

RADON ÉS AZ LNT HIPOTÉZIS

Balásházy Imre, Szőke István, Farkas Árpád, Tatár Loránd Gergely, Madas Balázs Gergely

Magyar Tudományos Akadémia KFKI Atomenergia Kutatóintézet, Sugárvédelmi és Környezetfizikai Laboratórium, 1121 Budapest, Konkoly Thege M. út. 29-33

Bevezetés

Az ionizáló sugárzás biológiai hatásának vizsgálatához kevés kvantitatív adat áll rendelkezésre. Az egyik legnagyobb adatbázis az uránbányászok jelentős részénél fellépő centrális légúti tüdőrák, amit a magas radonbomlástermék koncentráció okoz. Az inhalált radonbomlástermék egyben az egész lakosságot érintő sugárterhelés legnagyobb komponense is, aminek hatásmechanizmusa manapság jórészt még ismeretlen. Az USA Környezetvédelmi Hivatalának álláspontja szerint az USA-ban a dohányzás után a radon a legfőbb tüdőrák kockázati faktor, ezenkívül nem-dohányosoknál és passzív dohányosoknál az első tüdőrák okozó tényező.

A kis dózisok biológiai hatásának kérdése a sugárvédelem, a sugárbiológia és a toxikológia legfőbb alapkérdése. A lineáris küszöb nélküli dózis – hatás összefüggés, az LNT (Linear No Threshold) hipotézis a kis dózisok tartományában az egyik legvitatottabb kulcskérdés e tudományterületeken. A kis dózisok dózis – hatás összefüggését egyrészt ott érdemes tanulmányozni, ahol a legtöbb az adat, ez pedig a radon-leányelemek okozta tüdőrák, másrészt ott, ahol jelentős és lehetőleg lokális a biológiai elváltozás, ilyen az alfa-sugárzás. Szerencsére a radon okozta tüdőráknál az alfa-sugárzás a biológiai reakciót kiváltó tényező.

Az epidemiológiai tanulmányok és az állatkísérletek nem adtak megfelelő választ az LNT kérdésre. Úgy tűnik, hogy egy komplex tüdőrák-keletkezési modell, amely egyesíti az összegyűlt információhalmazt, járhat majd leginkább sikerrel e téma-területen.

Célunk egy komplex mikrodozimetriai és tüdőrák-kockázati modell kidolgozása, az inhalált radon-leányelemek okozta centrális légúti tüdőrák kialakulásának leírására. Az uránbányászok szövettani eredményei alapján, ugyanis egyértelműen megállapítható, hogy erős a korreláció a primer radon-leányelem depozíciós forró területek és a neoplasztikus, rákos sejtsérülések térbeli eloszlása között. Ahol a depozíciósűrűségnek éles maximuma van, az a 3-5 légúti generáció elágazásainak csúcса (karina régió), egyben itt alakult ki a tüdőrákok zöme.

Célunk egy olyan mikrodozimetriai és később tüdőrák-kockázati modell megalkotása, amely a rák kialakulásának folyamatait meghatározó szinten képes a terhelés eloszlását és biofizikai paramétereit meghatározni. Ez a mai sugárbiológia szerint a sejtmag, sejt, vagy sejt-környezet szintje.

A numerikus modell

A komplex numerikus modell főbb egységei a következők:

- a felső légutak aeroszol áteresztő képességének meghatározása (Koblinger és Hofmann 1990 sztochasztikus tüdőmodell mai változatával);
- a három-dimenziós geometria numerikus leírása;
- az áramlási mező kvantifikálása numerikus áramlástani módszerrel (CFD, computational fluid dynamics módszer, a FLUENT kereskedelmi kódot alkalmazzuk);
- részecsketrajektóriák számítása;
- alfa-nyomok szimulálása,
- epithel sejtmagok és sejtek generálása;
- alfa-nyomok sejt- és sejtmag találatainak számítása;
- sejtmag- és sejt dózisok meghatározása; valamint,
- az egység úthossz mikrodozimetriai modell beépítése a számítógépes programba.

A jövőben valamely rákkeletkezési modell beépítését is tervezzük.

Eredmények

Az aeroszol részecskékre kitapadt radonleányelemek méretének a 200 nm aerodinamikai ekvivalens átmérőt választottuk, ez megfelel a környezeti aeroszokok számszerinti eloszlása leggyakoribb átmérőjének. A ki nem tapadt radonleányelem hányad aerodinamikai részecske-átmérőjét 1 nm -nek vettük.

Az itt következő aeroszol depozíciós számítások magyarországi átlagos lakásra, 40 Bq/m³ radon koncentrációra, illetve az Új-Mexikó uránbányára vonatkoznak. Lakásban ülő pozíciónak megfelelő légzési módot, bányára könnyű fizikai munkának megfelelő légzést tételeztünk fel. Valamennyi számítást felnőt, egészséges emberre végeztük, a légzés paramétereit az ICRP66 –ból választottuk⁽²⁾.

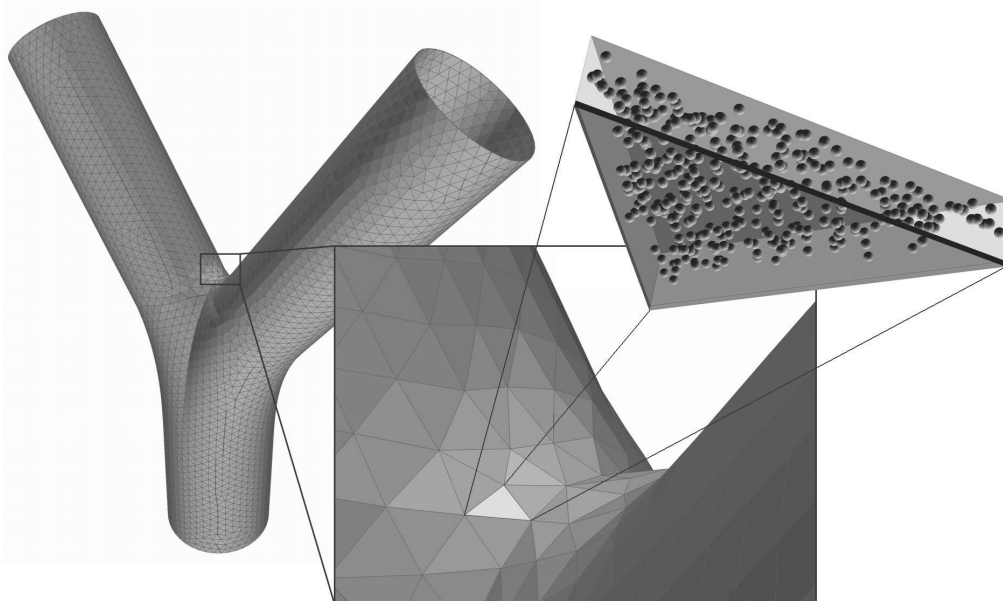
A tüdőrákban meghalt uránbányászok szövettani tanulmányainak eredményei szerint a jobb felső lebenybe vezető centrális légutak elágazásainak csúcsaiban alakult ki legnagyobb valószínűséggel a tüdőrák. Ezért, morfológiailag realisztikus aszimmetrikus légúti elágazás elemekből⁽³⁾ felépítve, a jobb felső lebenybe vezető légutak háromdimenziós geometriáját írtuk le az 1–5 légúti generációkban. E légutak főbb geometriai paramétereit, azaz csőhosszakát, átmérőket, valamint elágazási és gravitációs szögeket a sztochasztikus tüdőmodell legújabb változatával határoztuk meg.

A geometriát a GAMBIT kereskedelmi kóddal diszkrétizáltuk, azaz rácsoztuk be. Itt olyan technikákat alkalmaztunk, hogy a matematikai rács, ott, ahol a levegő sebesség-gradiense nagy, tehát a felület közelében, sűrű legyen és befelé haladva ritkuljon. A levegő áramlási terét a FLUENT numerikus áramlástani (CFD) kóddal határoztuk meg.

A nyákréteg vastagsága 5 µm, az epitheliumé 60 µm, a sejtmagok átmérője 7-10 µm.

Végeztünk lamináris és turbulens, stacioner és időfüggő számításokat is. Az itt bemutatásra kerülő eredmények lamináris és stacioner áramlásra vonatkoznak.

A FLUENT CFD programcsomag részecske-trajektória kódjának megfelelő adaptálásával részecske-depozíció-eloszlásokat határoztunk meg. A sorsolt részecskék száma $10^5 - 10^7$ között változott.

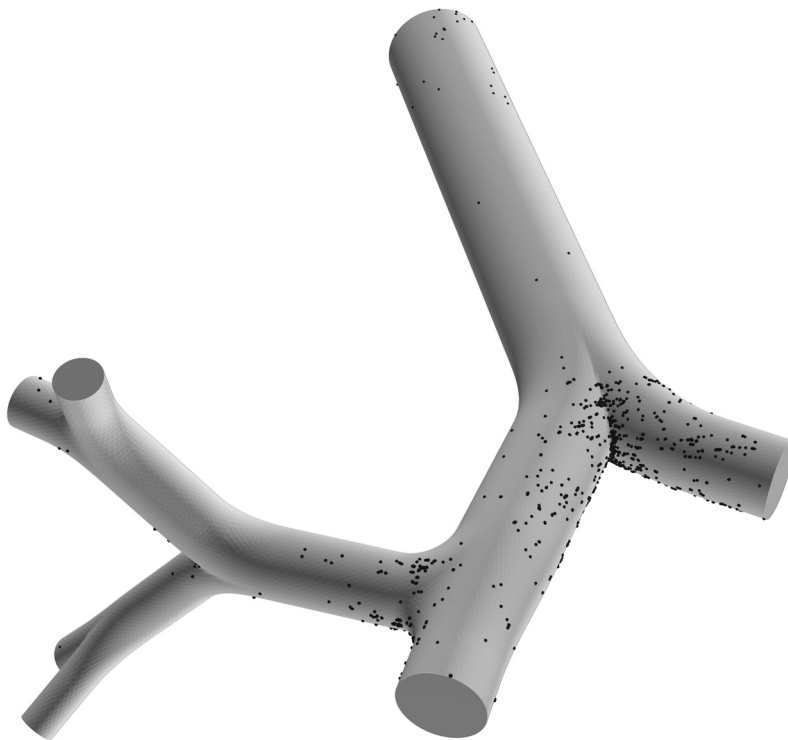


1. ábra: Felületi háló és a goblet (kiválasztó) sejtek sejtmagjainak generálása.

Az 1. ábra egy szimmetrikus, 3–4 légúti generációnak megfelelő elágazásra illesztett felületi hálót és az epitheliumban generált goblet sejtmagok eloszlását mutatja. A goblet sejtek választják ki a mucust, azaz a bronchiális nyákot. A basális és a goblet sejtek képesek osztódásra, ezért ezek mikrokozmetriai elemzése fokozottan indokolt. A sejtmagok mélység- és felületi eloszlását, valamint geometriai adatait a Mercer és mások (1991, 1994) publikációj^(4, 5) alapján számítottuk. A sejtmagok geometriáját ellipszoidokkal írtuk le.

A radon-leányelemek kibocsátotta alfa-energiák ismertek, azok levegőben és lágyszövetre vonatkozó hatótávolsága szintén ismert. Ezekből számítható a véletlenszerűen sorsolt alfa-nyomok hossza és térbeli eloszlása. A közvetlenül az epitheliumba hatoló alfa-nyom neve közel-fal alfa-nyom (near-wall alpha-track), míg először a légútba kerülő, majd a túlsó oldalon nagy valószínűséggel az epitheliumba fúródó alfa-nyom neve távol-fal alfa-nyom (far-wall alpha-track). A radon-leányelemek primer depozíció-eloszlása erősen inhomogén. Így a közel-fal alfa-nyomok jóval inhomogénebb eloszlást mutatnak, mint a távol-fal alfa-nyomok.

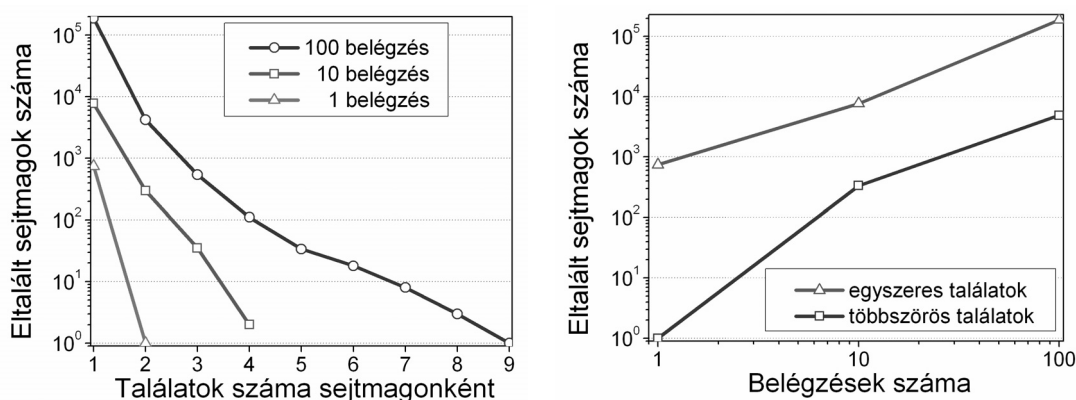
A 2. ábra 10^7 , légsőben sorsolt, aeroszol részecske légúti depozíciójából eredő többszörös alfa-részecske – sejtmag találati eloszlását mutatja az Új-Mexikó uránbánya atmoszférájának megfelelő aeroszol paraméterek mellett, könnyű fizikai munkának megfelelő légzésnél. A légsőig lejutó kitapadt és ki nem tapadt radonleányelemek arányát a sztochasztikus tüdőmodellel számítottuk ki az uránbányára megadott aeroszol értékekből. A többszörös találatok felületi eloszlása erősen inhomogén és az elágazások csúcsának környezetében intenzív, ott, ahol a szövettani tanulmányok szerint a neoplasztikus sejtsérülések és a tüdőrák kialakulás valószínűsége messze a legnagyobb volt. Megemlítjük, hogy kilégzés esetén a többszörös találatok száma ennél jóval kevesebb.



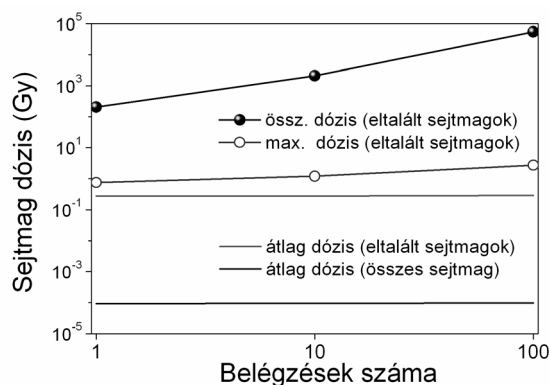
2. ábra: Többszörös sejtmag-találatok eloszlása a jobb felső lebenybe vezető első öt légúti generációt tartalmazó geometrián az Új-Mexikó uránbányában 100 légzést követő terhelés esetén.

A terhelés – biológiai hatás összefüggésének elemzéséhez vizsgáltuk az 1, a 10 és a 100 légzéshez tartozó sejtmag-találati eloszlásokat. A 3. ábrán a sejtmagonkénti találatok gyakoriságeloszlását (baloldali panel) és az egyszeres, valamint többszörös találatok gyakoriságeloszlását (jobboldali panel) ábrázoltuk. A jobboldali panelen log-

log skálákat alkalmaztunk, így az láthatóan adhat információt az LNT hipotézisre vonatkozóan. Mivel azonban a számolt pontok száma összesen három, ezért messze-menő következtetéseket a linearitáshoz való viszonyról még nem érdemes mondanunk, ehhez jóval több pontra lesz szükségünk. A sejtmag dózisok eloszlását a 4. ábra szemlélteti. Attól függően, hogy az átlagdózsist az összes sejtmagra, vagy csak az eltalált sejtmagokra számoljuk három és fél nagyságrend az adódott különbség. Ez reprezentálja, hogy mennyire irreális eredményre vezethet, ha légúti átlagaktivitásból, átlagdózsist számolunk, amit a mai tudódózimetriai modellek tesznek.

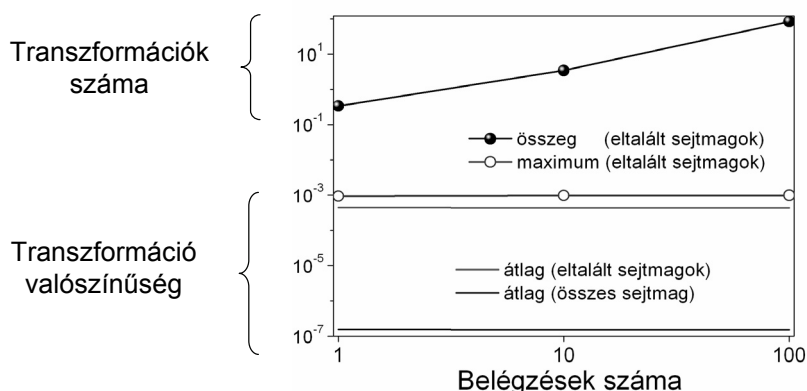


3. ábra: Egy, tíz és száz belégzés esetén az egyszeres és többszörös alfa-nyom – sejtmag-találatok gyakoriság eloszlása az Új-Mexikó uránbánya atmoszférájában történő légzésnél a második ábrán bemutatott centrális légúti geometrián.



4. ábra: Egy, tíz és száz belégzés után az átlagos sejtmag-dózisok az összes sejtre és csak az eltalált sejtekre vonatkoztatva, valamint a maximális sejtmag dózisok az összes sejtre és csak az eltalált sejtekre számolva, az Új-Mexikó uránbánya atmoszférájában a második ábrán bemutatott centrális légúti geometrián.

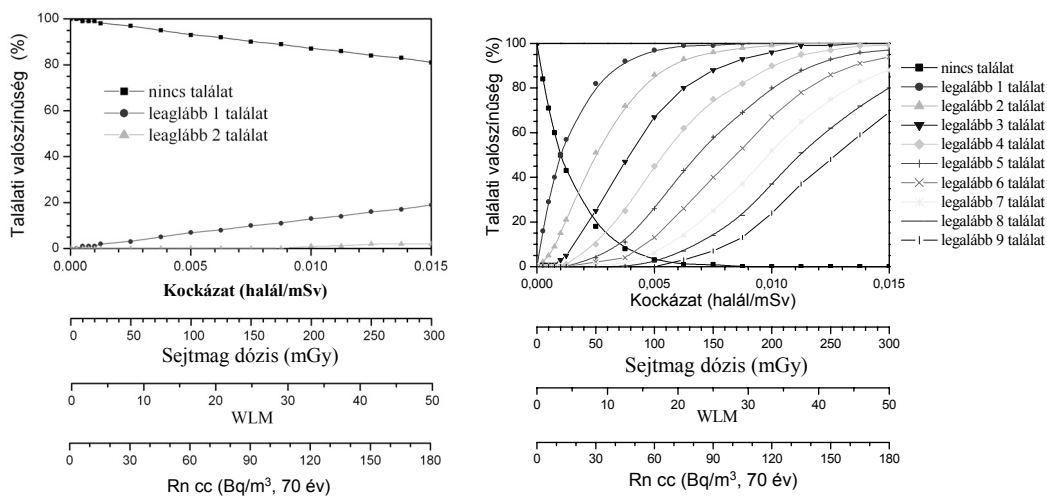
A modellbe beépítve Crawford-Brown és Hofmann (1991) egység úthossz mikrodozimetriai modelljét⁽⁶⁾, sejthalál és sejtranszformáció valószínűségeket számítottunk. Az Egység Úthossz Modell egysejt modell, amely egy adott sejt esetében, bizonyos mikrodozimetriai paraméterek függvényében megadja a sejt transzformálódásának valószínűségét. A modell input adatai a sejt magját eltaláló alfa-részecskék által a sejtmagon belül megtett útvonalak hossza (húrhossz), illetve minden húr esetén az egységnyi útvonalon átadott energia (LET) értéke. A számítások azon a biológiai megfontolásokból eredő feltételezésen alapszanak, hogy a sejtmagon belül számos sejtranszformációra és hasonlóan számos sejthalálra érzékeny célpont van. Egy eltalált sejt sorsa attól függ, hogy a sejtmagba hatoló alfa-részecskék hány ilyen érzékeny célpontot találnak el. A modell a paraméter értékeit in vitro kísérleti adatokból veszi. Az 5. ábra az előzőeknek megfelelő geometrián és besugárzási feltételek mellett a sejtranszformáció valószínűségek eloszlását, valamint az adott légutakban várható transzformációk számát szemlélteti 1, 10 és 100 belégzést feltételezve. A sejtmag-dózisokhoz hasonlóan meglehetősen nagy a különbség, ha nem az összes sejtre, hanem csak az eltalált sejtekre számoljuk az átlagos valószínűségeket. Ami arra utal, hogy a homogén aktivitás-eloszlást alkalmazó irodalmi tüdő-dozimetriai modellek nagyságrendekben alulbecsülik az egyes sejtek transzformáció-valószínűségét.



5. ábra: Sejtranszformáció valószínűségek eloszlása és a várható transzformációk száma 1, 10 és 100 belégzésnél a második ábrán bemutatott geometrián és terhelésnél.

Az irodalmi tüdődozimetriai modellek csak átlagos bronchialis aktivitást és dózist képesek számolni. A 6. ábrán összehasonlítottuk az átlagos aktivitás-eloszláshoz és a forró depozíciós területeken (kb. 100 sejtnyi területen) a terhelés – sejtmagtalálat összefüggéseket. A baloldali panel az átlagos a jobboldali a forró területeken mutatja a kapcsolatokat. Látható, hogy az úgynevezett kisdózis tartományban, homogén aktivitás-eloszlást feltételezve, gyakorlatilag nincs többszörös találat és az összefüggések

lineárisak. A forró területeken azonban meglehetősen mások a viszonyok, ott gyakorlatilag csak többszörös találat adódik és az összefüggések messzemenően nem lineárisak. Ebből az is következik, hogy a radoninhaláció területén az úgynevezett kis dózis probléma, valójában nem is kis dózis kérdés, mert azon sejtkörnyezetek, amelyeknél a káros biológiai folyamatok előfordulnak, nagy összdózist kapnak már az úgynevezett kis dózis tartományban is. Itt a homogén aktivitás-eloszláshoz tartozó eredményeket a sztochasztikus tudómodell felhasználásával kaptuk.



6. ábra: Sejtmag találati valószínűségek alakulása homogén aktivitás-eloszlásnál (bal oldali panel), és a realiztikus depozíciós forró területeken (jobb oldali panel).

Következtetések

Uránbányában néhány légzés után, de lakásban is kevesebb, mint egy óra után, az eltalált sejtekben nemigen nő az átlagdózis és a túl nagy dózist kapott sejtek meghalnak. Ebből arra lehet következtetni, hogy nem a többszörös találat a kritikus paraméter a rák kialakulásában, hanem az egymáshoz közel eső találatok nagy száma, ezért van nagy jelentősége a primer kiülepedés erős inhomogenitásának, illetve a bystander effektusnak és a géinstabilitásnak.

Az LNT kérdésre a terhelés – sejt(mag)találat, terhelés – sejt(mag)dózis, terhelés – sejthalál, terhelés – sejttranszformáció összefüggésekre várható e modellel rövidesen válasz. A modell jelenlegi verziója ezek meghatározására már alkalmas, mindössze további, nagy gépidőt igénylő számításokra van még szükség.

Ha sikerül megfelelő rákkeletkezési modellt – ezek egysejt modellek – beépíteni e komplex numerikus rendszerbe, akkor majd közvetlenül a tüdőrák keletkezésére is adódnak az LNT hipotézist érintő összefüggések.

Köszönetnyilvánítás

Munkánkat az NKFP-3/A-089/2004 és GVOP-3.1.1-2004-05-0432/3.0 projektek támogatták.

Irodalom

1. L. Koblinger, W. Hofmann: Monte Carlo modelling of aerosol deposition in human lungs. Part I: Simulation of particle transport in a stochastic lung structure. *Journal of Aerosol Science* 21, (1990), 661–674
2. ICRP 1994, Human respiratory tract model for radiological protection, (ICRP Publication 66) *Annals of ICRP* 24, (1994)
3. Cs. J. Hegedűs, I. Balásházy, Á. Farkas: Detailed mathematical description of the geometry of airway bifurcations. *Respiratory Physiology Neurobiology* 141, (2004) 99–114
4. R. M. Mercer, L. R. Michael, D. C. James. Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. *Health Physics* 61, (1991), 117–130
5. R. M. Mercer, M. L. Russell, V. L. Roggli, J. D. Crapo: Cell number and distribution in human and rat airways. *Am. J. Respiratory Cell and Molecular Biology* 10, (1994), 613–624
6. D. J. Crawford-Brown, W. Hofmann: An effect-specific track length model for radiation of intermediate to high LET. *Radiation Research* 126, (1991), 162–170