivitás eloszlását és az aktivitás csökkenését az idő függvényében.



- Az állatokat az aktivitás beadása után különböző időpontokban leöltém és a szervekben levő aktivitást üreges mérőhelyen mértem. Minden vizsgálatban két csoportban, 5-5 patkánnyal végeztem a mérést.

5.2.0. Kísérleti készülékek és eljárások:

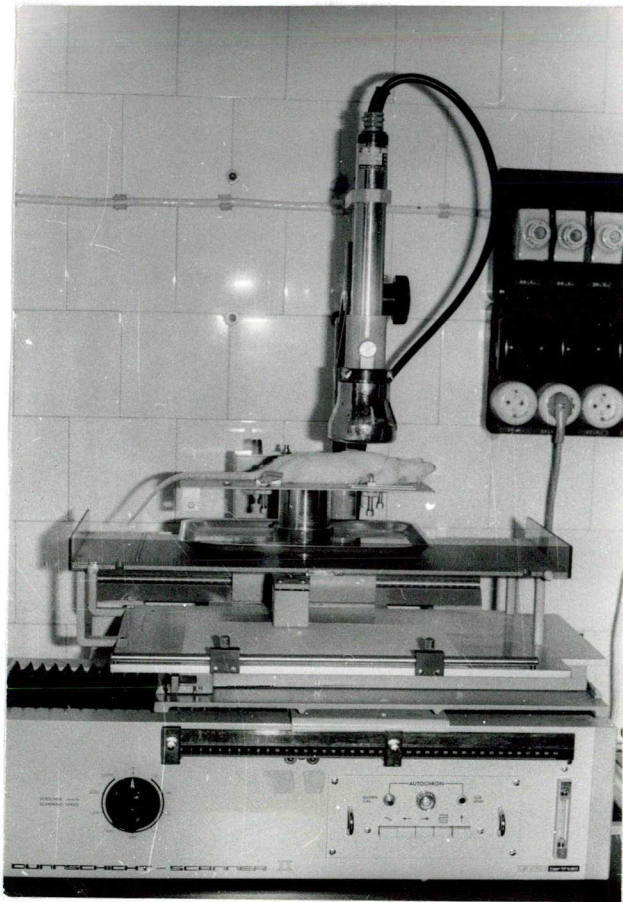
A mérési eszközök között szerepel az egycsatornás gamma spektrométer egy kisméretű detektorral melynek a collimátora úgy lett elkészítve, hogy csak vérbő szervre, szívre-tüdőre nézzen. A beütésszámokat percenként, összesen 20 percig mértem.



3. Ábra: Kísérleti elrendezés, kisméretű collimátorral és egycsatornás gamma-spektrométerrel

A szervben levő abszolút aktivitást a patkány leölés után a szerv üreges mérőhelyen mértem. A testben az aktivitás szervereloszlását Berthold LB-2723 típusú kisállat egésztest

scannerrel vizsgáltam (4. ábrán látható)

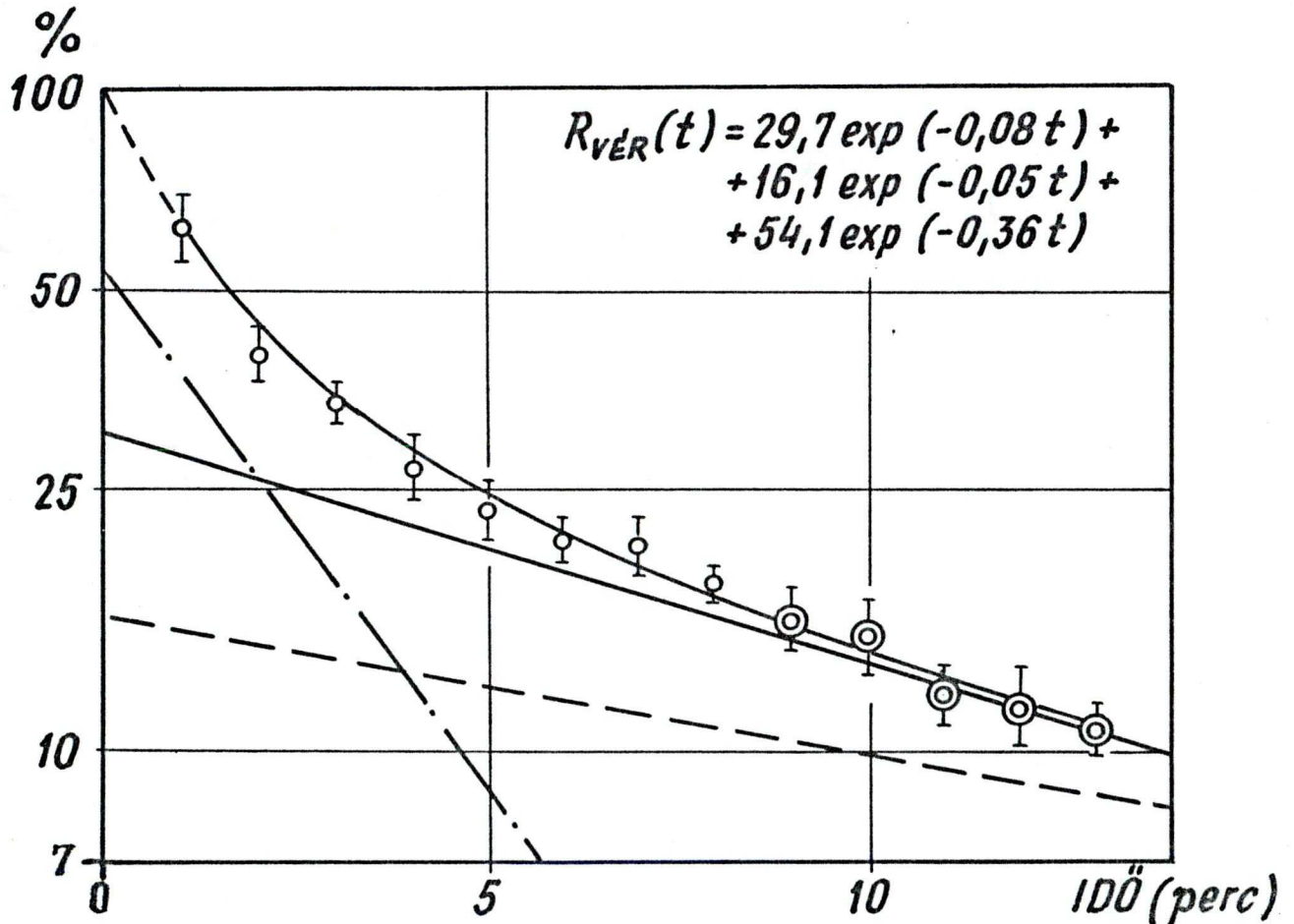


4. Ábra: Patkány scintigram felvétele a Berthold LB-2723 típusú kisállat egésztest-scannerrel

A I-125 Hippurán vérből kiürülés biológiai retenciós értékét háromtagú exponenciális görbével közelítettem. Meghatároztam a közelítő görbét leíró egyenlet paramétereit. Az 5. és 6. ábrán láthatjuk a 4 hetes, 12-16 hetes patkányok kiürülési retenciós görbéit és a retenciót leíró exponenciális egyenleteit.

A százalékos biológiai retenciót leíró egyenlet a következő:

$$R_{\text{biológia}}(t)\% = A \cdot \exp\{-\lambda_1 t\} + B \cdot \exp\{-\lambda_2 t\} + C \cdot \exp\{-\lambda_3 t\} \quad (5-1)$$



5. Ábra: ^{125}I Hippurán vérből kiürülés százalékos biológiai retenciója 4 hetes patkányokon mérve

Az egyenlet első exponenciális tagjának számításához a görbe utolsó öt pontját vettem figyelembe (5-ábra).

$$A = 29,7 \pm 0,3 \%$$

$$B = 16,1 \pm 0,2 \%$$

$$C = 54,1 \pm 0,1\%$$

$$\lambda_{1\text{biol}} = /0,08 \pm 0,015/ \cdot h^{-1}$$

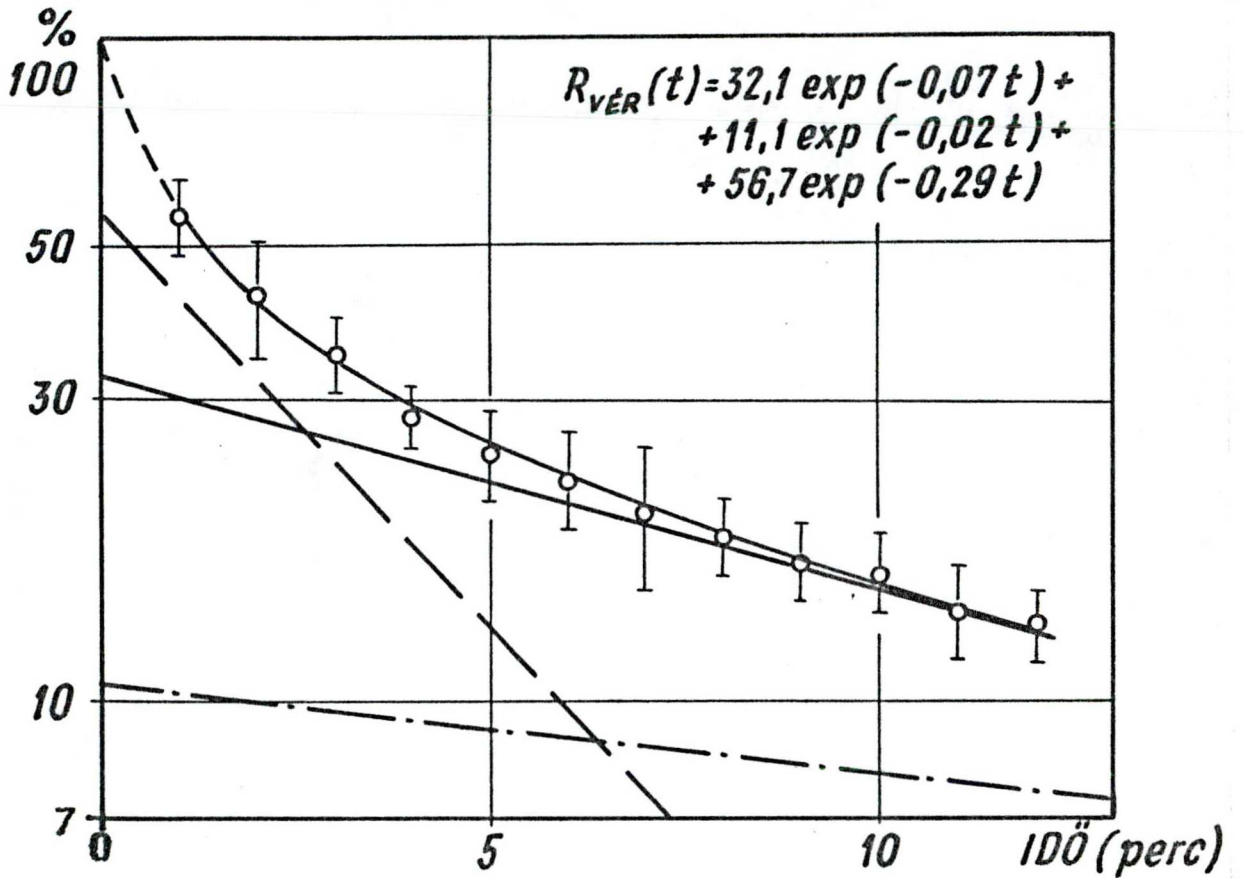
$$T_{1/2\text{biol}} = /0,14 \pm 0,02/ h$$

$$\lambda_{2\text{biol}} = /0,05 \pm 0,008/ \cdot h^{-1}$$

$$T_{2/2\text{biol}} = /0,23 \pm 0,01/ h$$

$$\lambda_{3\text{biol}} = /0,36 \pm 0,021/ \cdot h^{-1}$$

$$T_{3/2\text{biol}} = /0,03 \pm 0,008/ h$$



6. Ábra: ^{125}I -Hippurán vérből kiürülés százalékos biológiai retenciója 16 hetes patkányokon mérve

$A = 32,1 \pm 0,4 \%$

$B = 11,1 \pm 0,2 \%$

$C = 56,7 \pm 0,2 \%$

$\lambda_1 \text{ biol} = 0,07 \pm 0,01 / \text{h}^{-1}$

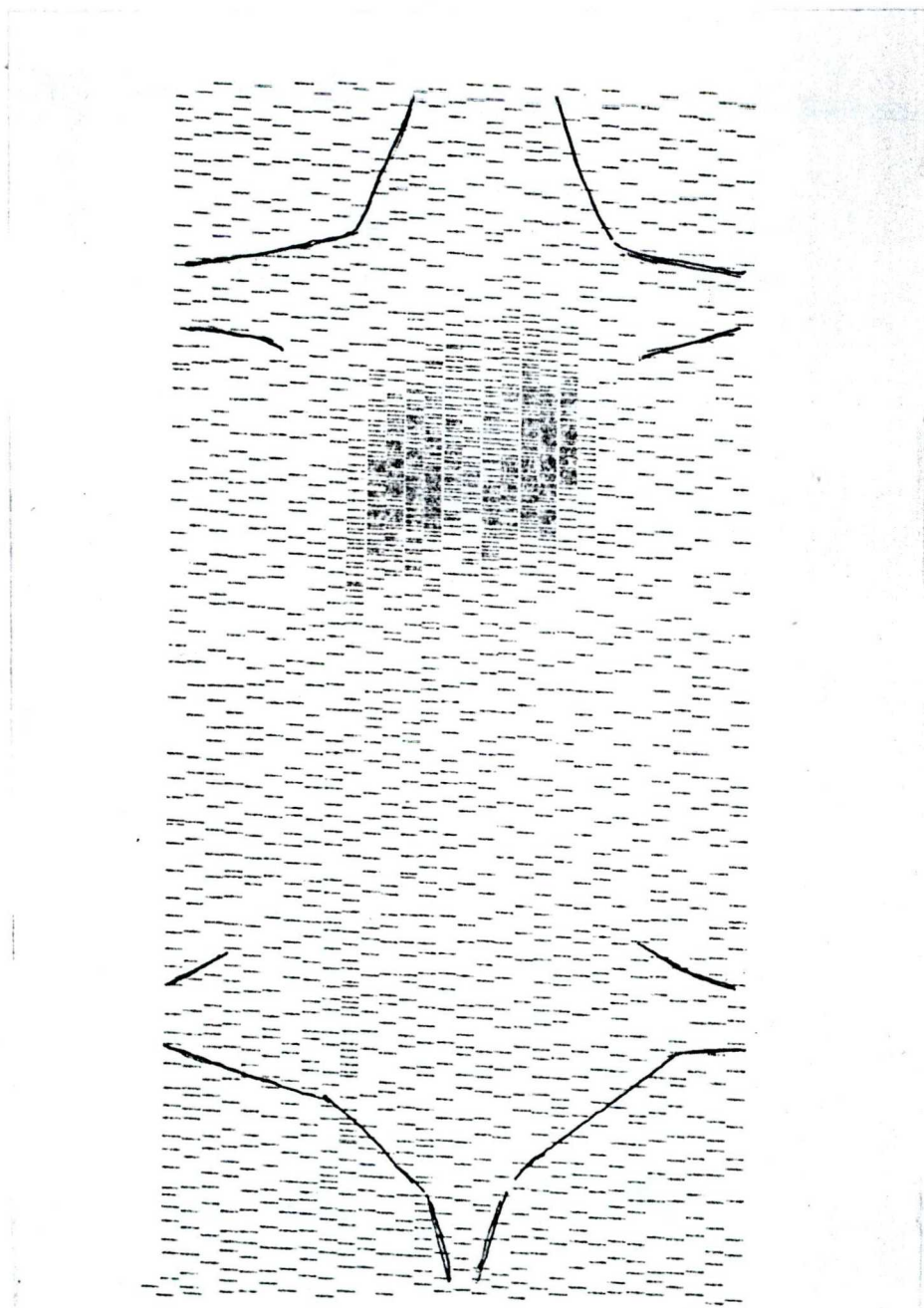
$T_{1/2} \text{ biol} = 0,16 \pm 0,04 / \text{h}$

$\lambda_2 \text{ biol} = 0,02 \pm 0,007 / \text{h}^{-1}$

$T_{2/2} \text{ biol} = 0,57 \pm 0,03 / \text{h}$

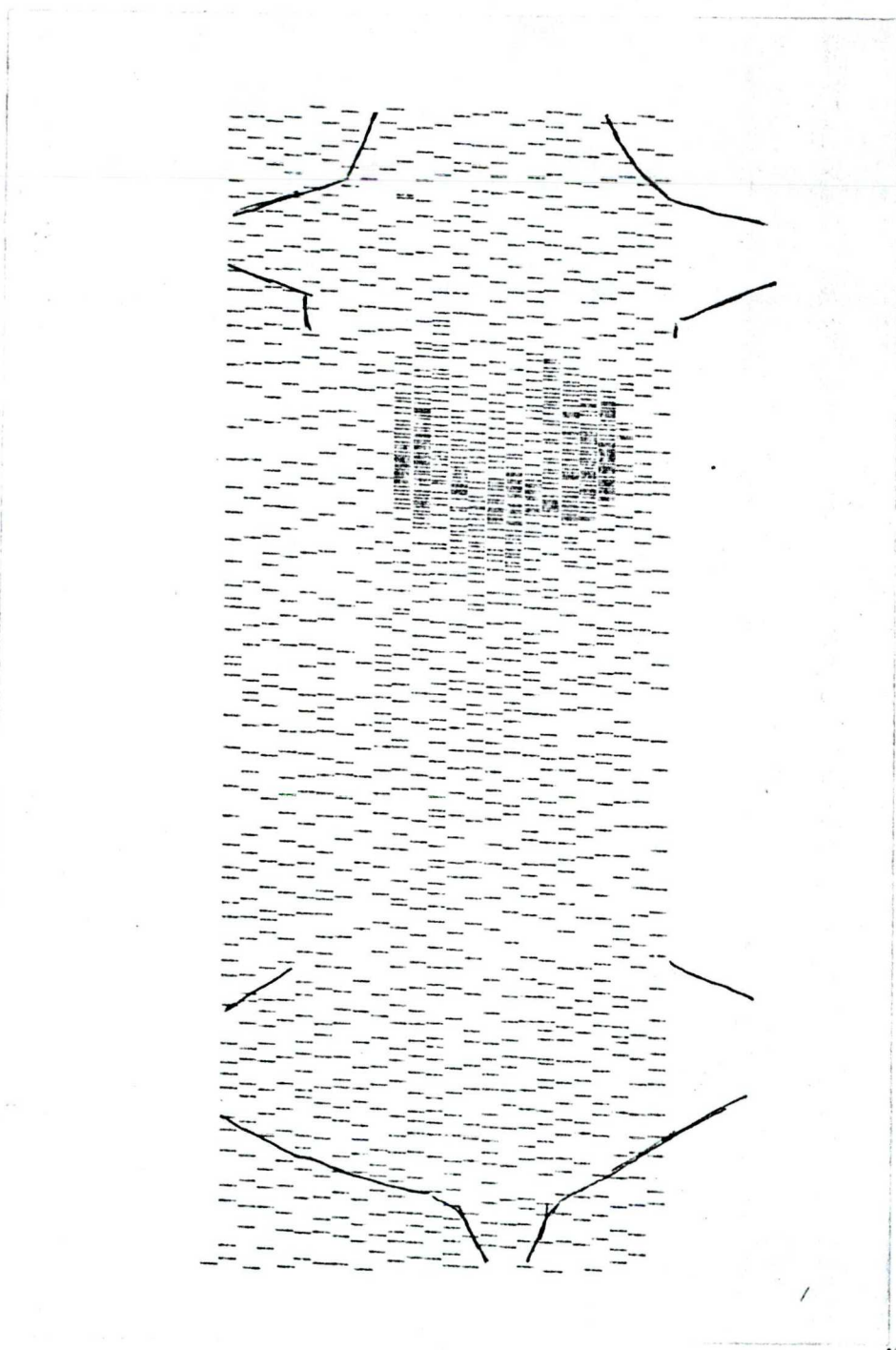
$\lambda_3 \text{ biol} = 0,29 \pm 0,03 / \text{h}^{-1}$

$T_{3/2} \text{ biol} = 0,04 \pm 0,021 / \text{h}$



7. Ábra: Berthold LB-2723 típusu kisállat egésztest-scannerrel készült felvétel

15 MBq ^{99m}Tc -MAA i.v. beadását követő 20. percben
16 hetes patkányon



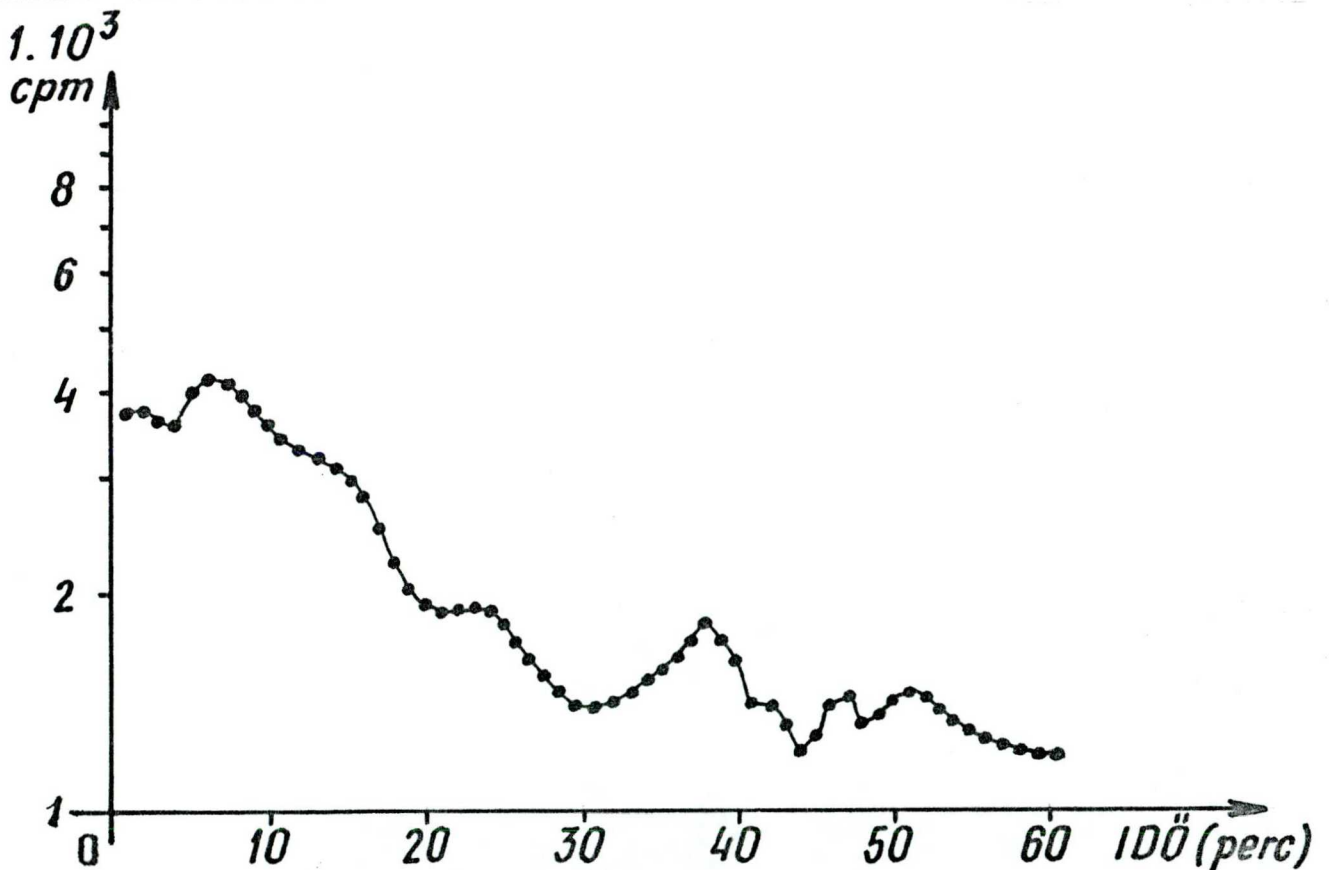
8. Ábra: Berthold LB-2723 típusu kisállat egésztest-scannerrel készült felvétel
15 MBq ^{99m}Tc -MAA i.v. beadását követő 2. órában
16 hetes patkányon

A ^{99m}Tc -MAA beadása után, a jobb szívfélből a tüdő érrendszerébe beáramló szemcsék a prekapillárisokon, a kapillárisok előtti még valamivel nagyobb átmérőjű erekben elakadnak.

A 9. ábra mutatja a ^{99m}Tc -mal jelzett MAA-tól származó, tüdő felett mért beütésszámok változását, 1' - 60' időintervallumban, 4 hetes patkányok esetében.

Beadás után kb. 5 perc múlva a tüdő felett mért aktivitás maximális értéket ér el, majd ezután a véráramba való ürülés miatt csökkenő értéket nyerünk.

A tüdőben levő enzimek hatására szabad ^{99m}Tc keletkezik, mely a véráramon keresztül más szervekbe is bedúsulhat, ill. visszakerülhet magába a tüdőbe is.



9. Ábra: A tüdő felett mért beütésszám változás, a beadást követő 60 perc időben

2. Táblázat

^{99m}Tc -MAA halmozódási értékei patkányok tüdejében (közéérték és szórás az i.v. beadott aktivitás %-ában)

	Beadást követő				
	5. perc	30. perc	1 óra	2 óra	3 óra
4 hetes patkányok	100 %	77,45+1,74%	71,25+3,04%	59,50+8,70%	48,40+5,90%
16 hetes patkányok	100 %	87,00+6,00%	73,20+8,01%	62,10+9,28%	48,80+2,69%

6.0.0 HUMÁN MÉRÉSEK

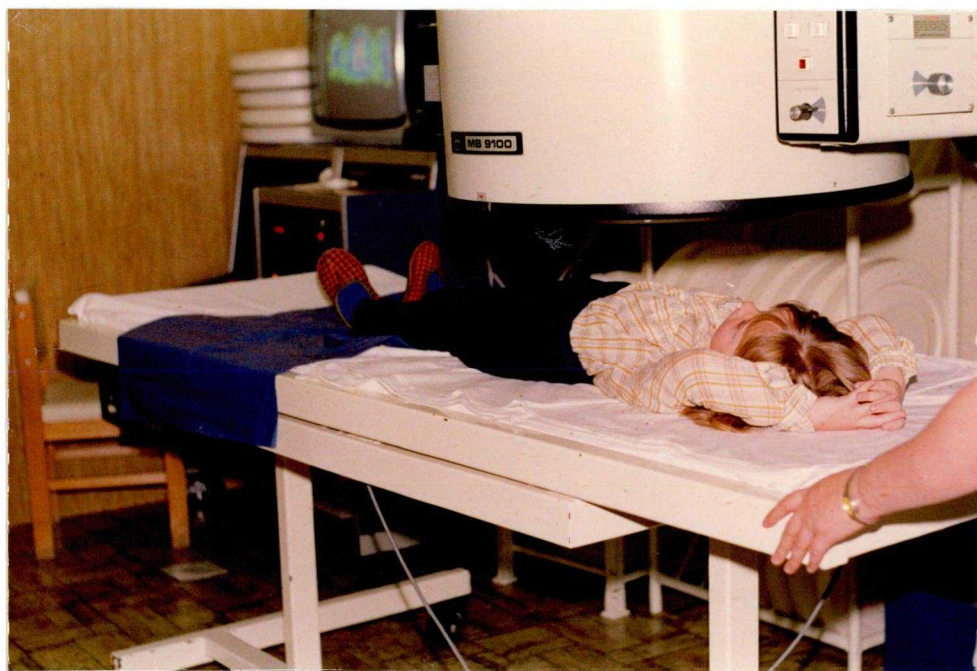
Az emberi testbe juttatott radioaktív jelzett anyag részvesz az anyagcsere folyamatokban. A radioaktív jelzett anyag általában a vér közvetítésén keresztül jut el a szervekhez és ott fizikai-kémiai tulajdonságainak megfelelően viselkedik. Az emberi szervben eloszlott radionuklidok elnyelt dózisértékeinek számításához szükséges ismeretek lényegében fizikai-matematikai- és biológiai jellegűek. A biológiai jellegű tényezőknek hatásuk van a radiofarmakon (radioaktív jelzett anyag) anyagcseréjére és ezen keresztül az egésztestben, szervekben, szövetekben történő időbeli eloszlásra. A dózisszámításnál kísérletesen meg kell határozni a paciensbe beadott radiofarmakon biokinetikai adatait. A számításban feltételezzük, hogy a radionuklid egyenletesen oszlik el a forrástérfogatban. Az emberi szervezetbe juttatott radiofarmakonok útját a következő mérésekkel lehet nyomonkövetni:

- In vitro eljárás az autoradiográfiás módszer, amellyel biopsia vagy autopsia segítségével nyert szerv és szövetmintákat tudunk mérni. Vér és vizelet minták aktivitásának időbeli változásából tudjuk meghatározni az egésztest retenció értékét.

- Az in vivo eljárások esetén áthatoló sugárzásokat használunk. Az egésztest méréssel nem lehet megkülönböztetni különböző szervek aktivitását, de a testben levő gammasugárzó izotópok összaktivitását meg tudjuk határozni. Az aktivitás eloszlást a testben, az egyes szervekben csak a profilscanner és szcintigráfiás mérések mutatják ki.

Gamma camerával végeztem a humán méréseket. A pacienseket elosztottam két csoportra. A gyermekeket 2-10 éves korig, a felnőtteket 30 éves kortól vettem fel a mérésekre. 34 pacien- sen végeztem mérést, akik közül az egynegyede leánygyermek, a többi felnőtt nő.

A humán méréseknél vizsgáltam a ^{99m}Tc -mal jelzett Makroaggregátum dinamikáját a tüdőben. A ^{99m}Tc -Humánalbumin Makroaggregátumot befecskendeztem a cubitális vénába. A készítményben az albumin 20-25 μm átmérőjű amorf szemcsék alakjában van jelen. Miután a tüdőkapillárisok átmérője 7 μm a tüdő érrendszerébe beáramló szemcsék a prekapillárisokban elakadnak. Ez lehetővé teszi a tüdő szcintigráfias vizsgálatát. A hátára feküdt pa- ciensről anterio felvételt készítettem. (10. Ábra)



10. Ábra. Gyermekek tüdő felvétel MB 9100 típusú Gamma camerával

A Gamma camera számítógépes rendszerrel van összekapcsolva. A felvételt a teljes időtartamra nem végezhettem el, ezért gyermekekénél a beadás után 1-2-3 óra múlva, felnőtteknél a beadás után 3 óra múlva tudtam végezni a mérést.

Az intravénásan beadott Makroaggregátumok 1 percen belül a tüdőbe kerülve mikroembolizációt okoznak. Az állat kísérleteknél megfigyeltem, hogy a beadás után 1-3 percen belül a ^{99m}Tc MAA aktivitásának 60-70 %-a a tüdőben van. A következő folyamat, a MAA a tüdőben lévő enzim működése nyomán felbomlik és kiürül a tüdőből, majd a véráramba jut. A véráramban keringe néhány szervbe is bejut, elsősorban a pajzsmirigybe. A tüdőbe is visszajut, ezért az állat kísérleteknél először az 1. órában a görbén is lehet látni, a görbe nem monoton csökkent. A tüdőben levő aktivitás egyrészt fizikai bomlás, másrészt biológiai ürülés. Az aktivitás kiürül a szervekből a vérbe, innen a vesén keresztül a vizelettel kiürül a testből.

A képernyőn megjelenő tüdőkép alapján számítógépes kiértékeléssel meghatározható a beütésszám, amely arányos a tüdőben lévő radioizotóp aktivitásával. A humán mérésnél meg kell jegyezni, hogy a paciensek közül csak azokat vettem be a mérésbe, akik a klinikai tüdőkép alapján kimutathatóan egészséges tüdővel rendelkeztek. A számításban feltételeztem, hogy a beadás után 10 perccel a teljes aktivitás 70 %-a bekerült a tüdőbe, és a csökkenő értékeket ennek a %-ában tüntettem fel a különböző időpontokban.

A 3. táblázatban a tüdőben levő aktivitást láthatjuk különböző időpontokban a gyerekeknél és a felnőtteknél

3. Táblázat

A tüdőben levő aktivitás különböző időpontokban

	Beadás után 10 perccel	1 óra	2 óra	3 óra
Gyerekek	100 %	79,45 \pm 5,30%	60,00 \pm 2,82%	53,50 \pm 5,56 %
Felnőttek	100 %	-	-	60,00 \pm 4,24 %

7.0.0 A MÉRÉSI EREDMÉNYEK KIÉRTÉKELÉSE

Az átlag elnyelt dózis számításához meg kell határozni a nuklid forrásszervben kumulált aktivitását. A mérések során meg lehet határozni a beadott aktivitást, az aktivitás szervelesz-
lását és a szervezetből való kiürülés átlag idejét.

A kumulációs értéket, a forrásszerv aktivitásának időbeli változását leíró grafikus görbe integrálásából kapjuk. A k szerv biológiai retencióját láthatjuk a következő kifejezésben:

$$\alpha_k(t) = \sum_i A_{ki} \cdot \exp(-\lambda_i t) \quad (7-1)$$

ahol: $\alpha_k(t)$ = a k szerv aktivitását leíró függvény

$\sum A_{ki}$ = a k szervbe juttatott farmakon aktivitása

Egyes szervek aktivitását leíró függvényt a következő alakban írhatjuk:

$$\alpha_{k_{eff}}(t) = \exp\{-\lambda_f \cdot t\} \cdot \alpha_k(t) \quad (7-2)$$

A kumulált aktivitást k szervnél:

$$\tilde{A}_k = \int_0^{\infty} \alpha_{k_{eff}}(t) dt \quad (7-3)$$

vagy:

$$\tilde{A}_k = \int_0^{\infty} \exp(-\lambda_f \cdot t) \cdot \sum_i A_{ki} \exp(-\lambda_{bi} \cdot t) dt \quad (7-4)$$

Ha a kumulációs értéket (t_1 , t_2) intervallumban vesszük akkor:

$$\tilde{A}_k(t_1, t_2) = \sum \frac{A_{ki}}{\lambda_{bi} + \lambda_f} \cdot \left(e^{-(\lambda_{bi} + \lambda_f)t_1} - e^{-(\lambda_{bi} + \lambda_f)t_2} \right) \quad (7-5)$$

A kísérletnél, a ^{99m}Tc esetében, a teljes időtartamot mértük a kérdéses szervekre és így határoztuk meg az effektív felezési időket. A kumulált aktivitást ki lehet számítani a következő formulával: (Mattsson-1984).

$$\tilde{A} (\text{MBq} \cdot \text{h}) = A \cdot 1,44 \cdot T_{\text{eff}} \quad (7-6)$$

A méréseim során csak a tüdő kumulált aktivitását és átlag elnyelt dózist vettem számításba.

Feltételezem, hogy a tüdőben az aktivitás eloszlása homogén és a teljes sugárzás elnyelődik magában a tüdőben.

Felhasználva egy szerv retencióját leíró

$$T_{1/2 \text{ biol}} = \frac{0,693}{\lambda_{\text{biol}}} \quad \text{és} \quad T_{1/2 \text{ eff}} = \frac{T_{1/2 \text{ biol}} + T_{1/2 \text{ fiz}}}{T_{1/2 \text{ biol}} + T_{1/2 \text{ fiz}}} \quad (7-7)$$

összefüggéseket ki tudtam számítani az effektív felezési időt. (A (7-6) képlet alapján kiszámítottam a tüdőben a kumulált aktivitást. A targetszervben elnyelt átlagdózt, adott radionuklidra vonatkozóan a (4-13) képlet alapján számítottam ki. Az "S" értékeket a 4. táblázatban használtam, amely (MIRD Phamplet 11-1975 adta ki) át van számolva új egységekbe.



4. Táblázat

"S" érték a ^{99m}Tc esetében mGy/kBq

Targetszerv	Forrásszerv'			
	Vese	Máj	Tüdő	Egésztest
Vese	5,1E - 04	1,1E - 05	2,3E - 06	5,9E - 06
Máj	1,0E - 05	1,2E - 04	6,7E - 06	5,9E - 06
Tüdő	2,3E - 06	6,7E - 06	1,4E - 04	5,4E - 06
Egésztest	5,9E - 06	5,9E - 06	5,4E - 06	5,4E - 06

Az 5. táblázat mutatja a patkánykísérletekben a kumulálódott aktivitást átlag elnyelt dózist a tüdőben 1 MBq i.v. beadott ^{99m}Tc -MAA esetében. A táblázatban láthatjuk, hogy mi a különbség a két patkánycsoport között.

5. Táblázat

A kumulálódott aktivitás és átlag elnyelt dózis a tüdőben 1 MBq i.v. beadott ^{99m}Tc patkány kísérletekben

	\bar{A} (MBq.h)	\bar{D} (mGy)
4 hetes patkányok	23,57 + 8,13	47,25 + 3,00
16 hetes patkányok	20,94 + 9,97	41,58 + 3,00

A humán kísérletekben, a felnőtteknél a viszonylag kevés adat miatt, nem törekedtem a mérési eredmények (közelítő) függvényvel való leírására.

A gyermekeknél a mérési eredmények mellett feltüntettem J.G. Kereiakes értékeit, melyek igen hasonlóak.

6. Táblázat

A kumulálódott aktivitás és átlag elnyelt dózis a tüdőben
1 MBq i.v. beadott ^{99m}Tc -MAA 5 éves gyermekek esetében

	\bar{A} (MBq.h)	\bar{D} (mGy)
Mérés	3,10 + 0,29	0,43 + 0,05
J.G Kereiakes	5,6	0,78

Az effektív dózisegyenértéket a 4.3.3 pont alapján számíthatjuk ki. Ez az érték nemcsak a sztochasztikus hatás mérszáma, hanem általában is jól jellemzi a vizsgálat sugárterhelését.

A humánmérés során a kumulált aktivitásból származó átlagos elnyelt szervdózist megszorozva a súlyozó faktorról számíthatjuk ki a szerv effektív dózisegyenértékeket. A súlyozó faktorok a 9. és 10. táblázatban találhatók.

A tüdő esetén a 0 - 9 éves életkor csoportban a súlyozó faktor értékek hiányoznak, mert a szerzők ehhez nem találtak elegendő adatot (sugárterhelést követő tüdőrák előfordulást)

A nukleáris diagnosztikában előfordul, hogy gyerekek izotópos in vivo vizsgálatára kerül sor. Gyermeken végzett méréseim során kiszámítottam az akumulált aktivitását az ebből származó átlagdózisokat. Azt remélem, hogy munkám hozzájárulást jelent a gyermekeken végzett radiofarmakon vizsgálatok sugárterhelésének meghatározásához.

7.0.0 EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A kísérletekben két radiofarmakont használtam fel.

A méréssorozataim eredményeit a következőkben foglalhatom

össze:

a./ ^{125}I -Hippurán-nál

A patkányokban a vér clearance nagyobb, a Hippurán kiürülési idő kisebb, mint emberben. Több éven keresztül folytattam humán vese vizsgálatokat, egészséges emberben a vérből való ürülés maximuma a vizsgálat 8-12. percében mérhető.

Ugyanakkor a patkányokban 6 percnél rövidebb a felezési idő.

- Patkányokban a fiatal és idősebb korú csoportok esetében a mérési pontokat háromtagú exponenciális függvénnyel közelittem. A kiürülési időben a két csoport között jelentős különbség nem mutatkozott.

b./ A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-nál

- A fiatal és idősebb patkányok esetében a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA aktivitásának aránya a tüdőben a teljes beadott aktivitáshoz képest azonos. Ugyanez az arány áll fenn a gyermekek és felnőttek között is.

- Állatkísérletekben az egésztest scannerrel a tüdőt üreges mérőhelyen mértem, a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA a beadás után nagy mennyiségben a teljes aktivitás 60-70 %-a marad a tüdőben és lassan ürül ki a tüdőből, ezért jól alkalmazhatjuk a humán perfúziós tüdő scintigráfias vizsgálatot.

- A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA tüdőből való kiürülés idejében a kettő csoport között jelentős különbség nem mutatható ki.

8. Táblázat

A vizsgált személyek test és szervsúlyai (g-ban) életkorok szerint

Szerv	Életkor					Reference man
	Újszülött	1 éves	5 éves	10 éves	15 éves	
Egésztest	3.540	12.100	20.300	33.500	55.000	70.000
Agy	350	945	1.241	1.313	1.350	1.400
Szív	20	47	86	140	209	298
Bél	146	398	550	820	1.350	1.700
Vese	23	72	112	187	247	300
Máj	136	333	591	918	1.289	1.700
Tüdő	52	172	291	523	701	1.000
Hasnyálmirigy	2,8	14	23	30	68	80
Lép	9,4	31	54	101	138	150
Gyomor	6,5	27	57	90	120	160
Pajzsmirigy	1,9	2,5	6,1	8,7	15,8	20
Herék	0,67	1,5	1,7	2,0	18	28
Petefészek	0.29	1,1	2.0	3,5	6,5	8,5

8.0.0 ÖSSZEFOGLALÁS

A dolgozatban - többek között - áttekintést kívántam adni a korszerű dózisszámítás módszereiről. Ennek kapcsán egy matematikai modellt és számítási eljárást ismerttettem. A "referencman" modellen végzett dózisszámítás valójában közelítő értékekkel bír, mivel egy konkrét páciens esetében a halmozódási értékek, a standard értékektől eltérőek.

A kísérletes részben bemutattam az állatokon végzett vizsgálataimat és az emberen végzett megfigyeléseket, i.v. beadott ^{125}I -dal jelzett Hippurán és $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mal jelzett Makroaggregát anyagcsere folyamatait vizsgáltam és meghatároztam szerv-dózisértékeit ember esetében. A dozimetria és az anyagcsere folyamat szempontjából végzett kísérletek azt mutatták, hogy az i.v. beadott ^{125}I Hippurán és a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA vérből és tüdőből történő kiürülése, különböző korú állatok, továbbá különböző korú humánegyedek között jelentős különbséget nem mutat.

Ismerttettem a H_E -effektív dózisegyenértékeket is, amely a nuklearmedicinában páciensek részére megítélheti a sugárterhelésből származó várható egészség károsodás kockázatát.

A belső dózisszámítás módszere nemcsak a diagnosztikában és radiofarmakon terápiában, hanem általában az inkorporált radionuklidoktól származó sugárterhelés meghatározására is használható.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt megköszönöm Prof. Dr Sztanyik B. László az O.S.S.K.I. Főigazgató-főorvosának, Dr Köteles György Főigazgató főorvos-helyettesnek, hogy lehetővé tették számomra a dolgozat elkészítését.

Külön szeretném megköszönni Dr Farkas Györgynek, csoportvezetőmnek, hogy szakmai irányításával elősegítette a dolgozat elkészítését.

Megköszönöm Dr Szilvási István Docens úrnak, Dr Petrovics Erzsébetnek, főorvosasszonynak, hogy segítségemre voltak a humán mérések kivitelezésével.

Köszönettel tartozom az intézet Munkahelyi Sugáregészségügyi osztályának, hogy támogatásukkal lehetővé tették a disszertáció befejezését.

Köszönettel tartozom azoknak a kollegáknak, akik a disszertáció tárgykörében és a dolgozat helyesírásának korrigálásával segítséget nyújtottak.

Nagyon köszönöm Rosta Gézáné kolleganőnek a disszertáció szép gépelését.

IRODALOM

1. Cahill DF, Wheeler J.K. 1968.
The biological half-life of Cs-137 in children determined
by urinary assay
Health Phys. 14. 1968. 293-297.
2. Journal of Nuclear Medicine
Supplement No.I. February. 1968. MIRD Pamphlets 1-3.
3. Henry N. Wagner
Principles of Nuclear Medicine
Philadelphia-London-Toronto 1969.
4. Journal of Nuclear Medicine
Supplement No.5. March. 1971. MIRD Pamphlets 7-8.
5. Kocsár L., Farkas Gy., Kutas V., Kelemen Á., Várterész V.
Új radioaktív gyógyszerek anyagcsere folyamatának vizsgálata
kisállatokon
Izotóptechnika, 1972. 304.
6. Hoffman F.O. 1973.
Paraméters to be considered when calculating the age
dependent I-131 dose to the thyroid
GRV-W5. 1973.
7. Farkas Gy., Kocsár L., Kutas V.
Radioaktív jóddal jelzett GORDOX kumulációja és a kritikus
szervek sugárterhelése
Izotóptechnika, 28. 1975. 165-172.
8. Marjan Jereb, Rolf Falk, Berta Jereb and Christer Lindhe
Radiation dose to the human body from intravenously administered
 ^{75}Se -sodium Selenit
Journal of Nuclear Medicine 10. 1975. 846-850.
9. Journal of Nuclear Medicine
MIRD Pamphlet No. II. 1975.
10. Snyder W.S., Ford M.R. Warner G.G., Watson S.B.
"S" absorbed dose per unit cumulated activity for selected
radionuclids and organs
MIRD Pamphlet No. II. 1975.



11. ICRP Publication 23. 1975.
Report of the task group on "reference man"
Pergamon Press, Oxford, 1975.
12. ICRP Publication 26.
Recommendation of the International Commission on Radiological Protection
Pergamon Press, Oxford, 1977.
13. ICRP Publication 30.
Limits for intake of radionuclides by workers
Pergamon Press, Oxford, 1979.
14. ICRU 32.
Methods of assessment of absorbed dose in clinical use of radionuclides
ICRU Report No.32. 1979.
15. Hofmann W. Stein Hausler
Dose calculation for the respiratory tract from inhaled natural radioactive nuclides as a function of age
16. Cristy M.
Mathematical phantoms representing children of various ages for use in estimates of internal dose
ORNL /NUREG/ TM. 1980.
17. Farkas Gy.
Radioaktív diagnosztikumok szervdózisainak számítása a Marinelli-féle számítási modell
Izotóptechnika 23. 1980. 247.
18. The effect on populations of exposure to low levels of ionizing radiation
Committee on the BEIR Washington D.C. 1980.
19. Henrichs K., Kaul A.
Age-dependent value of specific absorbed fraction and specific effective for the dosimetry of internal emitters
Radiation Protection Dosimetry 3. 1982.

20. Stather JW., Greenh J.R. 1983.
The metabolism of iodine in children and adults
NRPB. 140 Did. cot. 1983.
21. Johansson L., Mattson, Nosslin B.
Effektive dose equivalent from radiopharmaceutical
European Journal of Nuclear Medicine 1984. 9.
22. J.G. Kereiakes, P.A. Feller, F.A. Ascoli, S.R. Thomas
Pediatric radiopharmaceutical Dosimetry
N.M. Laboratory, Ohio 45267
23. Györgyi Sándor és Krasznai István
Orvosi Izotóptechnika
Medicina Könyv-Kiadó, Budapest, 1985.
24. Assessment of radioaktív contamination in man
IAEA Vienna, 1985.
25. The experimental basis for absorbed-dose calculations in
medical uses of radionuclides
NCRP Report, No. 83. 1985.
26. General concept for the dosimetry of internally deposited
radionuclides
NCRP Report, No.84. 1985.
27. Carlsen O., Kvinesdel B., Nathan E.
Quantitative evaluation of iodine-123 Hippuran Gamma-camera
renography in normal children
Journal of Nuclear Medicine 27. 1986.
28. G.B. Gerber, H. Métivier, H. Smith
Age-related factors in radionuclide metabolism and
dosimetry
Martinus Nijhoff Publisher. 1987.
29. Farkas György
A radio-farmakonokkal végzett diagnosztikai vizsgálatok
szervdózisai
Egyetemi Doktori Értekezés, Szeged, Orvosi Egyetem, 1987.

30. Lukács Ottó
Matematikai statisztika számítógépes alkalmazásokkal
Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 1978.
31. Dr Sváb János
Biometriai módszerek a kutatásban
Mezőgazdasági Kiadó, Budapest, 1981.
32. James S. Robertson
Radiation absorbed dose calculations in diagnostic
Nuclear Medicine
Journal Application Radiation Isotop Vol.33. 1982. 981-990.

SAJÁT IRODALOM (magyar nyelvű)

33. Klinikai Dozimetria - Szakdolgozat - ELTE. TTK. 1973.
34. Farkas Gy., Hegedűs Z., Hoang Thuy Ho
A humámdiagnosztikában és az állatkísérletekben kapott
 ^{131}I -Hippurán retenciós görbék összehasonlítása
XII. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam
Balatonkenese, 1987. május. Abstract
35. Farkas Gy., Hoang Thuy Ho
Diagnosztikai célra használt radiofarmakonok effektív
dózisegyenértékei
Balatonkenese, 1988. május, összefoglalás
XIII. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam

