

Biologické účinky a zdravotní následky působení malých dávek ionizujícího záření

Vladislav Klener*, Odborný konzultant SÚJB a SÚRO

Problematika biologických a zdravotních účinků malých dávek ionizujícího záření se netýká jenom úzkého oboru radiobiologie, ale je zajímavá a svými důsledky i citlivá pro širokou rodinu jaderných oborů. Otázka malých dávek je velmi členitá a lze ji pojmout z různých úhlů. Po formální stránce jde o hledání a popis průběhu funkce mezi dávkou záření jako nezávisle proměnnou a ukazateli účinku. Předmětem našeho zájmu bude obor dávek blížících se nule.

METODY VÝZKUMU, ZDŮVODNĚNÍ VÝZNAMU NEJEN HUMÁNNÍCH ALE I EXPERIMENTÁLNÍCH STUDIÍ

Podkladem pro zjištění hledané závislosti jsou dvě kategorie primárních experimentálních dat. Jsou to na jedné straně výsledky pozorování v kolektivech lidí, kteří byli nadměrně ozářeni. Populační šetření tohoto typu jsou zaměřena na odkrývání chorobných změn a na sledování četnosti jejich výskytu v závislosti na dávce. Tyto studie se označují jako epidemiologické a je jim věnována celosvětově soustavná pozornost. Přínos těchto studií k problematice malých dávek je předmětem samostatného sdělení tohoto pracovního zasedání.

Data zjištěná studiem lidských populací však nestačí k pochopení obecných zákonitostí působení ionizujícího záření na živé systémy a zejména k nalezení odpovědi o účinku malých dávek záření. Je zapotřebí opřít se o poznatky získané na pokusných zvířatech, nižších organismech, na buněčných kulturách. Zákonitosti zde odkryté se potom aplikují na biologické děje v organismu člověka a z hlediska našeho zájmu i na poruchy vedoucí v důsledku ozáření k zdravotnímu poškození.

Už na tomto místě lze uvést příklad, který dokumentuje schůdnost a efektivnost takového teoretického, v našem případě biofyzikálního přístupu. Jedná se o vývoj odhadů dědičných následků ozáření u člověka. Analýzy provedené v polovině dvacátého století odhadovaly riziko dědičných poškození při celotělovém ozáření za srovnatelné, ne-li vyšší, než riziko vzniku zhoubných nádorů. Shromáždění a kritický rozbor nových biologických dat pokračoval dále zejména v rámci dvou nezávislých mezinárodních skupin expertů. V roce 1955 byl založen Vědecký výbor Spojených národů pro účinky atomového záření (United Nations Scientific Committee on the Effects of Ionizing Radiation – UNSCEAR) a v téže době obnovila svou činnost již ve třicátých letech založená Mezinárodní komise radiologické ochrany (International Commission on Radiological Protection – ICRP). V roce 1991 se promítly výsledky těchto analytických prací do hodnocení rizika dědičných poruch v dokumentu ICRP60. V té době už byly známy závěry z dlouhodobého pozorování potomků obětí jaderného bombardování japonských měst, které statisticky neprokázaly genetické poškození dětí narozených dříve ozářeným rodičům. Tento negativní nálezy je ve shodě s výsledky jiných humánních šetření, neznamená ovšem vyloučení genetických následků, neboť nálezy u zvířat v experimentech svědčí o možnosti dědičných poruch. Kvantitativní parametry nalezené u zvířat bylo možno použít za určitých předpokladů k odhadu rizika u člověka. V ICRP 60 činil tento odhad 100 případů na 10 000 osob, z nichž každá je ozářena individuální dávkou jednoho sievertu (Sv). Toto číslo představovalo asi 18 % zdravotní újmy očekávané za stejných podmínek ozáření. Zajímavý je však vývoj odhadů rizika v dalších 15 letech. V roce 2001 vydal zmíněný UNSCEAR novou zásadní zprávu o dědičných účincích ozáření, která vede k podstatně nižším hodnotám dědičného rizika. Na 10 000 osob ozářených po 1 Sv činí dnešní odhad 20 případů poškození, což odpovídá asi 3 až

* stanislav.klener@sujb.cz

4 % celkové zdravotní újmy, na které se podílejí převážně nádorová onemocnění. Je třeba zdůraznit, že změna není výsledkem jakéhosi mechanického vyprecizování křivky dávky účinek cestou opakování dřívějších pokusů, ale o důsledky zohlednění nových poznatků týkajících se například genetických komponent chronických onemocnění a smrtnostimultigénových poruch, poznatků molekulární genetiky, metabolických regulací aj. Je to významnou ilustrací toho, že pokrok v otázce vztahu dávky a účinku – a to se pochopitelně týká i tzv. problematiky malých dávek – nespočívá jen v pátrání po nových výsledcích populačních studií, ale i v dalších objevech molekulárně biologických a biofyzikálních.

ZÁKLADNÍ TYPY VZTAHU DÁVKY A ÚČINKU, ÚČINKY DETERMINISTICKÉ A STOCHASTICKÉ

Vraťme se nyní po této odbočce k hlavní linii výkladu. Ukázali jsme, že těžištěm našeho zájmu je funkční vztah mezi dávkou a účinkem. Představíme-li nějaké experimentální uspořádání ke sledování tohoto vztahu, musí se nejprve objasnit, co myslíme dávkou a jaký účinek za jakých podmínek budeme sledovat. Původní veličina dávka vyjádřená jednotkou $J \cdot kg^{-1}$ se zvláštním názvem gray (Gy) je definována v bodě terčového tělesa. Tato veličina však není pro všechny situace biologických pozorování vhodná, a proto postupně vznikla celá rodina veličin od dávky odvozených, od průměrné dávky v orgánu a tkáni a ekvivalentní dávky až k efektivní dávce vyjádřené zvláštní jednotkou sievert (Sv). Někdy je třeba přesně charakterizovat geometrii ozáření objektu, jindy časový faktor buď jako dávkový příkon nebo dávkový úvazek ve vymezeném časovém intervalu. Také na straně sledovaného účinku existuje široké spektrum alternativ, jak pokud jde o volbu pokusného biologického systému, tak o přesné stanovení kritéria účinku. Těchto několik poznámek by mělo jednak ukázat, že nelze mluvit jedním dechem o nějaké univerzální křivce vztahu dávky a účinku, a jednak, že interpretace jedné křivky bude tím zasvěcenější, čím více dalších křivek získaných v jiných uspořádáních umíme s interpretovanou křivkou konfrontovat.

Po tomto načrtnutí širšího rámce problematiky dávky a účinku je namístě rekapitulovat dvě známé křivky o vztahu dávky a zdravotních účinku u člověka a blíže je komentovat. Je užitečné nejprve schematicky popsat buněčný podklad patologických projevů. Zjednodušeně si lze představit, že primární změny na nitrobuněčných strukturách, především DNA, vedou ke dvěma možným důsledkům v buněčných populacích, z nichž se skládají tkáně a orgány těla. Buď jsou změny tak hrubé, že buňka není schopna dalšího dělení a celkový počet buněk v tkáni klesá, takže tkáň není schopna plnit svou funkci. Druhým případem je změna genetické informace v jádře buňky, tj. určitá buněčná atypie, která však nebrání dalšímu dělení buňky a přenosu atypie na potomstvo. K projevům prvního typu je třeba vyšší dávky záření, následky jsou bezprostřední a mohou vést k časně smrti. Druhý typ změn ohrožuje nositele vznikem zhoubného nádoru nebo s menší pravděpodobností zplazením potomka se zděděnou poruchou.

Pro správné pochopení obou typů vztahů je třeba si pamatovat, že kritériem zdravotního účinku je klinicky zjištěná porucha zdraví, tedy skutečné onemocnění, nikoli jen nějaká laboratorně nebo jinak zjištěná odchylka, která ovšem může onemocnění provázet. Na horizontální ose se vyznačuje dávka, na svislé ose pravděpodobnost postižení.

V prvním případě se onemocnění dostaví až po dosažení určité prahové dávky, kdy buněčné ztráty dosáhnou takového stupně, že nejsou zbývající tkáně funkčně kompenzovány. Při celotělovém ozáření je důsledkem akutní nemoc z ozáření, při lokalizovaném ozáření například zánět kůže. Tyto **účinky** se nazývají **deterministické**, neboť po dosažení určité dávky nastávají ve 100 % případů, tedy zákonitě, deterministicky. Vzhledem k existenci dávkového prahu při malých dávkách – pod jeho úrovní – deterministické účinky nenastávají. Otázka zvláštního významu malých dávek zde není tedy namístě.

V druhém případě atypie buněčných změn se přenáší na buněčné potomstvo a může zvyšovat pravděpodobnost výskytu dvou kategorií chorobných jevů, s nimiž se setkáváme jako se spontánními – na záření nezávislémi – projevy v každé lidské populaci, tj. nádorů a vrozených odchylek. Statistická povaha této indukce chorobných změn dala název této skupině poruch – **poruchy stochastické**. Z charakteru těchto poruch vyplývá, že průkaz o vlivu záření vyžaduje šetření na velkých skupinách. Pro experimentální body v oblasti zlomků Sv neodporuje jejich poloha zpravidla předpokladu linearity, tedy přímé úměrnosti výskytu jevu vzhledem k dávce. Co však říci o oblasti směrem k nižším dávkám, pro níž už žádné experimentální body nejsou k dispozici?

Ze statistických důvodů je zřejmé, že při klesajících dávkách by musela neproporcionálně růst velikost populace zahrnuté do šetření, aby se prokázal významný rozdíl sledovaného jevu proti očekávané spontánní frekvenci. Tak by při určitých dávkách nemohlo být riziko vůbec prokázáno, i kdyby reálně existovalo.

HYPOTÉZA LINEARITY A BEZPRAHOVOSTI – LNT

Řada experimentálních přímků konstruovaných uvedeným postupem navozuje možnou extrapolaci přímky, platné pro vyšší dávky, k počátku souřadnic. Odtud je už jen krok k tomu, aby se hypotéza linearity rozšířila na hypotézu bezprahového lineárního vztahu mezi dávkou a účinkem (linear non-threshold hypothesis – LNT). Protože však pro bezprahový vztah nejsou přímé důkazy, je zde otevřena cesta ke spekulaci, zda linearita skutečné riziko nepřeceňuje, nebo co je významnější – zda skutečné riziko není linearitou podceňeno. Tato neurčitost nemusí radiobiologa nijak zneklidňovat, lze právem očekávat, že další výzkum bude tuto neurčitost dále upřesňovat – jak je tomu analogicky v jiných vědních oborech. Důsledky pro regulaci ozáření lidí jsou však významné, a tak se vynořuje problematika malých dávek jako otázka ne tolik radiobiologická, jako otázka managementu rizika a posléze jako otázka politická. O odpověď se zajímají ekologická hnutí, ale věcně je odpověď významná i pro provozovatele jaderných zařízení a regulační orgány. Přitom obě tyto zainteresované strany upínají svou pozornost na odlišné možné důsledky výše zmíněné neurčitosti. Protijaderná hnutí se odvolávají na možné podceňování skutečného rizika předpokladem linearity v oblasti nejnižších dávek. Uvítali by, kdyby další výzkum potvrdil a zobecnil dosud ojedinělá pozorování nevylučující možné podceňování linearitou. Na druhé straně protagonisté jaderné energetiky, čelící argumentům založeným na sčítání dávek z výpustí na úrovni nanosievertů, by měli svou úlohu podstatně usnadněnou, kdyby se prokázala existence prahové dávky, byť i na úrovni velmi nízké, například milisievertu či jeho zlomku.

CO TO JSOU MALÉ DÁVKY?

Tím jsme se dostali k vlastnímu tématu – malým dávkám. Co jsou to vlastně malé dávky, jak je definovat? Před léty byl formulován názor kvantitativně nepřesný, ale biologicky celkem výstižný. Velké dávky jsou ty, které způsobují účinky deterministické, o malých se mluví v souvislosti s účinky stochastickými.

Praxe si však vyžádala přesnější vymezení. Požadavek stanovit určité číselné hodnoty vznikl zejména v souvislosti s poznatkem, že vysoké dávkové příkony a vysoké dávky jsou spojeny s vyšším rizikem také stochastických změn a že kvantitativní ukazatele (koeficienty rizika) získané za podmínek vysokých dávkových příkonů je třeba korigovat pro aplikaci na nízké dávkové příkony. Korekční faktor DDREF – dose and dose rate effectiveness factor – byl konvenčně stanoven na hodnotu 2, tj. vysoké dávky jsou dvojnásobně účinnější. Bylo potom třeba určit na jaké dávky a dávkové příkony se bude korekce vztahovat. Zpráva UN-

SCEAR 1993 uvádí pro tento účel jednorázovou dávku nad 200 mGy, nebo dávkový příkon nad $0,006 \text{ Gy} \cdot \text{h}^{-1}$ řídké ionizujícího záření, nebo 50 mSv hustě ionizujícího záření.

Nověji je uvedena kvantitativní hranice ve zprávě BEIR VII k problematice malých dávek z roku 2005. Je to zpráva skupiny expertů Akademie věd USA užívající označení Biological Effects of Ionizing Radiation. Ta stanovuje hodnoty výhradně pro záření s nízkým LET, a to tak, že malým dávkám přisuzuje interval od oblasti kolem nuly do přibližné hodnoty 100 mSv.

V dokumentu ICRP 2004 o nízkých dávkách (viz také níže) je projevuje zájem zejména o dávky pod úrovní ročních limitů pro radiační pracovníky (20 mSv) a obyvatelstvo (1 mSv). V rámci dokumentu se jednotlivé úrovně dávek označují sestupně v pořadí 1 Sv, 100 mSv, 10 mSv, 1 mSv, 0,1 mSv jako mírně vysoké (moderately high), mírné (moderate), nízké, velmi nízké a extrémně nízké.

PŘEHLED LITERÁRNÍCH PRAMENŮ Z POSLEDNÍHO OBDOBÍ.

Zmínka o dokumentu BEIR VII otvírá otázku, zda a jak se ve světové literatuře věnuje otázce malých dávek pozornost. Nejde zde o přehled původních experimentálních prací, ale spíše o souhrny, které původní práce relevantní pro otázky malých dávek citují, interpretují a komentují. Z časopiseckých publikací stojí za zmínku například příspěvek prof. J. Kiefera a spol. z roku 2004 v časopisu *Strahlenbiologie* (č. 2/2004, 3–11), nebo studie R. J. Prestona z roku 2005 v prestižním *Health Physics* (Vol.88, 545–556). Zvláštní význam mají souhrnné dokumenty, které jsou výsledkem soustavné práce skupiny expertů. Shodou okolností právě v současné době se dopracovávají dva dokumenty celosvětového významu a jsou již dostupné jejich předběžné verze. Jedním z nich je citovaný dokument BEIR VII s názvem *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*, jehož prepublikace má několik set stran. Také Mezinárodní komise radiologické ochrany ICRP ustavila pracovní skupinu k této otázce a jejím výsledkem je zatím pokročilá fáze konceptu z prosince roku 2004 s názvem *Low-dose Extrapolation of Radiation-Related Cancer Risk*.

NOVÉ POZNATKY Z BIOFYZIKÁLNÍCH STUDIÍ

Všechny zájemce o problematiku malých dávek zajímá, co nového tyto dokumenty přinesly a k jakým perspektivám ukazují. Než odpovíme na tyto otázky, je účelné prezentovat osnovu posledně uvedeného dokumentu (ICRP 2004) a na ní ukázat, jaké jsou cesty postupu vpřed.

Jednou cestou je další pokračování v epidemiologických studiích, tj. vyhledávání dalších nadměrně exponovaných skupin vhodných k zahájení studie, sběr dat a jejich analýza, interpretace a zobecnění. Tento směr je pokryt kapitolou 2 a 5 a bude o něm pojednáno samostatně. Druhou cestou je analýza biofyzikálních dat, tj. využití experimentů na úrovni zejména buněčné a molekulární. V dalším se pokusíme o stručný komentář k těmto radiobiologickým přístupům popsaným v kapitole 3 a 4. Konečně kapitola 6 obsahuje náročný matematický rozbor důsledků neurčitosti.

Mezi základními mechanismy poškození buněk jsou na prvním místě významné úplné zlomy dvojvlákna deoxyribonukleové kyseliny DNA, menší význam mají jednoduché zlomy (jediného vlákna) a změny dílčích složek DNA, např. poškození dusíkatých bází. Novější výzkumy přispěly k otázce, zda se liší typy poškození DNA způsobené běžnými faktory, např. reaktivními oxidanty, a ionizujícím zářením. Rozdíl je zřetelný a spočívá v tom, že se po ozáření objevují *především shluky zlomů DNA, popřípadě chybně opravených zlomů*, které nemají obdoby u běžně se vyskytujících narušení genetického aparátu. Další oblastí nových poznatků je objevení mechanismů, jimiž se v buňkách *identifikuje přítomnost poškození*, a dále

mechanismů, jimiž se realizuje *přenos signálu o poškození k efektorovým strukturám*. Jde o bílkovinné působky, které jsou produktem příslušných genů. Jsou získány mnohé detailní poznatky o mechanismech a biochemii těchto regulací. Smyslem dějů, které se potom odehrávají, je na jedné straně *zajistit přežití buněk, jejichž poškození bylo opraveno*, takže nehrozí z původního genetického poškození buňky žádné nebezpečí do budoucna. Nedokáže-li buňka poškození opravit, potom je třeba takovou *buňku z organismu vyřadit* zpravidla procesem zvaným apoptóza, což je jakýsi regulovaný – naprogramovaný – zánik buňky („sebevražda buňky“). Tímto očištným procesem je zajištěna v buňce *genomická rovnováha*.

Další nové poznatky, a to velmi významné pro otázku nízkých dávek, jsou poznatky týkající se důsledku těchto změn v buněčných populacích. Dosud existující základní představa o účincích ozáření spočívala v tom, že odezva na ozáření vychází jen z přímo zasažených buněk, ve kterých se energie ionizační deponovala. Nyní se studují zejména dva nové možné mechanismy odezvy, které ukazují, že i v buňkách přímo nezasažených se v návaznosti na ozáření projevují analogická poškození. Je o tzv. „*bystander efekt*“ (*efekt pozorovatele*), spočívající v tom, že i v buňkách v okolí zasaženého elementu lze příslušnými postupy dokázat přítomnost poruch. Druhý fenomén ukazuje, že vedle tohoto prostorového faktoru se mohou změny v neozářených buňkách objevit v závislosti na časovém faktoru – v příštích generacích. Jde o efekt *genomové nestability*. Oba tyto fenomény se v laboratorních pokusech podrobně studují, sledují se podmínky, za kterých se projevují. V důsledcích může existence těchto procesů znamenat, že některé křivky vztahy dávky a účinku získané v dřívějších pokusech podceňují odhad reálného rizika.

Jiná pozorování odkrývají „*příznivý efekt*“ malých dávek. Nejde o jev univerzální, projevuje se jen za určitých pokusných podmínek. Z možných vysvětlení je středem pozornosti především názor, že *malými dávkami jsou aktivovány reparační mechanismy* a ty pak ovlivňují konečný efekt. Do této kategorie efektů patří jednak tzv. *adaptivní odpověď*, kdy podmiňující dávka (priming dose) v úrovni 5–10 mGy způsobí po latenci asi 3–6 hodin snížený defekt útočné dávky (challenge dose) v oblasti nad 1 Gy. Společné mechanismy má snad i fenomén *hormese*, kdy malé dávky mají účinky opačného směru než dávky velké.

KVANTITATIVNÍ ANALÝZA NEURČITOSTI

Zbývá nám ještě komentovat kapitulu o kvantitativní analýze neurčitosti a jejich důsledků. Tuto složitou problematiku lze shrnout v několika hutných větách:

Pozornost je věnována výsledné distribuci neurčitosti pro přídatné relativní riziko na 1 Gy (Excess Relative Risk – ERR/Gy) s uvážením a bez uvážení možného univerzálního prahu v oblasti malých dávek.

Hlavním zdrojem neurčitosti je statistická variabilita odhadu ERR/Gy pro populaci přežívající po atomovém bombardování – závisí na variabilitě hodnoty DDREF.

I když existence prahu v oblasti nízkých dávek pro radiogenní nádory určitých tkání se nezdá nepravděpodobná a nemůže být vyloučena pro souhrn všech nádorů, **fakta jako celek neupřednostňují existenci universálního prahu**.

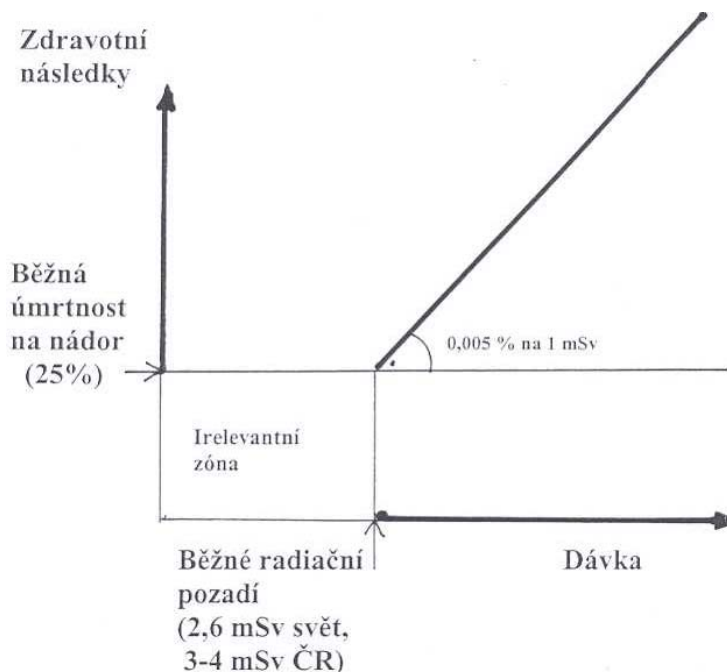
LNT hypotéza spojená s aplikací neurčité hodnoty DDREF pro extrapolaci z oblasti vysokých dávek zůstává rozumným (moudrým) základem pro radiační ochranu v oblasti malých dávek a malých dávkových příkonů.

Tímto stanoviskem je vlastně formulována část závěrů týkajících se existence či neexistence prahové dávky. Pokud jde o stanovisko k možnému podcenění reálného rizika aplikací hypotézy LNT, lze nalézt odpověď v závěrech dokumentu BEIR VII, kde se uvádí, že výsledky výzkumu ve svém celku nepotvrzují hypotézu o supralineárním odezvě v oblasti nejnižších dávek.

PŘÍRODNÍ RADIAČNÍ POZADÍ A MALÉ DÁVKY

Blížíme se ke konci výkladu a dosud nebyla řeč o přírodním radiačním pozadí a jeho významu pro problematiku malých dávek. V této souvislosti bývá kladena řada otázek – často i kontroverzních. Jsou spontánní nádory důsledkem působení radiačního pozadí? Za jaké jejich procento přírodní pozadí odpovídá? Nebo naopak: Lze hodnotit mutagenní vliv přírodního pozadí jako příznivý díky jeho působení během sekulárního vývoje? Pomoc v hledání odpovědi na tyto otázky poskytuje graf v posledních dvou letech opakovaně prezentovaný. Ukazuje, že stochastické účinky mají svou úroveň spontánního výskytu a podobně má určitou úroveň i přírodní radiační pozadí. Lze sledovat, jak dávky nad úrovní přírodního pozadí zvyšují pravděpodobnost stochastických projevů. Pod úrovní obou pozadí lze vymezit irelevantní zónu, ve které je vlastně bezpředmětné zkoumat vztah dávky a účinku.

Takový pokus by byl vysoce spekulativní a otvíral by i filozofické otázky. Uvedený graf je dobrou pomůckou k zamyšlení, pro praktická řešení však nenabízí žádné obecně platné východisko, neboť spontánní výskyt nádorů a genetických změn i úroveň radiačního pozadí nabývají lokálně proměnlivých hodnot.



Závěrem je třeba odpovědět na otázku, co je důvodem stále aktuálního zájmu o problematiku malých dávek.

Malé dávky ionizujícího záření nejsou ani tak specifickou otázkou radiobiologickou, k odkrytí zákonitostí o jejich vlivu se přihlíží i k poznatkům z oblasti vysokých dávek. Existující mezery v poznacích a přetrvávající neurčitosti, které jsou charakterické i pro jiné vědní obory, jsou spíše výzvou k dalšímu výzkumu účinku záření.

Neexistence konečných odpovědí je však citlivou mezerou pro management rizika. Současný stav poznatků přitom nemůže zdůvodnit v praxi odklon od dosud aplikované lineární bezprahové hypotézy. Nelze potvrdit obavy některých skupin obyvatel, že malé dávky mohou způsobovat zdravotní poškození spíše vyšší, než lze odvodit z předpokladu linearity a bezprahovosti. Nelze však ani podpořit případné očekávání protagonistů jaderné energetiky, že by v dohledné době výzkumy potvrdily možnost vycházet při odhadu rizika malých dávek z existence dávkového prahu, pod jehož úrovní by žádné zdravotní poškození vůbec nehrozilo.