

Radonszármazékok légúti transzportjának, kiülepedésének és egészségre gyakorolt hatásának számítógépes modellezése

Farkas Árpád

Magyar Tudományos Akadémia KFKI Atomenergia Kutatóintézet,
Budapest, 1121, Konkoly Thege Miklós út 29-33, tel: +361 392 2222 / 3404

Több mint száz évvel a radioaktivitás felfedezése után a sugárzások biológiai hatására vonatkozó ismereteink még mindig hiányosak. Az epidemiológia a közepes és nagy dózisos emberre gyakorolt hatásának tanulmányozásának kiváló eszköze, de a kis dózisos tartományában elveszíti hatékonyságát. A kis dózisos sugárzások hatását a leginkább biológiai kísérletekkel és modellezéssel tanulmányozhatjuk, mely módszerek egymás kiegészítői. E tanulmányban a kis dózisos problémájának a modellek felőli megközelítését prezentálom, bemutatva és értelmezve modellszámításaim idevonatkozó eredményeit.

Bevezetés

Az emberiség radioaktív sugárzások „özönében” él. Bárhol is tartózkodunk, mindig ér bennünket több-kevesebb természetes, esetleg mesterséges forrásból származó ionizáló sugárzás. A természetes források lehetnek külső- (kozmosz és földkéregből jövő) és belső források (pl. ^{238}U , ^{232}Th leányelemei, ^{40}K , de főleg belélegzett radon bomlás-termékek). A mesterséges forrásokból származó radioaktív terhelés globálisan közel 20%-kal nőtt az utóbbi száz évben. Ez főként az orvosi diagnosztika vagy kezelés során használt radioizotópoknak, illetve ionizáló sugárzásnak köszönhető. Egyéb jelentősebb mesterséges források, mint atomrobbantások, atomerőművek vagy a pennsylvaniai és csernobili balesetek kevesebb, mint 0,1 %-kal (amiből az atomenergia részesedése 0,01 %-nál kisebb) járultak hozzá a növekedéshez [1]. Mindezek ellenére a lakosság számottevő hányada fél az atomerőművektől. Az atomenergia-ellenességnek és a radiofóbiának több oka is van. Ezek közé sorolható az a pszichológiai hatás, ami az emberiséget érte a Nagaszakira és Hirosimára ledobott atombombák pusztítása révén, a hidegháború idejéből fennmaradt nukleáris fegyverektől való félelem, az egyéb típusú erőművek lobbija és sokszor a média félelemkeltése is. A megalapozatlan félelmek csökkentését elősegítheti, többek között a lakosságnak a szakmabeliek által történő helyes, tényszerű és szakszerű informálása. Mindemellett a szakma kihívásai közé tartozik a teljes dózisskálára vonatkozó biológiai hatások megismerése.

Az egyszeri, egész testet érintő, nagy dózisos sugárzások esetében az úgynevezett determinisztikus hatások dominálnak, amelyek egy küszöbdózis felett mindenkinél fellépnek. Ez valószínűleg azért van így, mert egy adott

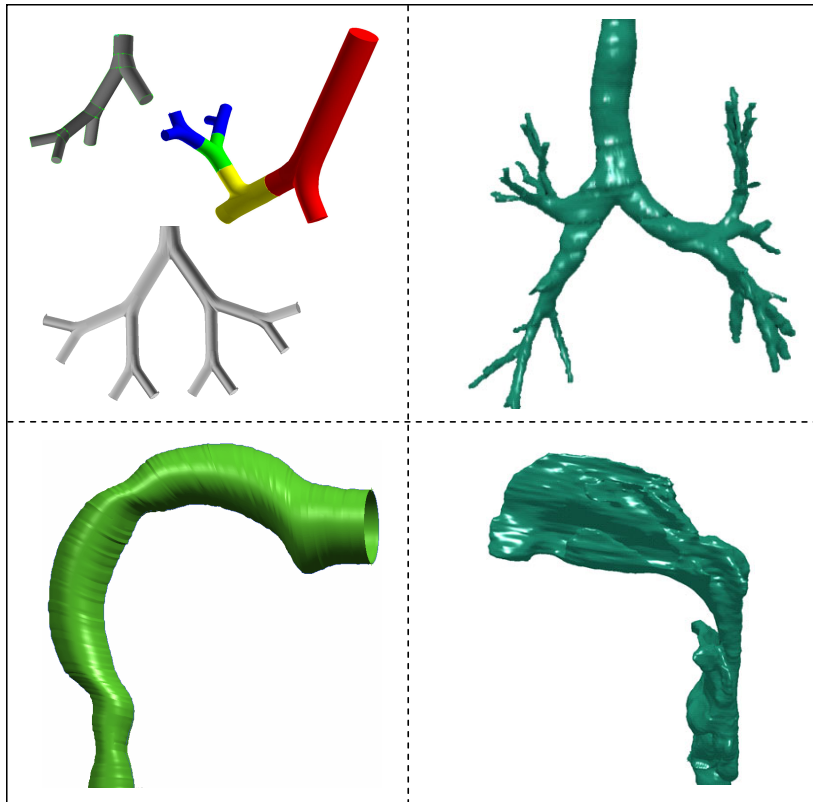
terhelés fölött a szervezet védekezési mechanizmusai kimerülnek, illetve a kijavítás „sebessége” sokkal kisebb a károsításénál. Az erre a dózistartományra (1 Gy felett) jellemző egészségügyi hatásokat (sugársérülés, sugár-betegség, esetleg halál) klinikai adatok is igazolják. Ezzel ellentétben a sztochasztikus hatásoknál, amelyek a kiváltó sugárterhelés elszívódása után jóval később lépnek fel, adott dózis esetén megmondható a sztochasztikus effektusok fellépésének valószínűsége vagy gyakorisága egy nagyobb népességre, de soha nem mondható meg, hogy konkrétan kinél lépett fel a sugárzás miatt az adott hatás. Ezek a hatások a 0,2–1 Gy tartományra jellemzőek. E dózistartományban elsősorban az epidemiológiai felmérések szolgáltatnak hasznos információkat a biológiai hatásokra vonatkozóan. Mivel a legtöbb adat az atombombák túlélőiről és az egykori uránbányászokról áll rendelkezésre, a sugárzások hatását kutató epidemiológiai tanulmányok is elsősorban ezekre koncentrálnak [2-10]. Ezen tanulmányok egy adott érték felett ok-okozati összefüggést mutattak ki a nagy dózis-, illetve aktivitáskoncentráció és a leukémia, valamint szöveti daganatok előfordulási gyakorisága között. Ugyanakkor az epidemiológiai adatok statisztikai szórása a kis dózisos tartományában (100 mGy alatt) annyira nagy, hogy érdemi következtetést nem vonhatunk le belőlük. Tipikusan ebbe a kategóriába sorolhatók a rezidenciális radon hatását felmérni hivatott epidemiológiai felmérések. [11-15]. A kis dózisos emberre gyakorolt hatásának terén a bizonytalanságot az is fokozza, hogy a világ számos laboratóriumában folyó *in vitro* sejt-besugárzásos kísérletek eddigi eredményei alapján a nagyon kis terhelésekre nem rajzolható fel egyértelmű dózis-hatás görbe. [16]. Mindezen túl az is kérdéses, hogy az *in vitro* eredmények mennyire

tekinthetők relevánsnak a magasabb szintű szerveződésű *in vivo* környezetben. E bizonytalanságok közepette a hivatalos sugárvédelemi álláspont szerint bármilyen kis többletterhelésnek többletkockázata van. Ez utóbbi a lineáris küszöbmentes (LNT) dózis-hatás hipotézis egyenes következménye. Ugyanakkor a kis dózisok biológiai hatásának megértése és az LNT hipotézis megtartása vagy elvetése jelenti a jelenkori sugárvédelem legnagyobb kihívását. Ezt látszik alátámasztani az a tény is, hogy az utóbbi évek sugárvédelemi és sugárbiológiai konferenciái többnyire a kis dózisok és az LNT jegyében zajlanak. A kis dózisú sugárzások emberi szervezetre gyakorolt hatásának pontos ismerete azért is fontos lenne, mert a kis dózis problémában, akarva-akaratlanul, a Föld minden lakója érintett.

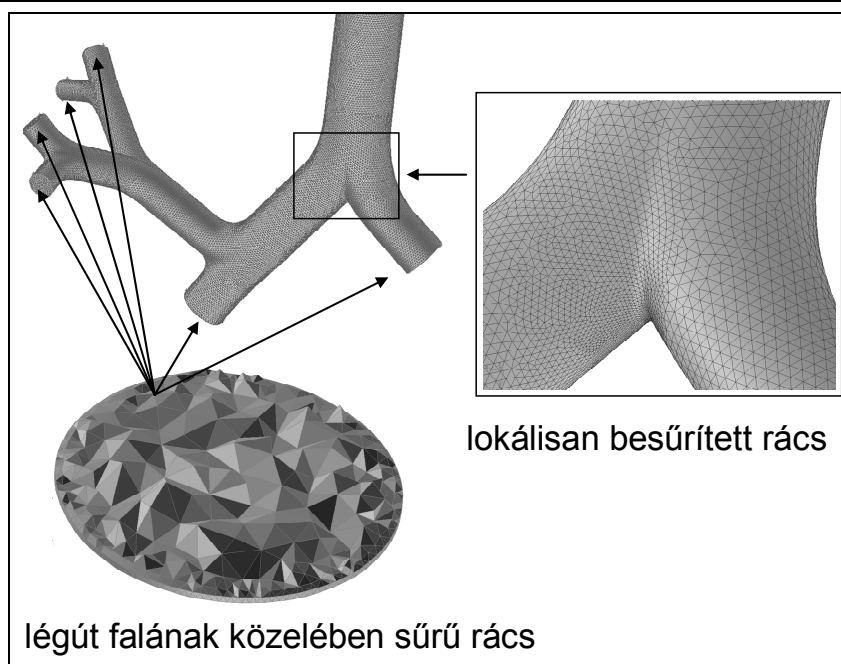
Egyre inkább úgy tűnik, hogy a kis dózisú sugárzásokra adott biológiai válasz megértésében a molekulák, sejtek, szervek és szervezet szintjén lejátszódó folyamatok alapos megértése hozhat csak áttörést. Ehhez további célzott és jól összehangolt kísérletek és ezeken alapuló modellek szükségesek. A kísérletekkel validált modellek segítségével olyan szcenáriók is szimulálhatók, amelyek kísérletileg technikai, etikai és egyéb okokból kifolyólag nem tanulmányozhatók. A modellezésnek, mint eszköznek néhány további előnye, hogy könnyen reprodukálható, tetszőleges paraméter rögzíthető vagy változtatható, és nem utolsósorban költséghatékony. A sejtszintű modellek terén ígéretesnek tűnik az ún. mechanisztikus modellezés. A mechanisztikus modellek a tüdő (mint leginkább terhelt szerv) hámsejtje-

inek terhelése függvényében megadják a biológiai kár, speciálisan a rák valószínűségét. A mechanisztikus modelleknek azonban pontos mikrodozimetriai adatokra van szükségük. A jelenlegi tüdő-depozíciós és dozimetriai modellek jelentősen leegyszerűsítik a valóságot azáltal, hogy idealizált légúti geometriákon (hosszú, egyenes cső) egyenletes aktivitás-eloszlásokkal számolnak. Ezenkívül nagymértékben leegyszerűsítik a tüdőhám sejtszerkezetét, így sejtdózis-eloszlás helyett csak átlagos sejtdózisokat tudnak számítani, annak ellenére, hogy a valóságban az egyes sejtek terhelése minden bizonnyal nem azonos. Ezzel lehetnek összefüggésben azok a hisztológiai adatok is, amelyek szerint a malignáns tumorok eredete néhány sejtnyi lokális mikrokozmoszra vezethető vissza. A légúti depozíció inhomogenitását ugyanakkor kísérleti mérések is igazolták [17-19]. A fentiekből egyértelműen következik, hogy a mai modellek helyett szükség van a lokális radio-aeroszol-kiülepedést leíró új tüdődepozíciós és a sejtszintű terhelést kvantáló pontos mikrodozimetriai modellekre.

Jelen tanulmányban ilyen modellek fejlesztését és alkalmazását mutatom be. A kifejlesztett modellekkal kapott eredményeket egy ismert rákkeletkezési modellbe táplálva dóziszfüggő tüdőrák-kockázat értékeket is megadok, valamint tárgyalom, hogy a nem célzott effektusok hogyan módosíthatják a direkt hatások figyelembe vételével kapott kockázatot. Végezetül kijelölök néhány modell-továbbfejlesztési irányt, amelyek megvalósítása a jövő feladata.



1. ábra: Idealizált (bal oldal) és realisztikus (jobb oldal) centrális (fent) és felső légúti (lent) geometriák számítógépes modellje.



2. ábra: Matematikai rács egy centrális légúti szegmensben.

Módszer

Az aeroszolkok légúti kiülepedésének inhomogenitását CFD (computational fluid dynamics, numerikus áramlástan) alapú módszerekkel már több éve sikerült kimutatni [20, 21]. Mindemellett a mikrodozimetriában mindmáig nem terjedt el a CFD alapú modellezés. A kockázati modell első részeként egy ilyen numerikus modellt alkalmaztam a lokális radioaeroszol-kiülepedés kvantálására. A számításokat a FLUENT CFD kereskedelmi áramlástan kóddal végeztem [37], amihez saját rutinokat csatoltam, ahol az szükséges volt. A CFD modellezés első lépését a háromdimenziós légúti geometriák megszerkesztése jelenti. A szakirodalmi adatok szerint az ionizáló sugárzás okozta tüdőrák elsősorban a centrális légutakban, leginkább a légúti elágazások csúcsában alakult ki. Ezért e tanulmány olyan centrális légúti szakaszokra koncentrált, amelyek magukba foglalják a nagyobb hörgőket és bizonyos esetekben a légsövet is. Mivel a centrális légutakba csak azon radonszármazékok jutnak le, amelyeket a felső légutak nem szűrtek ki, szükség van a felső légúti kiülepedés ismeretére is. A felső és centrális légutak előállításánál két utat követtem. Az első morfolometriai adatokra és matematikai egyenletek által leírt felületekre támaszkodik, míg a második a háromdimenziós légutaknak az orvosi diagnosztikai eszközökkel (CT, MR) készített rétegfelvételekből történő rekonstrukcióját jelenti. Az 1. ábra a két módszerrel készült extrathorakális és bronchiális légutakat szemlélteti. A bal oldalon látható idealizált geometriák CAD-es (computer aided design, számítógépezérelt tervezés) környezetben készültek [38], míg a jobb oldali légutak összerakásához speciális rekonstrukciós szoftvert alkalmaztam [39].

A levegő- és részecsketranszportot leíró numerikus (véges térfogat) módszer feltételezi a légúti geometriák kis térfogatelemekre történő felosztását. A digitális geometriát egy inhomogén, matematikai háló létrehozásával diszkrétizáltam. Egy ilyen numerikus rácsot a 2. ábra mutat. Az alkalmazott tetraédes térháló főbb jellemzői a struktúrátlanság, az inhomogenitás és a peremadaptáltság.

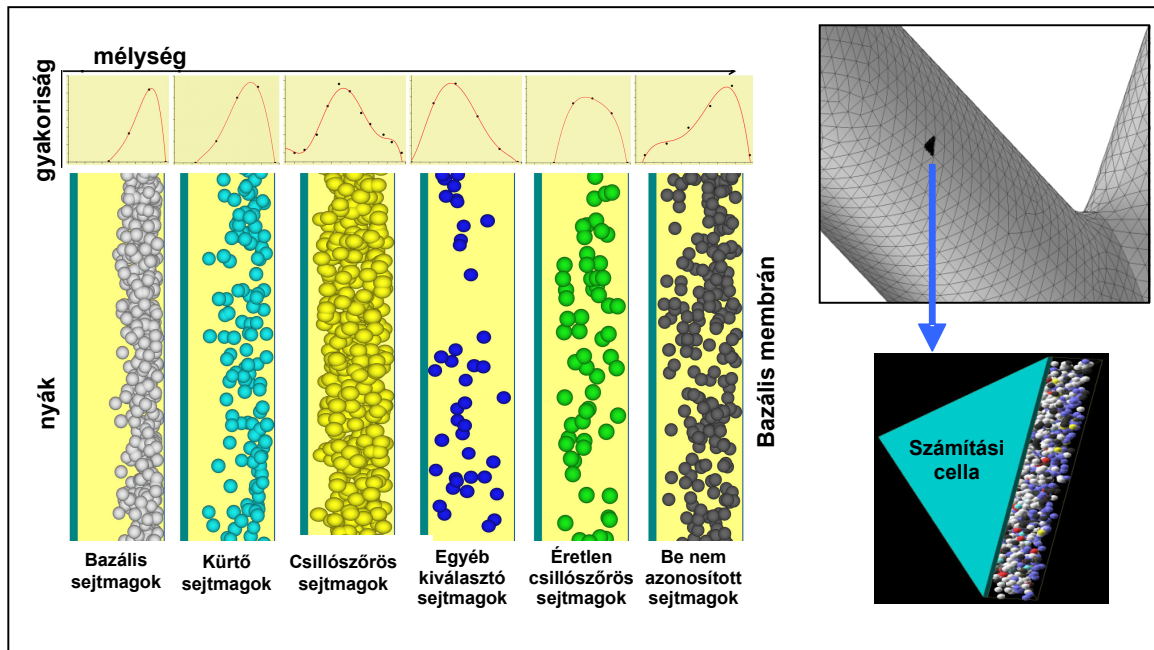
A légzés során a légutak belsejében áramló levegő és a levegővel együtt belélegzett radioaktív részecskék sorsát Euler-Lagrange módszerrel szimuláltam. Ez azt jelenti, hogy a levegőt kontinumnak tekintjük, a benne lévő részecskéket pedig egyenként követjük a már kiszámított levegősebesség és nyomás értékek alapján. A belélegzett levegő áramlási tere meghatározható a transzportegyenleteknek a diszkrét térfogatelemekben történő numerikus megoldásával. A légúti levegőáramok lehetnek laminárisak, tranziensek vagy turbulensek, annak függvényében, hogy milyen légzési paraméterekről és melyik légúti szegmensről van szó. A felsőlégutakban a viszonylag nagy sebességek és az összetett geometria miatt az áramlás szinte mindig turbulens [41, 42]. A bronchiólusokban (milliméternél kisebb átmérőjű hörgőcskék), a levegő nagyon lassú, ezért az áramlás lamináris, míg a centrális légutak első néhány generációjában nehéz fizikai munkának megfelelő légzésre szintén turbulens, ülő vagy fekvő helyzetnek megfelelő légzés mellett átmeneti vagy lamináris [43]. A felső légutakban rendszerint turbulens, a centrális légutakban lamináris áramlást modelleztem. Többféle turbulencia modell kipróbálása után arra a következtetésre jutottam, hogy a felső légutakban lejátszódó, viszonylag alacsony turbulencia-intenzitású áramlást az LRN $k-\omega$ modell [37] írja le. Az alkalmazott numerikus áramlástan modelleket szakirodalmi mérési és más modellszámítási eredmények-

kel validáltam [32-36]. Az áramlási számításokat minden fizikai tevékenységre (alvás, pihenés, könnyű fizikai munka, nehéz fizikai munka) jellemző térfogatáramra elvégeztem [22]. A kiszámított sebesség- és nyomásértékekkel jellemzett áramlási térben követhetők a belélegzett radionuklidok, amelyeket a makroszkopikus expozíciós paramétereknek megfelelően sorsoltam a légutak bejáratánál. Az 1. táblázat lakásra és uránbányára jellemző expozíciós adatokat tartalmaz a megfelelő forrás megjelölésével. Míg lakások esetében a világ több mint 2000 különböző helyén mért aktivitáskoncentráció-adatok átlagát használtam, addig a bányáknál a viszonylag jól dokumentált új-mexikói és cseh uránbányákat vettem alapul. A kitapadt és ki nem tapadt hányadokra vonatkozó

érték a lakások esetében egy átlagérték, míg bányára a [30] publikációból származtatott szám. A részecskék mérete a légköri aeroszlok számszerinti méreteloszlása két csúcának megfelelő érték volt. Mivel pontosabb lenne e két érték helyett a teljes részecskeméret-eloszlásra végezni a számításokat, a használt kódnak az ilyen irányú fejlesztése folyamatban van. A lokális kiülepedés kvantálására bevezettem a fokozott kiülepedési tényezőt (FKT), mint a lokális és az átlag kiülepedési sűrűség arányát. Ehhez a geometria teljes felületén végigpásztáztam egy felületelemmel. Mikrodozimetriai megfontolásból a felületelem nagysága megegyezett egy nagyjából 1000 hámsejtől álló klaszter területével.

1. táblázat A modellszámítások során használt expozíciós és légzési adatok.

	Paraméter	Érték	Forrás
Uránbánya	Légzés típusa	orrlégzés	[22]
	Térfogatáram	50 l/perc	[22]
	Légzési frekvencia	20 /perc	[22]
	Részecskeátmérő: - kitapadt	250 nm	[27]
	- ki nem tapadt	1 nm	[27]
	Ki nem tapadt hányad:	1%	[28]
	Izotóp aktivitás koncentráció arány (²¹⁸ Po/ ²¹⁴ Pb/ ²¹⁴ Bi)	0,6/0,29/0,2	[29]
	Potenciális alfa-energia koncentráció (Új Mexikó)	5,7 WL	[7]
Potenciális alfa-energia koncentráció (Csehország)	0,5 WL	[8]	
Lakás	Légzés típusa	orrlégzés	[22]
	Térfogatáram	18 l/perc	[22]
	Légzési frekvencia	12 /perc	[22]
	Részecskeátmérő: - kitapadt	200 nm	[30]
	- ki nem tapadt	1,2 nm	[31]
	Ki nem tapadt hányad	6%	[30]
	Izotóp aktivitás koncentráció arány (²¹⁸ Po/ ²¹⁴ Pb/ ²¹⁴ Bi)	0,58/0,44/0,29	[1]
	Radon aktivitás koncentráció	30 Bq/m ³	[1]



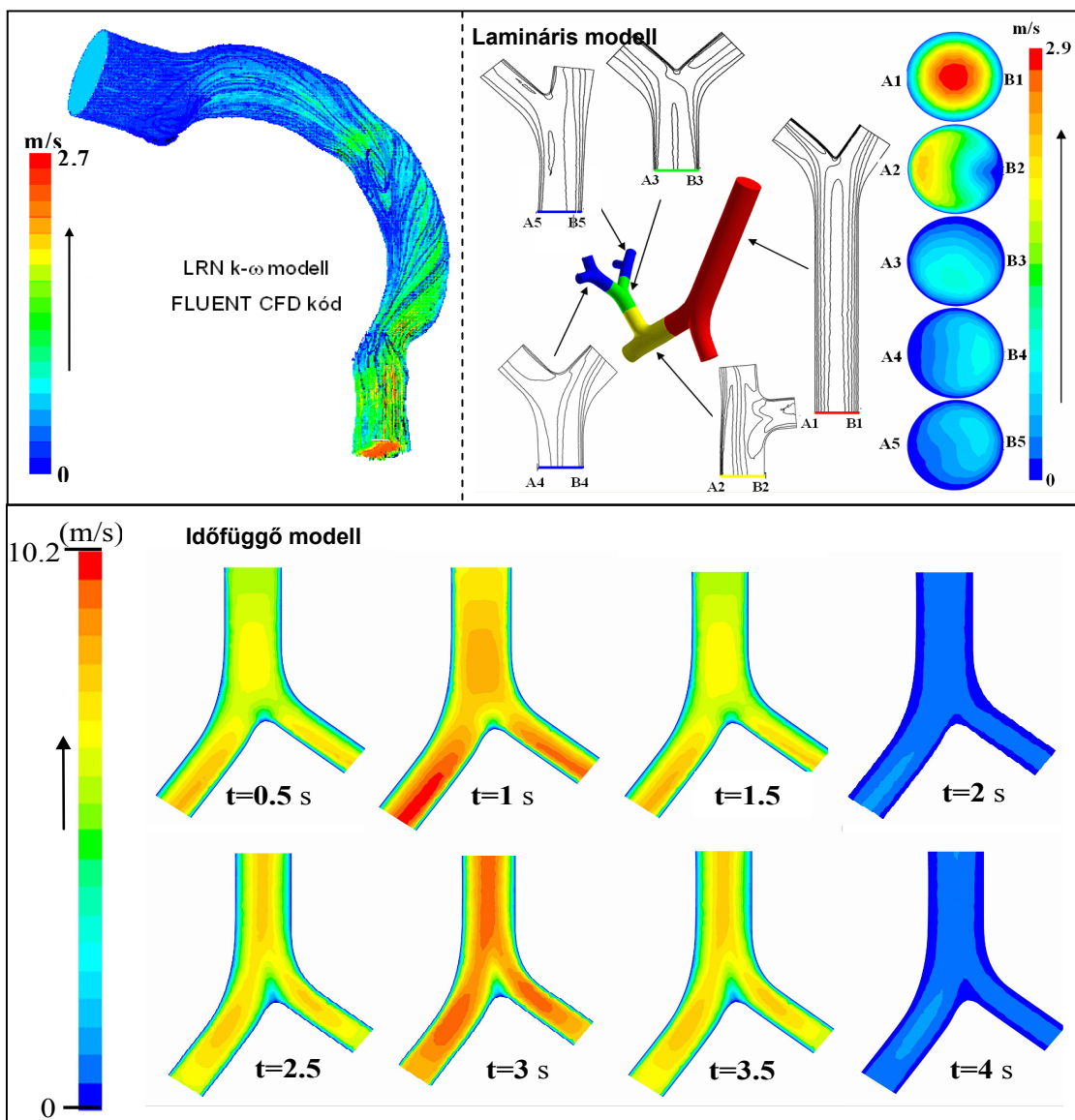
3. ábra: A bronchiális légutak tüdőhám-szerkezetének számítógépes modellje.

Eredmények, diszkusszió

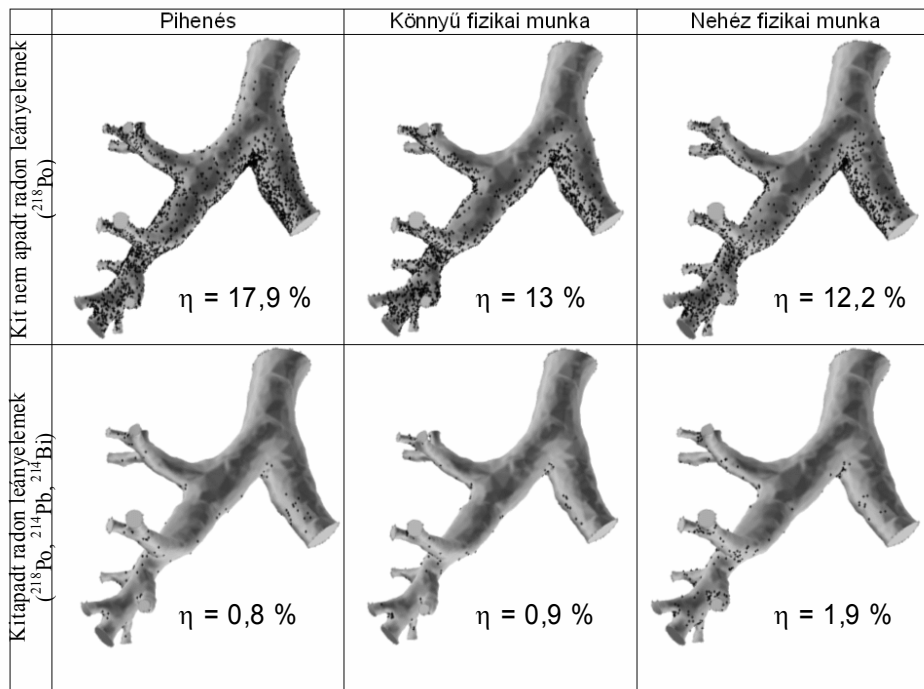
Szöveti adatokra támaszkodva [23] rekonstruáltam a bronchiális epitélium sejtmagszerkezetét (lásd 3. ábra), majd a lokális kiülepedési képek ismeretében alfa-nyomokat modelleztem. Az alfa-nyomok és a hámsejtmagok metszeteiből Monte Carlo-módszerrel alfa-találási valószínűség- és sejtmagdózis-eloszlásokat számítottam. Ezeket a rákkeletkezés inicializáció-promóció (IP) modelljébe táplálva rákkeletkezési kockázatot számítottam különböző terhelésekre.

Az előző fejezetben leírt eljárásokat alkalmazva felső és centrális légúti levegőáramlást modelleztem. A légzés során kialakuló áramlási tereket a 4. ábra szemlélteti. Az ábra felső két panelje 18 l/perc térfogatáram (ülő helyzetnek megfelelő légzés) esetén kialakuló sebességmezőket mutatja. A bal oldali panel egy száj-garat-gege geometriában szemlélteti a sebesség szerint színezett áramvonalakat, míg

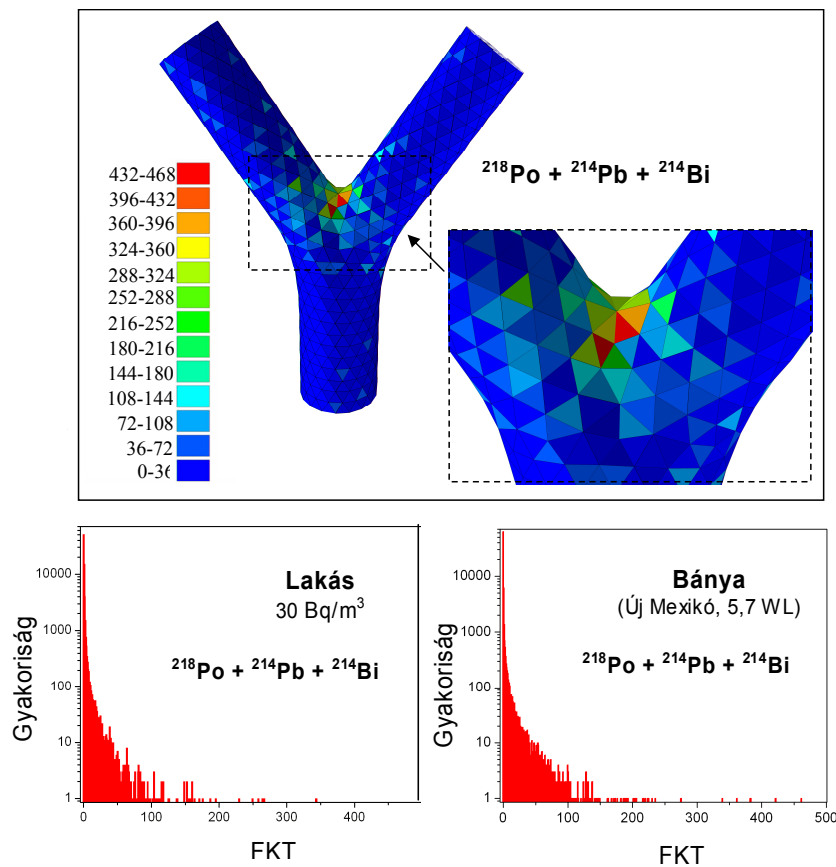
a jobb oldali panelen sebesség szintvonalakat láthatunk egy ötgenerációs centrális légúti szegmens elágazásainak fősíkjaiban. Ugyanitt láthatjuk a bifurkációk bemeneti sebességprofiljait is. Látható, hogy a bonyolult légúti geometria és a turbulencia (felső légút) miatt a kialakuló áramlási terek igen komplexek. Ezért bizonyos jelenségek csak időfüggő modellekkel foghatók meg. Az alsó panelen könnyű fizikai munkának megfelelő légzési viszonyok mellett egy aszimmetrikus centrális légúti elágazásban egy légzési ciklus során kialakuló sebességterek láthatók az elágazás fősíkjaiban. Az időfüggő számítások azért is fontosak, mert megadják a kiülepedés és ezáltal a dozimetria dinamikáját, továbbá a stacioner számításoknál pontosabban írják le az áramlási teret és a belélegzett radio-aeroszolk kiülepedését.



4. ábra: Felső (bal oldal fent) és centrális (jobb oldal fent) légutakban kialakuló stacionárius és időfüggő (lent) levősebesség-mezők.



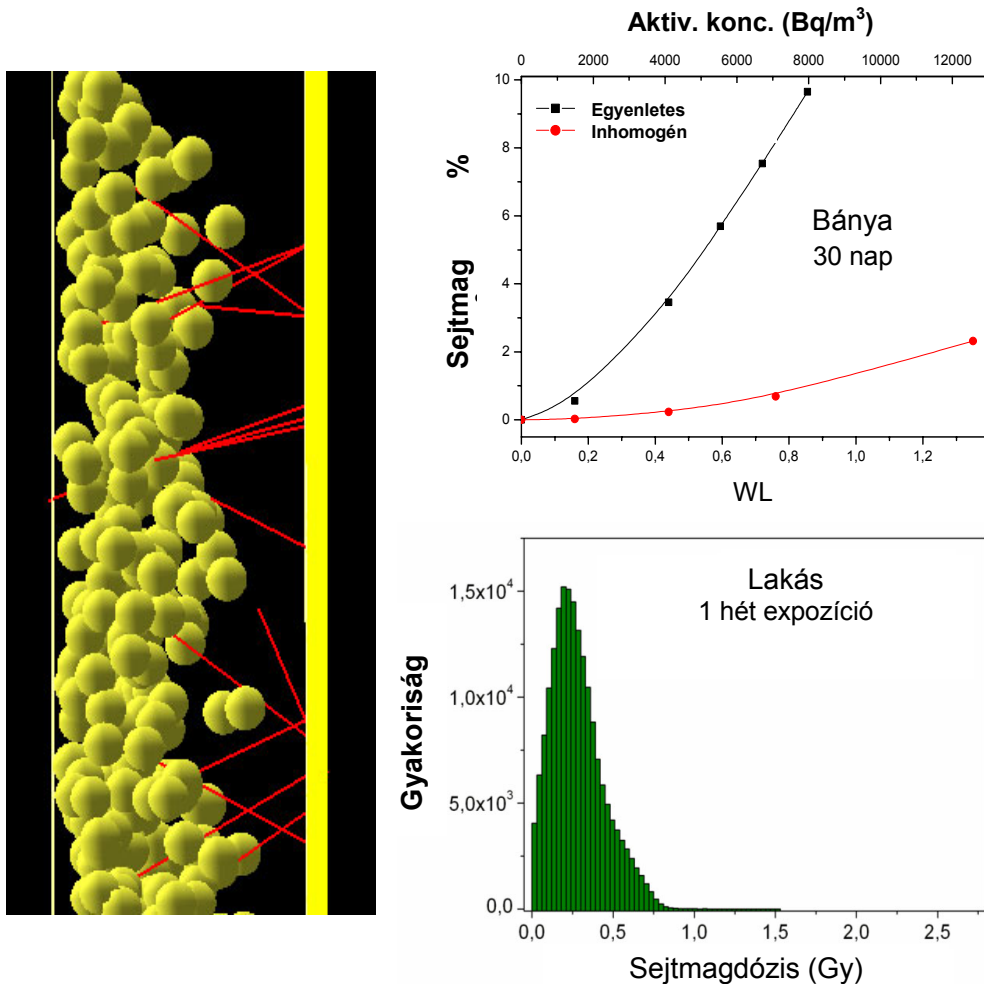
5. ábra: Radonszármazékok kitapadt és ki nem tapadt hányadának tracheobronchiális kiülepedése különböző légzési viszonyokra. η - kiülepedési határfok.



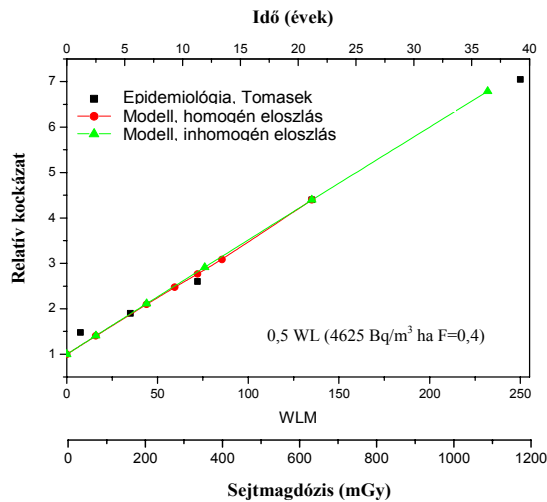
6. ábra: Fokozott kiülepedési tényezők eloszlása. Az ábra felső részén az FKT értékek eloszlástérképe látható egy 4.-5. generációs centrális légúti elágazáson, míg lent a teljes FKT spektrum lakásra és bányára (Új Mexikó).

A radon leányelemei kitapadt és ki nem tapadt hányadának centrális légúti kiülepedését az 5. ábra szemlélteti. Az ábrán látható, lakásnak megfelelő expozíciós körülményekre jellemző kiülepedési képek pihenésnek, könnyű fizikai munkának és nehéz fizikai munkának megfelelő légzési körülményekre vonatkoznak. Az ábrán 100000 légsőbe jutó részecskének a légutak falába csapódó hányada látható. Az ütközés teljesen rugalmatlannak tekinthető, mivel a centrális légutak falát egy viszkózus nyákréteg borítja, amibe a részecskék beleragadnak. Látható, hogy a radonszármazékok kiülepedése minden esetben inhomogén eloszlású, az inhomogenitás mértéke viszont kisebb a ki nem tapadt hányad esetében. Ez azért van így, mert míg a nagyobb részecskék fő kiülepedési mechanizmusa az inerciális impakció, addig a nanorészecskék kiülepedéséért felelős Brown-diffúzió jobban szétszórja a részecskéket [32-36]. A kiülepedés hatékonyságát a kiülepedési hatásfokok (η) kiszámításával számszerűsítettem, melyeket egy adott légúti szegmensben kiülepedett és az oda belépő részecskék számaránya ad meg. A kiülepedés inhomogenitásának mértékét jól mutatják a fokozott kiülepedési tényezők. Ezek

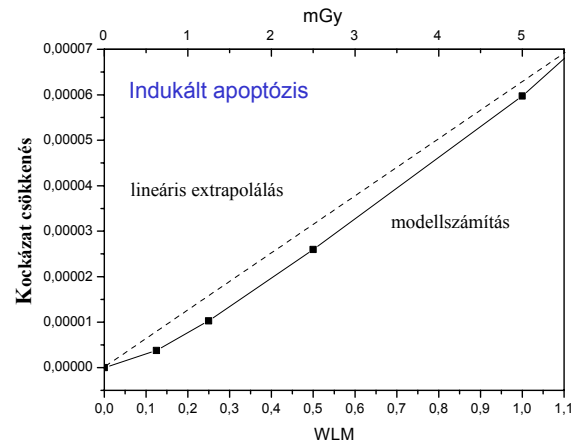
eloszlása lakásnak és uránbányának megfelelő viszonyokra a 6. ábrán látható. A felső panel tulajdonképpen a centrális légutak egyik 4.-5. generációs elágazására vonatkozó terheltségi térkép. Látható, hogy az elágazás csúcsában egységnyi felületre az átlagosnál két nagyságrenddel több radioaktív részecske jut. Ez egybecseng azon hisztológiai adatokkal, amelyek szerint a sugárzás okozta tumorok szinte mindig a légúti elágazások csúcsából nőttek ki [24, 25]. Az ábra alsó részén az is látható, hogy uránbánya esetében a részecske-kiülepedés inhomogénebb, mint lakásra. A lakásra megadott koncentráció értéket R_n EEC-ben (ekvivalens egyensúlyi koncentráció) kell érteni, míg bányában a BEIR VI publikációban [7] is szisztematikusan használt WL (munkaszint) szerepel. A WL a potenciális alfa-energia koncentrációegysége (azaz az egységnyi levegőtér fogatban lévő összes atom, továbbá a leányelemek teljes elbomlásakor kibocsátott alfa-részecskék összenergiája) a radon rövid felezési idejű bomlástermékeinek jelenléte esetén, amely egyenlő 1 liter levegőben kibocsátott, $1,3 \cdot 10^5$ MeV összes alfa-energiával (SI egységben $1 \text{ WL} = 2,1 \cdot 10^{-5} \text{ J m}^{-3}$).



7. ábra: Bal oldal: alfa-nyomok és hámsejtmagok kölcsönhatásának szemléltetése; jobb oldal fent: többszörös találatok gyakorisága 30 nap alatt a terhelés függvényében bányára; jobb oldal lent: sejtmag dózis-eloszlások lakásra jellemző sugárterhelés esetén.



8. ábra: Relatív rákkeletkezési kockázat a terhelés függvényében. A terhelés a Cseh Uránbánya sugárexpozíciós szintjének felel meg.



9. ábra: Az indukált apoptózis kockázatsökkentő hatása a Cseh Uránbányára jellemző expozícióra.

A kiüledett radon-leányelemek idővel elbomlanak és a kibocsátott alfa-részecskék a szövetbe hatolnak (lásd 7. ábra, baloldal). Az alfa-részecskék egyenes pályáját alfa-nyomoknak nevezzük. Számításaim során két típusú alfa-nyomot különböztettem meg: a bomlás után rögtön a szövetbe hatoló nyomokat és a légutak belsejét átszelő, majd a szövetbe jutó alfa-nyomokat. A nyom hossza az alfa-részecske kezdeti energiájától függ (^{218}Po bomlásakor 6 MeV, a ^{214}Po bomlásakor 7,69 MeV). Megjegyzendő, hogy mivel a ^{222}Rn és leányelemeinek légúti terhelése jóval nagyobb a ^{220}Rn és bomlástermékei által okozottnál, a modellezés során csak az előbbi izotópokkal számoltam, továbbá, az aeroszol-részecskék anyagában bekövetkező energiavesztéset elhanyagoltam. A szövetben és levegőben leadott energiát a [44] szakirodalomból származtattam. Egy adott sejtmagot ért találatok számát az azt metsző alfa-nyomok száma adja, míg a sejtmagdózist ezen alfa-nyomok sejtmagon belüli húrhosszainak összegéből számíthatjuk ki. A többszörös találatok kulcsszerepet játszhatnak a biológiai hatás szempontjából. A 7. ábra jobb felső részében a többszörös találatok valószínűségét láthatjuk a jelenlegi modell alapján, illetve homogén felületi aktivitást feltételezve (ahogyan a mai modellek számolnak). A valószínűség értékek 30 napos expozícióra vannak kiszámítva, mivel a szakirodalom szerint [7, 26] ennyi egy hámsejt életciklusa. Látható, hogy a többszörös találatot kapott sejtmagok száma lényegesen megnő, ha realiztikus aktivitás-eloszlásokból indulunk ki. Ha a sejtmagok által kapott dózist nézzük (7. ábra, jobb alsó panel), azt láthatjuk, hogy viszonylag kis számú sejtmag az átlagosnál sokkal nagyobb dózist kap. Ezen sejtek, sejtcsoportok esetében a kis dózis probléma valójában nagy dózis problémává válik.

A számított sejtdózis értékek input adatként szolgálnak a rákkeletkezés inicializáció-promóció (IP) modellje számára [40]. Az IP modell úgy tekinti, hogy az alfa-találatot kapott sejteknek két fontos fázison kell átmenniük, mielőtt rákosok lennének. Az első lépés az inicializáció, ami ebben a

modellben nem más, mint a sejtranszformáció, a második lépés pedig a promóció. A modell a dózison kívül több paramétert is tartalmaz, amelyeket biológiai kísérletekből veszünk. A saját mikrodozimetriai modell eredményeit felhasználva az IP modellel számított rákkockázatot a 8. ábra mutatja. Látható, hogy a modell jól adja vissza az epidemiológia által meghatározott lineáris görbét. Az ábrán szereplő epidemiológiai adatok és a munkaszint a cseh uránbányára vonatkoznak [8]. Az ábra alsó vízszintes tengelyén WLM, azaz munkaszint-hónap szerepel, ami a radon rövid felezésű bomlástermékeitől származó sugárterhelés egysége - 1 munkaszintű koncentrációtól származó 170 órán át tartó expozíció: $1 \text{ WLM} = 170 \text{ Wlh}$ (Egy munkaszint-hónap egyenlő $3,54 \text{ mJ h m}^{-3}$ -rel). Ha az időt 30 napra, azaz a hámsejtek átlagos élettartamára rögzítjük, és emeljük a dózist, akkor nő a WLM, ami olyan mintha rögzített munkaszint mellett növelnénk az expozíciós időt. A felső vízszintes tengelyen a megfelelő időskála van feltüntetve. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a modell nem veszi figyelembe a nem célzott (non targeted) effektusokat, amelyek jellegzetesen a kis dózisok tartományában érvényesülnek, és amelyek feltárása az utóbbi évek egyik legnagyobb sugárbiológiai eredményének tekinthető. Ezek az effektusok valamilyen módon mind kapcsolatosak azzal, hogy az egyes sejtek egymás közt kommunikálnak. Ilyen hatások például a bystander effektus, adaptív válasz, genom instabilitás, indukált apoptózis és mások. A cikkben leírt saját modell alkalmas arra, hogy amennyiben elegendő biológiai evidencia áll majd rendelkezésre ezen effektusokról, figyelembe vegye azokat is. A modell ilyen irányú továbbfejlesztése elkezdődött, és a jövő tervei között szerepel az összes ismert nem célzott effektus modellbe történő iktatása. A 9. ábrán a modellbe már beépített első ilyen effektusra, az indukált apoptózisra vonatkozó eredményeket foglaltam össze. Az apoptózis azt jelenti, hogy az egészséges sejtek a közelükben lévő károsodott sejteket elpusztítják. Sugárzás hatására e folyamat intenzívebbé válik, vagyis indukált apoptózisról beszélünk.

Amint az a 9. ábrán is látható, az indukált apoptózis csökkenti a rákkockázatot. Azonban más hatások (pl. negatív bystander hatás) növelhetik is azt, és a dózis-hatás görbét ezen hatások eredője adja majd, mivel ezek rátevődnek a 8. ábrán bemutatott direkt hatásra. Ma még nem mondható meg pontosan, hogy összesen hány nem célzott hatás lehet, minthogy az sem, hogy ezek relatív súlya mekkora. Ezek eldöntéséhez további célzott biológiai kísérletekre van szükség. Szükség van továbbá a modellek és a kísérletek jobb összehangolására, valamint az orvostudomány, fizika, biológia, kémia és más területen tevékenykedő szakemberek hatékonyabb együttműködésére is.

Köszönetnyilvánítás

Jelen cikk a *Fermi fiatal kutatói díjas* pályázatomban alapján íródott. Ennek megfelelően főként saját eredményeket tartalmaz. Ennek ellenére úgy gondolom, hogy a bemutatott munka és az eredmények nem valósulhattak volna meg Dr. Balásházy Imre és Dr. Szóke István hathatós közreműködése nélkül, akiknek ezúttal is köszönetet mondok. Ezen kívül köszönettel tartozom Madas Balázs Gergelynek, akivel számos hasznos szakmai beszélgetést folytattam a cikk témájában.

Irodalomjegyzék

- [1] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 2000 Sources and Effects of Ionizing Radiation, Effects Vol. 2 (New York: United Nations Publications).
- [2] D.E. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron, M. Soda, M. Tokunaga, S. Ochicubo, S. Sugimoto, T. Ikeda, M. Terasaki, S. Izumi and D.L. Preston: Cancer incidence in atomic bomb survivors, part II: solid tumors, 1958-1987 *Radiat. Res.* 137, 17-67 (1994).
- [3] D.L. Preston, S. Kusumi, M. Tomonaga, S. Izumi, E. Ron, A. Kuramoto, N. Kamada, H. Dohy, T. Matsui, H. Nonaka, D.H. Thompson, M. Soda and K. Mabuchi: Cancer incidence in atomic bomb survivors, part III: leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987 *Radiat. Res.* 137, 68-97 (1994).
- [4] D.L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka, S. Funamoto, N. Nishi: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat. Res.* 168, 1-64 (2007).
- [5] D.A. Pierce, Y. Shimizu, D.L. Preston, M. Vaeth and K. Mabuchi: Studies of the mortality of atomic bomb survivors Report 12, Part 1 *Canc. Rad. Res.* 146, 1-27 (1996).
- [6] D.A. Pierce and D.L. Preston: Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 154, 178-186 (2000).
- [7] Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) 1999 Health effects of exposure to radon: BEIR VI (Washington, D.C.: National Academy Press).
- [8] L. Tomasek, A. Rogel, M. Tirmarche, N. Mitton and D. Laurier: Lung cancer in French and Czech uranium miners: radon-associated risks at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat. Res.* 169, 125-137 (2008).
- [9] J.H. Lubin, J.D. Boice, C. Edling, R.W. Hornung, G. Howe, E. Kunz, R.A. Kusiak, H.I. Morrison, E.P. Radford, J.M. Samet, M. Tirmarche, A. Woodward and S.X. Yao: Radon-exposed underground miners and inverse dose-rate (protraction enhancement) effects. *Health Phys.* 69, 494-500 (1995).
- [10] K.B. Mulloy, D.S. James, K. Mohs and M. Kornfeld: Lung cancer in a nonsmoking underground uranium miner. *Environ. Health Perspect.* 109, 305-309 (2001).
- [11] M.C. Alavanja, R.C. Brownson, J.H. Lubin, E. Berger, J. Chang and J.D. Boice: Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women *J. Natl. Cancer Inst.* 86, 1829-1837 (1994).
- [12] L. Kreienbrock, M. Kreuzer, M. Gerken, G. Dingerkus, J. Wellmann, G. Keller and H.E. Wichmann: Case-control study on lung cancer and residential radon in western Germany *Am. J. Epidemiol.* 153, 42-52 (2001).
- [13] S. Darby, D. Hill, A. Auvinen, J.M. Barros-Dios, H. Baysson, F. Bochocchio, H. Deo, R. Falk, F. Foastiere, M. Hakama, I. Hied, L. Kreienbrock, M. Kreuzer, F. Lagarde, I. Maekelaenen, C. Muirhead, W. Oberaigner, G. Pershagen, A. Ruano-Ravina, E. Ruosteenoja, A. Schaffnerath Rosario, M. Tirmarche, L. Tomasek, E. Whitley, H.E. Wichmann and R. Doll: Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 330, 223-226 (2005).
- [14] D. Krewski, J.H. Lubin, J.M. Zielinski, M. Alavanja, V.S. Catalan, R.W. Field, J.B. Klotz, E.G. Letourneau, C.F. Lynch and H.B. Wilcox: Residential radon and risk of lung cancer. A combined analysis of 7 North-American case-control studies. *Epidemiology* 16, 137-145 (2005).
- [15] H.E. Wichmann, A. Rosario Schaffnerath, I.M. Heid, M. Kreuzer, J. Heinrich and L. Kreienbrock: Increased lung cancer risk due to residential radon in a pooled and extended analysis of studies in Germany. *Health Phys.* 88, 71-79 (2005).
- [16] K.H. Chadwick and H.P. Leenhouts: What can we say about the dose-effect relationship at very low doses? *J. Radiol. Prot.* 22, 155-158 (2002).
- [17] D. Martin and W. Jacobi: Diffusion deposition of small-sized particles in the bronchial tree. *Health Phys.* 23, 23-29 (1972).
- [18] A.A. Kinsara, S.K. Loyalka, R.V. Tompson, W.H. Miller and R.F. Holub: Deposition patterns of molecular phase radon progeny ²¹⁸Po in Lung Bifurcations *Health Phys.* 68, 371-81 (1995).
- [19] C.S. Kim and D.M. Fisher: Deposition characteristics of aerosol particles in sequentially bifurcating airway models. *Aerosol Sci. Technol.* 31, 198-220 (1995).

- [20] I. Balásházy and W. Hofmann: Particle deposition in airway bifurcations I. Inspiratory flow. *J. Aerosol Sci.* 24, 745-772 (1993a).
- [21] I. Balásházy and W. Hofmann: Particle deposition in airway bifurcations II. Expiratory flow, *J. Aerosol Sci.* 24, 773-786 (1993b).
- [22] International Commission on Radiological Protection (ICRP) 1994 ICRP66 Human respiratory tract model for radiological protection *Ann. ICRP* 24.
- [23] R.R. Mercer, M.L. Russel and D.J. Crapo: Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. *Health Phys.* 61, 117-130 (1991).
- [24] R.B. Schlesinger and M. Lippmann: Selective particle deposition and bronchogenic carcinoma. *Environ. Res.* 15, 424-431 (1978).
- [25] A. Churg and S. Vedal: Carinal and tubular airway particle concentration in the large airways of non-smokers in the general population: evidence for high particle concentration at airway carinas. *Occup. Environ. Med.* 53, 553-558 (1996).
- [26] I.Y.R. Adamson: Cellular kinetics of the lung In: *Toxicology of inhaled materials*, Berlin: Springer, 289-317 (1985).
- [27] J.A. Cooper, P.O. Jackson, J.C. Langford, M.R. Petersen and B.O. Stuart: Characteristics of attached radon-222 daughters under both laboratory and field conditions with particular emphasis upon underground mine environments. Report to the U.S. Bureau of Mines under contract H0220029, Richland (1973).
- [28] Nuclear Regulatory Commission (NRC) 1991 Comparative dosimetry of radon in homes and mines, National Academy Press, Washington, D.C.
- [29] J.M. Samet, D.R. Pathak, M.V. Morgan, M.C. Marbury, C.R. Key and A.A. Valdivia: Radon progeny exposure and lung cancer risk in New Mexico U miners: a case-control study *Health Phys.* 56, 415-421 (1989).
- [30] T. Haninger: Size distributions of radon progeny and their influence on lung dose. *Radon and Thoron in the Human Environment, Proceedings of the 7th Tohwa University International Symposium*, Editors: Katase A. and Shima M., Publisher: World Scientific Singapore, New Jersey, London, Hong Kong (1997).
- [31] A. Reineking, K.H. Becker, J. Porstendörfer: Measurements of activity size distributions of the short-lived radon daughters in the indoor and outdoor environment. *Rad. Prot. Dosim.* 24, 245-250 (1988).
- [32] Á. Farkas, I. Balásházy and K. Szócs: Characterization of regional and local deposition of inhaled aerosol drugs in the respiratory system by computational fluid and particle dynamics methods. *J. Aerosol Med.* 19, 329-343 (2006).
- [33] Á. Farkas and I. Balásházy: Quantification of particle deposition in asymmetrical tracheobronchial model geometry. *Comp. Biol. Med.* 38, 508-518 (2008).
- [34] Á. Farkas, W. Hofmann, I. Balásházy and I. Szőke: CFD as a tool in risk assessment of inhaled radon progenies. *Radiat. Prot. Dosim.* 122, 537-539 (2006).
- [35] Á. Farkas and I. Balásházy: Simulation of the effect of local obstructions and blockage on airflow and aerosol deposition in central human airways. *J. Aerosol Sci.* 38, 865-884 (2007).
- [36] Á. Farkas: Radio-aeroszolok légúti lokális kiülepedésének vizsgálata numerikus áramlástanai módszerekkel. PhD dolgozat (2006).
- [37] FLUENT User's Guide, Fluent Inc: Lebanon (2001).
- [38] S.M. Samuel: Practical Unigraphics NX Modelling for Engineers, Design Visionaire: San Jose (2003).
- [39] 3D-DOCTOR User's Manual <http://www.ablesw.com/3d-doctor/manual.pdf> (2001).
- [40] L.A. Truta-Popa, W. Hofmann, H. Fakir and C. Cosma: Biology based lung cancer model for chronic low radon exposures. *AIP Conf. Proc.* 1034, 78-85 (2008).
- [41] E. Dekker: Transition between laminar and turbulent flow in human trachea. *J. Appl. Physiol.* 16, 1060-1064 (1961).
- [42] I.M. Katz and T.B. Martonen: A numerical study of particle motion within human larynx and trachea *J. Aerosol Sci.* 30, 173-183 (1999).
- [43] W.H. Finlay, K.W. Stapleton and J. Yokota: On the use of computational fluid dynamics for simulating flow and particle deposition in the human respiratory tract *J. Aerosol Med.* 9, 329-341 (1996).
- [44] International Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU): Stopping powers and ranges for protons and alpha particles. ICRU Report 49, International Commission of Radiation Units and Measurements, Maryland, (1993).