

Országos „Frederic Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet
és az MH Egészségügyi Szolgálat^{*}

Kombinált kezelés alkalmazása az egészséges tüdőbe került radiostroncium hatékony eltávolítására

Dr. Naményi József

Dr. Gachályi András mérnök alezredes^{*}

Szegedi István

Érkezett: 1990. 09. 10.

Kulcsszavak: radiostroncium, inhaláció, dekorporáció, adszorbens, mukolitikum, egésztest terhelés.

Állatkísérletekben tanulmányozták az adszorbens (Manugel LH) és/vagy mukolitikum (Mucosolvin) hatását a tüdőbe juttatott radioaktív stroncium dekorporációs lehetőségeire.

Megállapították, hogy az expozíciót követő egyszeri, szájon át beadott adszorbens, ill. belélegeztetett mukolitikum mintegy 15–35%-kal, míg az adszorbens-mukolitikum kombinált kezelés kb. 60%-kal csökkentette a kísérleti állatok stroncium expozícióból eredő, egy évre vonatkoztatott egésztest terhelését.

Bevezetés

A nukleáris szerkezet robbantásakor, ill. nukleáris balesetek alkalmával, a környezetbe kikerülő nagyszámú radioaktív izotóp közül, jelentős sugáregészségügyi szerepe van a stroncium különböző izotópjainak. A stroncium izotópok közvetlenül (belégzés, lenyelés) vagy közvetve (pl. táplálkozási lánc) kerülhetnek be az élő szervezetbe.

A vízben, ill. testfolyadékban jól oldódó $^{85}\text{SrCl}_2$ belégzés után rövid idő alatt a véráramba kerül és elsősorban a csontba rakódik le (3, 4, 5). Lenyelés után a gyomorba került hányad 25%-a; belégzés után 30%-a az extracelluláris térbe kerül. A bejutási

módtól függetlenül, az abszorbeálódott mennyiség közel fele a csontban fixálódik (14). Oldható radioaktív aeroszolkok esetében (pl. $^{85}\text{SrCl}_2$), a nasális régióból történő abszorpció 50%-ot is elérhet. Ez az érték, aranyhörcsögökön kapott adatok szerint, legalábbis az expozíciót követő első négy órában, elérheti, ill. meghaladhatja a gastrointestinalis (GIT) adszorpció mértékét (6). A szervezetből történő kiürülés a vizelet/széket aránnyal írható le, amely tág határok között (0.03–2) változik (20).

A szervezetet szájon át, vagy belégzéssel ért radiostroncium szennyeződés után, alapvetően két lehetőség kínálkozik az egészséget terhelés csökkentésére: az abszorpció megakadályozása, ill. csökkentése és/vagy a kiürülés fokozása. Állatkísérletekben (egér, patkány, macska) több szerző különböző ideig tartó előkezelés és a táplálékba kevert, vagy a Sr expozíciót követő alginátos, alumíniumfoszfátos, flavon származékokkal történő kezeléssel, jelentősen csökkentette a szájon át bevitt Sr abszorpcióját, fokozta a stroncium széklettel történő kiürülését (8, 11, 16, 17, 19, 23). A fenti terápia eredményeként 70–80%-os egészséget terhelés csökkentés is elérhető. Hasonlóan jó eredménnyel csökkentette a ^{137}Cs , ^{131}I , ^{141}Ce -mal együtt adott ^{85}Sr retencióját Ca-alginát, még akkor is, ha a többi nuklidra specifikus antidótumokkal együtt került alkalmazásra. (9–11).

Az eredmények részletezése nélkül megállapítható, hogy önkéntesen végzett vizsgálatok megerősítik a kísérletes adatokat (17, 18, 21). Állatkísérleteket (11) önkéntesen megismételve Kostiel és mtsai. (12) azt találták, hogy még kevert izotópos szennyeződés esetén is, egy kb. 18-as faktoriall redukálható a Sr abszorpció Ca-alginát alkalmazásakor.

Annak ellenére, hogy belégzés után a Sr jelentős hányada abszorbeálódik, ill. lenyeléssel a GIT-be kerül, a retenció csökkentésére, az adszorbensek alkalmazása mellett, más lehetőség is kínálkozik. A cél alapvetően a légzőtraktusból történő kiürülés fokozásán át érhető el, expektoránsok, bronchodilatátorok és mukolitikumok segítségével. Tombropoulos (22) a fenti anyagok hatását tanulmányozta az aeroszolként belélegeztetett stroncium és ruténium retenciójára. Összefoglalóan megállapítható, hogy sem expektoránsok (pl. NaCl , AgNO_3), vagy H_2S , sem mukolitikus anyagok (pl. Alevaire), de pl. bronchodilatátor (pl. Epinephrine) sem csökkentették szignifikálisan az egerekben deponálódott radiostroncium mennyiségét. A sikertelen állatkísérletekkel szemben azonban, ^{244}Cm -mal elszennyeződött személyeknél sóoldat, ill. propylen glicol inhaláció fokozta a mélyebb légiutakból nyert köpet mennyiségét és így a minta alkalmassá vált a kontamináció mértékének megállapítására (13).

Jelenleg nincs kellő számú kísérleti adat, melynek alapján megítélhető lenne, vajon a fent említett próbálkozások a belégett, ill. a tüdőbe más módon került radiostroncium szervezetből való eltávolítására élvehető-e, így a további vizsgálatok indokoltak.

hatás összefüggéseit. Figyelmen kívül hagyta azonban a nemzetközi ajánlás azt, hogy a fiziológiástól eltérő légzőtraktus is módosíthatja a belégzett radionuklidok tüdőn belüli depozíciós és kiürülési sajátságait. Miután a nem-specifikus tüdőbetegségek (chronikus bronchitis, emphysema) gyakorisága a hazai lakosság körében is jelentősen emelkedett, hatásának vizsgálata a radioizotópos szennyeződés lefolyására, a dekorporációs lehetőségek vizsgálatára feltétlenül szükségesnek látszik.

Jelen kísérleteink célkitűzése olyan kombinált dekorporációs eljárás kidolgozása volt, amely alkalmasnak bizonyult az egészséges tüdőbe került radiostroncium hatékony eltávolítására.

Anyagok és módszerek

1. Kísérleti állat:

Kísérleteinkben 160–180 g testsúlyú nőtény Wistar patkányokat használtunk. Az állatokat közel azonos hőmérsékletű (20–24 °C) és relatív páratartalmú (40–60%) helyiségben tartottuk. Tápot és ivóvizet igényük szerint kaptak. Kéthetente megmértük az állatok testsúlyát és naponta ellenőriztük az általános fizikai állapotát (mozgékonyág, szőrzet állapot, táplálék felvétel stb.).

2. Kísérleti csoportok:

A kísérlet megkezdése előtt megmértük az állatok súlyát, majd súly szerint randomizálva, 5 csoportot képeztünk az alábbiak szerint: kezeletlen kontroll (K), csapvízzel (CsK), adszorbenssel (MG), mukolitikummal (MS) és a kettő kombinációjával (MG + MS) kezelt egészséges csoportok.

3. Radionuklid kezelés:

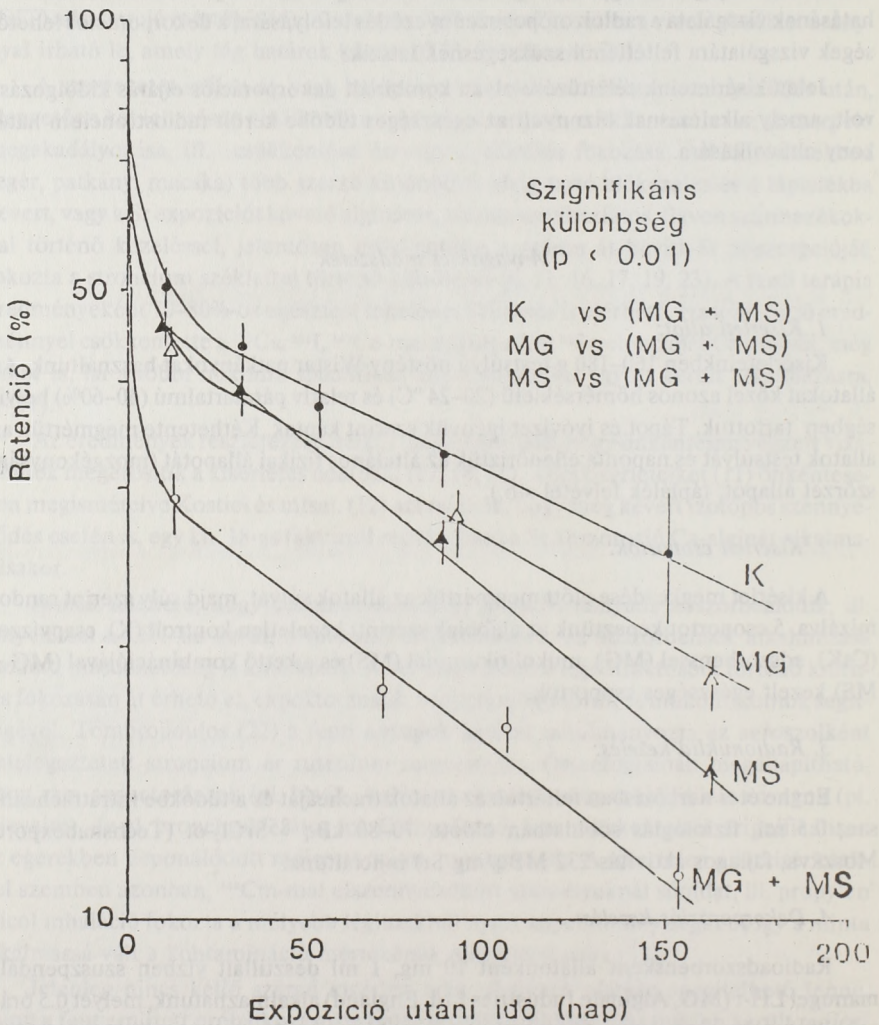
Enyhe éter narkózisban feltártuk az állatok tracheáját és a tüdőkbé intratracheálisan, 0,5 ml. fiziológiás sóoldatban oldott, 70–80 kBq $^{85}\text{SrCl}_2$ -ot (Techsnabexport, Moszkva, fajlagos aktivitás 232 MBq/mg Sr) injiciáltunk.

4. Dekorporációs kezelés:

Radioadszorbensként állatonként 10 mg, 1 ml desztillált vízben szuszpendált manugel LH-t (MG, Alginate Industries Ltd. England) alkalmazhatunk, melyet 0,5 órával a Sr beadása után, gyomorszondán keresztül juttattunk a patkányok szervezetébe.

A mukolitikus kezelés esetében az állatokkal, ugyancsak 0,5 órával a Sr és közvetlenül az adszorbens beadása után, 50 percen keresztül 2%-os, csapvízben (pH 6.5) oldott Mucosolvint (MS, Berlin Chemie, Berlin) lélegeztettünk be TUR USI 50 típusú aeroszol generátor (VEB Transformatoren und Röntgenwerk, Dresden) felhasználásával.

A dekorporációs kezelések kontrolljaként a Sr beadása után, egy csoport állattal csapvizet is inhalálhattunk.



1. ábra

Kombinált kezelés dekorporációt fokozó hatása a tüdőbe juttatott raadiostroncium esetén.

Megjegyzés: az ábrán csupán néhány mérési pont átlagát és SD értékét tüntettük fel, az összehasonlíthatóság érdekében. A retenció görbék illesztésénél felhasznált mérési pontok száma a K, MG, MS és MG + MS csoportoknál 82, 167, 162 és 159 volt.

5. Az egésztest radioaktivitásának meghatározása:

A kísérleti állatokba deponálódott radiostroncium egésztest retencióját az NS-208 típusú kisállat egésztest számlálóban (7) az izotóp beadása után azonnal, majd egy hétig naponta, ezután hetente kétszer és két hónap után havonta határoztuk meg. A méréseket 180 napig végeztük. A mérési pontokhoz, a nem lineáris regresszió módszerének (1) felhasználásával illesztettük a radionuklid eliminációját leíró görbéket. Az egyenlet paramétereiből határoztuk meg a radiostroncium biológiai felezési idejét. Az egyes kezelések közötti különbségeket F-próbával határoztuk meg.

Eredmények

A kísérleti állatok testsúly növekedési ütemét vizsgálva megállapítottuk, hogy sem a ^{85}Sr expozíció, sem az utána alkalmazott kezelések nem befolyásolták a patkányok súlygyarapodását.

A csak radiostronciumot (K), valamint a Sr beadása után csapvizet inhalált (CsK) csoportokat összehasonlítva megállapítottuk, hogy a két csoport egésztest retenciója nem különbözött egymástól.

A kontroll állatok (K) egésztest retenciós görbéit és a retenciót leíró függvények paramétereit az 1. ábrán és az 1. Táblázatban foglaltuk össze. A ^{85}Sr eliminációja három exponenciális összegével jellemezhető, 0,9, 3,4 és 154 napos biológiai felezési

1. Táblázat

KOMBINÁLT KEZELÉS HATÁSA A ^{85}Sr BIOLÓGIAI FELEZÉSI IDEJÉRE

Kísérleti csoport	Állatszám	T_1^a (nap)	T_2 (nap)	T_3 (nap)
Sr kontroll	6	0.9 ± 0.09^b	3.4 ± 1.3	154 ± 24
Sr + MG	12	0.6 ± 0.09	3.4 ± 0.4	130 ± 5
Sr + MS	12	0.4 ± 0.04	2.5 ± 1.0	92 ± 2
Sr + (MG + MS)	12	0.3 ± 0.01	1.8 ± 0.9	102 ± 10

^a A biológiai retenciót az alábbi egyenlettel írtuk le:

$$Y(t) = Ae^{-(-0.693t/T_1)} + Be^{-(-0.693t/T_2)} + Ce^{-(-0.693t/T_3)},$$

ahol $Y(t)$ a ^{85}Sr kezdeti tüdőterhelésre vonatkoztatott egésztest retenciója, T_1 - T_3 a ^{85}Sr biológiai felezési ideje. Az adatokat a fizikai bomlással korrigáltuk.

^b Átlag \pm SD

idővel. Közvetlenül a ^{85}Sr expozíció után alkalmazott adszorbens kezelés kiürülést fokozó hatása rendkívül rövid idejű volt. Az első komponens biológiai felezési ideje 0,6 napra csökkent, ami az elimináció 33%-os fokozását jelenti (2. Táblázat). A kezelés már nem befolyásolta jelentősen a kiürülési görbe II. és III., hosszú idejű komponensét, bár

a 6 hónapos vizsgálati periódus alatt kismértékű, a kontroll értéket meghaladó kiürülés fokozódást tapasztaltunk. Mukolitikus kezelés hatására a Sr-retenció görbe jellege megváltozott. A kezelést követően több mint kétszeresére nőtt a kiürülési sebesség, a kezeletlen kontroll érték 0.9 napos $T_{1/2}$ értékével szemben 0.4 napot mértünk. Az eliminációt fokozó, a retenciót csökkentő hatás tartósnak bizonyult. A hosszú idejű komponens felezési ideje (92 ± 2 nap) szignifikánsan különbözött a kezeletlen kontroll hasonló értékétől (154 ± 24 nap). A kezelés hatékonyságát bizonyítja, hogy a ^{85}Sr kiürülési sebessége folyamatosan 26, ill. 40%-kal növekedett (2. Táblázat), még 180 nappal az egyszeri dekorporációs kezelés után is.

2 Táblázat

A ^{85}Sr BIOLÓGIAI FELEZÉSI IDEJÉNEK %-OS CSÖKKENÉSE
ADSORBENSSEL ÉS/VAGY MUKOLITIKUMMAL KEZELT PATKÁNYOKBAN

Kísérleti csoport	Biológiai felezési idő ^a		
	T ₁ (%)	T ₂ (%)	T ₃ (%)
Kontroll	0	0	0
Sr + MG	33	0	15
Sr + MS	55	26	40
Sr + (MG + MS)	66	47	34

^a Az értékeket a kontroll %-ában fejeztük ki.

A ^{85}Sr expozíciót követő, egyszeri kombinált kezelés hatására szignifikánsan csökkent a ^{85}Sr retenciója. Közvetlenül a szervezetben visszatartott radiostroncium mennyisége 20–25%-kal csökkent, amely együtt járt a kiürülési sebesség kb. 30–50%-os fokozódásával (1. ábra, 1. és 2. Táblázat). A retenció görbék összehasonlító analízise azt mutatta, hogy a kombinált kezelést kapott csoport retenció görbéi szignifikánsan különböztek, mind a kezeletlen kontroll, mind az adsorbenssel és mukolitikummal kezelt állatok retenció görbéitől ($p < 0.05$).

Hat hónappal a kísérlet befejezése után, a terápia hatékonyságának meghatározása érdekében, összehasonlítottuk a kezelési csoportok Sr expanzióból eredő, egy évre vonatkoztatott egésztest terheléseit melyeket minden esetben a kontroll csoporthoz (100%) viszonyítottunk (3. Táblázat). Megállapítottuk, hogy a ^{85}Sr expozíció utáni, egyszeri Manugel LH-val történő kezelés kb. 20%-kal csökkentette az egésztest terhelést. Mukolitikus kezelés az adsorbensnél hatékonyabban távolította el a radionuklidot. A kezelés folyamatos kiürülést biztosított, az egésztest terhelés több, mint 30%-os csökkenése mellett.

Egészséges állatoknál alkalmazott egyedi kezelésekkal szemben, a kombinált kezelés bizonyult a leghatékonyabbnak. Ebben az esetben a tüdőt ért radiostroncium expozícióból eredő egésztest terhelés több, mint 50%-kal csökkent (3. Táblázat).

3. Táblázat

ADSORBENS ÉS/VAGY MUKOLITIKUM HATÁSA A TÜDŐBE JUTTATOTT
⁸⁵Sr EXPOZÍCIÓBÓL EREDŐ EGÉSZTEST TERHELÉSRE

Kezelés	Egésztest terhelés (%)
—	100 ^a
Manugel	85
Mucosolvin	67
(MG + Ms)	47

^a Az egésztest terheléseket a kontroll %-ban fejeztük ki és egy évre vonatkoztattuk.

Megbeszélés és következtetés

Eredményeink szerint a tüdőbe, majd másodlagosan a gyomorbél rendszerbe került Sr dekorporációjára, a jelenleg érvényes ajánlásokban szereplő Na-alginát (Manugel LH) dekorporációs hatékonysága nem bizonyult megfelelőnek. Az expozíció után azonnal beadott készítmény hatása rendkívül rövid ideig tart és ezért alkalmazhatósága az inhaláció útján a tüdőbe került radiostroncium jelentős mértékű kiürítésére, meglehetősen korlátozott.

A mukolitikus kezelés alkalmazását a tüdőbe került Sr dekorporációjára az indokolta, hogy a Mucosolvin fokozza a nyák képződést, a mukociliáris rendszer aktivitását és csökkenti a nyák viszkozitását. Ennek következtében megnőtt a stroncium transzlokációja a tüdőből, a gyomor-bél rendszerbe, és csökkent a véraramba irányuló közvetlen felszívódás. A kiürülési görbe jellege megváltozott, a hosszú komponens meredeksége jelentősen eltért a kontroll, valamint az adszorbenssel kezelt csoporttól. ami a Sr egyenletes és gyorsabb eliminációjára utalt. A fentiekhez hasonló eredményeket kaptunk (15), a stroncium metabolizmusától eltérp módon viselkedő radiocerium esetében is, amikor az egyszeri mukolitikus kezelés már önmagában is csökkentette a belégzett ¹⁴⁴Ce retencióját és növelte sebességét. A kezelés eredményeképpen, az egy évre vonatkoztatott egésztest terhelés 1.5-es faktorral csökkent.

A kombinált kezelést kapott csoport adatai egyértelműen igazolták, hogy a tüdőből a gyomor-bél rendszerbe került radiostroncium hányad megkötésére és folyamatos eliminációjára, mint leghatékonyabb kezelési mód, az adszorbens és mukolitikum együttes alkalmazása a javasolható terápiás eljárás. Eredményeképpen az egésztest terhelés több mint 50%-os csökkentését értük el. A kombinált terápiás eljárás további előnye, hogy mindkét komponens egyszerűen, per os, ill. beléggzéssel alkalmazható.

Eredményeink összefoglalásaként megállapítható, hogy az általunk kidolgozott kombinált terápiás eljárás hatékonyan alkalmazható a tüdőt ért, egyszeri radiostroncium expozíció után, a stroncium szervezetből történő gyors eltávolítására és az egésztestet ért sugárterhelés csökkentésére.

Köszönetnyilvánítás: Szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Varga László osztályvezetőnek a munkájuk során nyújtott szakmai segítségért. Köszönettel tartoznak dr. Irk Ferencnének a kísérleti munka pontos elvégzéséért.

Szerző címe: Dr. Naményi József, H-1034 Szomolnok u. 8.

IRODALOM

1. Biomedical Computer Programs, X-series Supplement (ed. Dixon, W. J.) Univ. California Press, Los Angeles, 1972.
2. Biological effects of inhaled radionuclides, ICRP Publication, 31, Pergamon Press, Oxford--New York--Frankfurt 1979.
3. Boecker, B. B. Jones R. K., Barnett N. J.: Inhalation Toxicology Research Institute Annual Report 1975-1976, USERDA Report LF-556 1976.
4. Boecker, B. B., Hobbs C. H., Martinez B. S.: Inhalation Toxicology Research Institute Annual Report 1976-1977, USDOE Report 1f-58 1977.
5. Brain, J. D. et al: Environ. Res. 1976, 11, 12.
6. Cuddihy, R. G., Ozog J. A.: Health Physics 1973, 25, 219.
7. Fehér I. és mtsai: Tuberkul. Tüdőbetegs. 1972, 25, 181.
8. Friedland, J. A. et al: Rad. Res. 1969, 38, 340.
9. Gachályi A. és mtsai: Izotoptechnika 1986, 29 (4), 223.
10. Gachályi, A. et al: Radiother. 1988, 29 (h.4) 513.
11. Kargacin, B. K. Kostial M.J.: Health Physics 1985, 49, 859.
12. Kostial, K., Kargacin B. és Simonovic I.: Health Physics 1987, 52, 371.
13. Lincaln, T. A.: The use of DTPA and induced sputum as diagnostic techniques after internal contamination in: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides IAEA, Vienna, 1976. 203.
14. Manual on early medical treatment of possible radiation injury, Safety series No 47, IAEA Vienna, 1978.
15. Naményi J. és mtsai: OKKFT A/11-8.4.9. számú kutatási jelentés, 1985, 22.
16. Slat, B., Kostial K., Harrison G. E.: Health Ohysics 1971, 21, 811.
17. Spencer, H. et al: Int. Appl. Rad. and Isotopes 1969, 20, 507.
18. Spencer, H. et al: Rad. Res. 1969, 38, 307.
19. Stara, J. F., Walden-Edward D.: Respective action of sodium alginate on absorption of radioactive strontium and calcium in cats. in Kornberg, H. A., Norwood, W. D. (eds): Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides, Excerpta Medica Foundation 1967. 340.
20. Stara, J. F. et al: Health Physics 1971, 20, 112.
21. Sutton, H. et al: Int. J. Radiat. Res. 1971, 19, 79.
22. Tombrepoulos, E. G.: Health Physics 1964, 10, 125.
23. Van Barnenld, H. A., Van Puymbroeck S., Vanderbought O.: Health Physics 1977, 33, 533.

SUMMARY

A study was initiated to investigate the possibility of decorporation of radiostrontium in rats exposed to $^{85}\text{SrCl}_2$ by intratracheal injection. Adsorbent (Manugel LH) and/or mucolytic compound (Mucosolvin) were used to facilitate the elimination of Sr from both the respiratory and gastrointestinal tract.

Results clearly showed that the effect of adsorbent was extremely short while the mucolytic agent, changing the retention pattern, caused increased elimination and reduced body burden by a factor of 1.5. Combined treatment with perorally applied adsorbent and inhaled mucolytic agent proved to be the most effective. Retained amount of Sr was significantly lower than that of control and the whole body burden decreased by more than 50%.

И. Намени, А. Гачайи, И. Сэгеди

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО
УДАЛЕНИЯ РАДИОСТРОНЦИЯ ИЗ ЗДОРОВЫХ ЛЕГКИХ

РЕЗЮМЕ

В опытах на животных было проведено изучение влияния адсорбента (Манугел ЛХ) и/или мукомитика (Муколосольвин) на декорпорационную способность радиостронция из лёгких.

Было установлено, что разовое введение адсорбента через рот, или вдыхание муколитика после экспозиции на 15—35%, комбинированное лечение адсорбентом-муколитиком на 60% снижали годовую лучевую нагрузку, полученную от экспозиции радиостронция в подопытных животных.

