



## Az ionizáló sugárzás biológiai hatásainak szövetszintű modellezése

Madas Balázs Gergely  
doktori értekezése

Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Fizika Doktori Iskola

megbízott vezető: prof. Csikor Ferenc, egyetemi tanár, az MTA doktora

Statisztikus Fizika, Biológiai Fizika és Kvantumrendszerek Fizikája  
Doktori Program

vezető: prof. Kürti Jenő, egyetemi tanár, az MTA doktora

témavezető: dr. Balásházy Imre  
tudományos tanácsadó, az MTA doktora

Magyar Tudományos Akadémia Energiatudományi Kutatóközpont

2012

*Nem látod-é a boldat?  
fél arca int, mosolyg csak,  
pedig kerek, egész.  
Van sok, mit itt az ember  
nem lát jól földi szemmel,  
és oktalan nevetni kész.*

*Mint gyenge, földi férgek,  
kik bűn útjára tértek,  
mi nem sokat tudunk.  
Sok csalfa képet űzünk,  
sok furfangot kifőzünk,  
s a céltől csak messzebb jutunk.*

Claudius Mátyás „Fölkelt immár a  
szép hold” kezdetű énekéből

# Tartalomjegyzék

1. Általános bevezető.....	1
1.1. A sugárvédelem egy központi kérdése.....	1
1.2. A sugárepidemiológiai vizsgálatok és azok korlátai.....	2
1.2.1. A Japánban robbantott atombombák túlélői között végzett vizsgálatok és néhány azokból levont következtetés.....	2
1.2.2. A radonhoz kapcsolódó sugárepidemiológiai vizsgálatok néhány tanulsága.....	3
1.2.3. Az inverz dózisteljesítmény-hatás.....	4
1.2.4. Egy epidemiológiai elemzésekben gyakran használt kockázati modell és korlátai.....	5
1.3. Kísérleti lehetőségek a sugárzás által okozott rák kialakulásában részt vevő folyamatok megismerésére.....	7
1.3.1. In vivo környezetben végezhető kísérletek és megfigyelések.....	7
1.3.2. Példa in vitro környezetben végzett kísérletre.....	7
1.3.3. A kísérleti eredmények sugárvédelemben való alkalmazásának korlátai.....	8
1.4. A különböző vizsgálati módszerek lehetséges összekapcsolása numerikus modellekkel.....	9
1.5. Célkitűzések.....	10
2. Belélegzett radonleányelemek hatására kialakuló mutációk keletkezésének szövetszintű modellezése.....	12
2.1. Bevezető.....	12
2.2. Módszerek.....	14
2.2.1. A hörgők hámszövetének matematikai modellje.....	14
2.2.1.1. A rendelkezésre álló kísérleti adatok.....	14
2.2.1.2. A sejtek elhelyezése a matematikai modellben.....	15
2.2.1.3. A sejtmagok elhelyezkedése a matematikai modellben.....	18
2.2.2. A sejtdozimetriai modell.....	19
2.2.3. A mutációk kialakulását leíró modell.....	21
2.2.3.1. A DNS-ben keletkező kettős törések száma.....	22
2.2.3.2. A DNS-sérülések kijavítása.....	23
2.2.3.3. Az osztódásra képes sejtek sejtelethossza és a környező sejtek sejtpusztulási gyakorisága.....	23
2.2.3.4. A kialakuló mutációk számának becslése.....	25
2.3. Eredmények.....	29
2.3.1. A hámszövetmodell matematikai modelljének tulajdonságai.....	29
2.3.2. Sejtmag-találatszámok és sejtdózisok a kiüledés tekintetében forró területeken.....	33
2.3.3. Túlélő hányadok.....	39
2.3.4. Mutációk kialakulása az ionizáló sugárzás hatására.....	41
2.3.4.1. A sejtosztódási gyakoriság és a DNS sérülések jelentősége az ionizáló sugárzás által okozott mutációk kialakulásában.....	43
2.3.4.2. Lokális hyperplasia, mint a nagy dózisteljesítményű sugárhatásnak tartósan kitett szövet közvetlen reakciója.....	46
2.3.4.2.1. A lokális hyperplasia, mint az inverz dózisteljesítmény-hatás egy lehetséges magyarázata.....	47
2.3.4.2.2. A lokális hyperplasia hipotézisének néhány gyenge pontja.....	49
2.3.4.2.3. A lokális hyperplasia kialakulásával kapcsolatos hipotézis alátámasztási lehetőségei.....	50
2.3.4.3. A mutációk száma és a dózisteljesítmény közötti kapcsolat.....	51
2.3.4.4. A mutációk számának kísérleti adatokkal való összevetése.....	53
3. A sejszintű terhelések és azok biológiai hatását jellemző mennyiségek térbeli eloszlása a centrális légutakban belélegzett radonleányelemek esetén.....	55
3.1. Bevezető.....	55

3.2. Módszerek.....	55
3.2.1. A hámszövetmodell és a dozimetriai modell.....	55
3.2.2. Az alkalmazott biológiai modell.....	56
3.2.3. A kiülepedésselzés meghatározása és a számítások folyamata.....	58
3.3. Eredmények.....	60
3.3.1. A sejtszintű sugárterhelés eloszlása.....	60
3.3.2. A túlélő hányadok eloszlása és a szövetrészek kockázathoz való hozzájárulása.....	64
3.3.3. A biológiai hatás sugárterheléstől való függése.....	67
4. Az egyenetlen szerven belüli terhelésselzés lehetséges következményei és a lineáris küszöb nélküli dózis-hatás összefüggés.....	69
4.1. Bevezető.....	69
4.2. Módszerek.....	70
4.2.1. A válaszadó egységek definiálása.....	70
4.2.2. A szövetegységekhez rendelt súlyfaktorok.....	71
4.2.3. Az effektív dózis és az egyenértékű dózis alternatív definíciója, illetve az alkalmazott mikroszkopikus válaszfüggvények.....	71
4.3. Eredmények.....	74
4.3.1. Első eset: a besugárzás kizárólag $\alpha$ -részecskékből származik.....	74
4.3.2. Második eset: a besugárzás $\alpha$ - és $\beta$ -részecskékből származik.....	76
5. Következtetések és összefoglalás.....	80
5.1. Dózis-hatás összefüggések és azok egymáshoz való viszonya.....	80
5.2. A térben egyenetlen terhelésselzés és annak következményei.....	81
Irodalomjegyzék.....	84
Köszönetnyilvánítás.....	92
Összefoglalás.....	94
Summary.....	95

# 1. Általános bevezető

## 1.1. A sugárvédelem egy központi kérdése

Az ionizáló sugárzás felfedezésével szinte egyidős az a kérdés, hogy hogyan hat ez a fajta sugárzás az élő rendszerekre, különös tekintettel az emberi szervezetre. Az elmúlt több mint száz évben az ionizáló sugárzás szélesedő alkalmazási köre és biológiai, illetve egészségre gyakorolt hatásának megismerése kölcsönösen támogatták egymást, miközben előbbi szükségesség, utóbbi pedig lehetővé tette a tudományos alapokon nyugvó sugárvédelmi szabályozást. Ennek jelenlegi rendszerében az egészségre gyakorolt hatásokat két csoportba sorolják.

Az egyik csoportba tartoznak a különböző sugárbetegségek, amelyek csak egy bizonyos küszöbdózis felett jelentkeznek, súlyosságuk pedig e küszöb felett dóziszfüggő. Ezeket a hatásokat a sugárvédelem determinisztikus hatásoknak nevezi, mivel a küszöbdózis felett szükségszerűen megjelennek. A szabályozás úgy tekint e hatásokra, mint amelyeket mindenképpen el kell kerülni, emiatt alkalmazza a dóziskorlátozás elvét.

A másik csoportba, a sztochasztikus hatások közé tartoznak a daganatos megbetegedések, illetve a öröklésre gyakorolt hatások. Ezekre az jellemző, hogy nem a súlyosságuk, hanem bekövetkezésük valószínűsége függ a dózistól. A jelenlegi sugárvédelmi szabályozást jelentős részben az a feltevés határozza meg, hogy a valószínűség egyenesen arányos a dózissal (LNT hipotézis<sup>1</sup>). Ez azt jelenti, hogy a sugárvédelem az ionizáló sugárzást minden mértékben károsnak tekinti abban az értelemben, hogy növeli egy káros hatás bekövetkezésének valószínűségét. Ebből fakad az az elv, hogy az emberi tevékenységből származó sugárterhelést a lehető legalacsonyabb, ésszerűen elérhető szinten kell tartani (ALARA-elv<sup>2</sup> vagy optimális elve), illetve hogy a sugárterheléssel járó eljárásoknak nagyobb haszonnal kell járniuk, mint a sugárterhelésnek betudható kár (indokoltság elve).

Ez utóbbi elv már rámutat arra, hogy az első mondatban megfogalmazott „Hogyan hat?” kérdés nem csupán a hatások jellegére vonatkozik, hanem azok mértékére is. Másként fogalmazva a sugárvédelem számára alapvető kérdés, hogy a különböző egészséget érintő következmények mértéke vagy éppen bekövetkezésük valószínűsége hogyan függ a besugárzás mértékétől.

---

<sup>1</sup> Az LNT rövidítés a Linear No-Threshold kifejezésből származik.

<sup>2</sup> Az ALARA betűszó az angol „as low as reasonably achievable” kifejezésből származik.

## **1.2. A sugárepidemiológiai vizsgálatok és azok korlátai**

Ilyen jellegű információt a sugárvédelemhez kapcsolódó tudományterületek közül elsősorban a sugárepidemiológia nyújthat. Ezekben a vizsgálatokban azonban nem különböztethető ki a vizsgált csoportokat érő egyéb környezeti tényezők. Ezek hatásának becslése és megfelelő kezelése gyakran nem egyszerű feladat, noha ezek sikerétől is függ a sugárzás sztochasztikus hatására vonatkozó dózis–hatás összefüggés becslésének pontossága.

Nyilvánvaló, hogy ha kicsi az egyéb tényezők szerepének jelentősége, akkor jobban becsülhető az ionizáló sugárzás hatásának mértéke. Ebből adódik, hogy nagy sugárdózisok esetén pontosabb eredményeket kapunk. Fontos kérdés az is, hogy mekkora a korreláció a sugárterhelés nagysága és az egyéb tényezők mértéke között, hiszen a korreláció növekedésével egyre kevésbé lehet elválasztani egymástól a két tényező hatását. Ezekon kívül a becsült dózis–hatás görbe pontossága jelentősen függ attól is, hogy a csoport tagjainak sugárterhelését mennyire pontosan határozzuk meg, illetve hogy a vizsgált csoportban hány esetben figyelhető meg az adott sztochasztikus hatás, ami arányos a csoport nagyságával.

### **1.2.1. A Japánban robbantott atombombák túlélői között végzett vizsgálatok és néhány azokból levont következtetés**

E szempontok miatt az egyik legjelentősebb csoportot azok az emberek alkotják, akik Hirosimában és Nagaszakiban túlélték az atombomba felrobbanását. Az 1950. és 2000. közötti időszakra vonatkozóan 86 611 személyt vizsgáltak. Közülük 47 685-en haltak meg: 296-an leukémiában, amiből az elemzések alapján 93,0 köthető az ionizáló sugárzáshoz, 10 127-en pedig rosszindulatú daganat következtében, amiből 479 tekinthető a sugárterhelés következményének (Preston et al., 2004). Sugárepidemiológiai szempontból a mérete mellett azért is fontos ez a csoport, mert Japánban már a II. világháborút megelőzően pontosan bejegyezték a halálokat az anyakönyvi kivonatokba, ami a mortalitási gyakoriság pontos meghatározását teszi lehetővé. Emellett a születéskor várható élettartam Japánban a legmagasabb a világon, azaz hosszú a megfigyelési idő, ami azért lényeges, mert a daganatok kialakulása akár évtizedekig is eltarthat. Dozimetriai szempontból fontos, hogy a robbanást túlnyomó részben  $\gamma$ - és neutronsugárzás kísérte, így a túlélők robbanástól való távolsága alapján is viszonylag pontos becslést lehetett adni az általuk elszenvedett dózisra. Retrospektív dozimetriai módszerekkel az adatot tovább lehetett pontosítani. Emellett az is lényeges, hogy a besugárzás egyéb környezeti tényezőkkel való korrelációja kicsi. Ez például azt jelenti, hogy az elszenvedett sugárterhelés nem függött attól, hogy az illető dohányzó volt-e, illetve egészségesen táplálkozott-e. Mindezek után nem meglepő, hogy e tragikus esemény hosszú távú követ-

kezményeinek vizsgálatán alapul a sugárvédelmi szabályozást jelentős részben meghatározó, sztochasztikus hatásokra vonatkozó dózis-hatás összefüggés.

Ugyanakkor látnunk kell azt is, hogy miután a besugárzás döntően  $\gamma$ - és neutronsugárzásból származott, az adatok semmit nem mondanak arra vonatkozóan, hogy  $\alpha$ - és  $\beta$ -sugárzás esetén hogyan függ a hatás a dózistól. Szemben a  $\beta$ -sugárzással az  $\alpha$ -sugárzás nagy LET-értékű<sup>3</sup>, azaz az  $\alpha$ -részecskék sokkal kisebb térfogatban adják át ugyanazt az energiát, mint a  $\beta$ -részecskék. Emiatt e sugárfajta hatására vonatkozóan még kevésbé lehet becslést adni az atombombák túlélőinek felmérése alapján.

### *1.2.2. A radonhoz kapcsolódó sugárepidemiológiai vizsgálatok néhány tanulsága*

A sugárvédelmi jelentősége viszont igen nagy az  $\alpha$ -sugárzó izotópoknak, hiszen a lakosság természetes sugárterhelésének legnagyobb részét a radon  $\alpha$ -bomló leányelemei adják. Ráadásul a radon a dohányzás után a második legfontosabb tüdőrák okozó tényező (US EPA, 2003), amely az e betegségek 3–14 %-áért felelős (WHO, 2009).

Miután az  $\alpha$ -részecskék hatótávolsága kicsi, a szervezetünkön kívül bekövetkező bomlások többnyire nem okoznak sugárterhelést. Ha viszont az  $\alpha$ -bomló izotópok a szervezetünkbe jutnak, akkor lokálisan igen jelentős dóziseket eredményezhetnek. Sok  $\alpha$ -bomló izotóp biológiai és fizikai felezési ideje egyaránt hosszú, ami azt vonja maga után, hogy a besugárzás sokáig tart. Mindezek azt jelentik, hogy az ionizációsűrűség mellett többnyire a sugárterhelés térbeli és időbeli eloszlása is jelentősen különbözik  $\alpha$ -besugárzás, illetve  $\gamma$ - és neutronbesugárzás esetén. A fentiek miatt is szükséges az  $\alpha$ -sugárzó izotópok egészségre gyakorolt hatásának vizsgálata.

A legtöbb sugárepidemiológiai vizsgálat, amelyben  $\alpha$ -bomló izotópok hatását tanulmányozták, a radonhoz köthető. Miután ez az izotóp a talajból származik, és elsősorban a leányelemei okoznak sugárterhelést, magas aktivitáskoncentrációk ott mérhetőek, ahol a radon nagy felületen áramlik egy adott légtérbe, miközben onnan való kiáramlása, illetve leányelemeinek kiáramlása valami miatt akadályozott. Természetesen a beáramló radon mennyisége függ a talajban való keletkezési ütemétől is, amit az anyaelemek talajbeli koncentrációja határoz meg. Emiatt a legmagasabb aktivitáskoncentrációk többnyire bányákban mérhetőek, és ebből fakadóan sok sugárepidemiológiai vizsgálat tárgyát a bányászok körében, különösen is uránbányászok körében előforduló tüdőrák-gyakoriság adja.

---

<sup>3</sup> Az egységnyi úthosszon a közegnek átadott átlagos energiát lineáris energiaátadási tényezőnek nevezzük (LET – linear energy transfer), melynek egysége a keV/ $\mu$ m.

Az UNSCEAR egy jelentésében ismerteti több ilyen vizsgálat eredményét (2009), majd végkövetkeztetésként azt fogalmazza meg, hogy a radon koncentráció  $100 \text{ Bq/m}^3$ -rel való növekedése a háttérértékhez képest 12 %-kal növeli meg a tüdőrákesetek számát bányászok esetén. A lakosság esetében a háttérértékhez képest Európában 9,4 %-kal, Észak-Amerikában pedig 18 %-kal több eset adódik  $100 \text{ Bq/m}^3$ -enként. Fontos azonban megjegyezni, hogy ezekben a tanulmányokban a dózisbecslések jóval pontosabbak, mint az atombombák túlélői esetén, hiszen a radon-koncentrációk (és a leányelem-koncentrációk is) mind időben, mind térben jelentősen változnak, miközben a személyi radonozimetriához szükséges eszközök csak az elmúlt években jelentek meg (Gruber et al., 2010).

Ezekre a tanulmányokra is igaz, hogy minél kisebb a sugárterhelés, annál nehezebb megbecsülni a kockázatot. A fenti becslések is magukban foglalják azt a feltevést, hogy a dózis-hatás összefüggés lineáris, ami lehetővé teszi a nagyobb dózisoknál megfigyelhető görbe kisebb dózisokra való kiterjesztését. Ugyanakkor kétséges, hogy ennek az extrapolációnak az elvégzése jogos-e, különösen akkor, amikor nem ismerjük igazán azokat a mechanizmusokat, amelyek irányítják a rák kialakulását. Mielőtt ezt a kérdést részletesebben is áttekintném, az epidemiológiai vizsgálatok egy másik idevágó tanulságát ismertetem.

### 1.2.3. Az inverz dózisteljesítmény-hatás

Több epidemiológiai vizsgálat szerint egy bizonyos kumulált dózis felett a rákgyakoriság abban a populációban nagyobb, amely az adott kumulált dózissal hosszabb ideig, vagy másként fogalmazva kisebb dózisteljesítmény mellett van kitéve. Ezt a jelenséget inverz dózisteljesítmény-hatásnak nevezik<sup>4</sup>, és több olyan epidemiológiai tanulmányban is megfigyelték, amelyben a radonleányelemeknek kitétt uránbányászok körében előforduló tüdőrák gyakoriságát vizsgálták (Lubin et al., 1995; Tomasek et al., 2008; Walsh et al., 2010). Az inverz dózisteljesítmény-hatás azt is jelenthetné, hogy lakossági terhelések esetén, melyeket többnyire kis dózisteljesítmény jellemez, a tüdőrákkockázat nagyobb, mint ami az uránbányászokra vonatkozó eredmények kiterjesztéséből adódik. Ennek azonban ellentmond az a megfigyelés, hogy az inverz dózisteljesítmény-hatás többnyire csak a lakosságra jellemzőnél jelentősen nagyobb dózisteljesítményeknél mutatkozik meg (Tomasek et al., 2008). E megfigyelésen kívül többen is érveltek amellett (Brenner & Hall, 1992; Jostes, 1996), hogy az uránbányászok vizsgálatából származó eredmények lakosságra való alkalmazásából a kocká-

---

<sup>4</sup> Az angol irodalomban az *inverse dose-rate effect* használatos, illetve sugárepidemiológiában az *inverse exposure-rate effect* is. Noha e kettő valójában nem pontosan ugyanazt jelenti, az érthetőség kedvéért végig az inverz dózisteljesítmény-hatás elnevezést használom.



zat túlbecslése következik, mivel a lakossági terhelések esetén a sejtek túlnyomó része legfeljebb egy  $\alpha$ -részecskével lép kölcsönhatásba. Fontos azonban megjegyezni, hogy ha figyelembe vesszük a radonleányelemek légutakon belüli igen egyenetlen kiüledéseloszlását (Balásházy et al., 2009), akkor a többszörös találatok várható értéke jóval nagyobb. Később Brenner és Sachs az inverz dózisteljesítmény-hatás jelenséget a szomszédhatással magyarázták (2002). Egy fontos érv emellett, hogy a szomszédhatás jelentőségének telítődésére jellemző mikroszkopikus terhelés és az inverz dózisteljesítmény-hatás makroszkopikus küszöbe megfeleltethető egymásnak, ha nem vesszük figyelembe az egyenetlen terheléseloszlást. Ha viszont figyelembe vesszük, akkor kérdésessé válik, hogy milyen dózisteljesítménynél várható a szomszédhatás telítődése. Lubin és társai szerint a megfigyelt inverz dózisteljesítmény-hatás lehet a dózisbecslés hibájának következménye is, ami a kockázat alulbecsülését is maga után vonja (1994).

Nem nyilvánvaló tehát, hogy ha a dózis azonos, akkor a hosszú ideig tartó kisebb dózisteljesítményű terhelés nagyobb kockázattal jár-e, mint a rövidebb ideig tartó nagyobb intenzitású besugárzás. Ugyanakkor a jelenlegi szabályozás arra épül, hogy a pillanatszerű besugárzásból származó sugárterhelés másfélszer (NRC, 2006) vagy kétszer (ICRP, 2007) akkora kockázatot jelent, mintha ugyanaz a dózis kis dózisteljesítményű terhelés eredménye. Ezt azonban a radonnal kapcsolatos tanulmányokon kívül más munkák is megkérdőjelezzik, ami felveti annak a lehetőségét, hogy a szabályozás alulbecsüli a sugárveszélyes munkakörben dolgozóakra vonatkozó rákkockázatot (Jacob et al., 2009).

A dózisteljesítmény hatásának megismerése, illetve annak hiánya szintén rámutat arra, hogy amíg nem értjük azokat a folyamatokat, amelyek irányítják az ionizáló sugárzás hatására keletkező rák kialakulását, addig nem várhatunk pontos kockázatbecslést. Hiába állnak rendelkezésre viszonylag pontos adatok az atombomba túlélőire vonatkozóan, hiába vannak sugárbiológiai vizsgálatok, amelyek alapján kézenfekvő azt feltételezni, hogy ugyanaz a dózis nagy dózisteljesítmény esetén veszélyesebb, az ezekből levont következtetések tévesek lehetnek, ahogyan azt a fenti példánál is láttuk.

#### ***1.2.4. Egy epidemiológiai elemzésekben gyakran használt kockázati modell és korlátai***

A pontos kockázatbecsléshez meg kell ismernünk a rák kialakulásában szerepet játszó folyamatokat, illetve az ionizáló sugárzás ezekre gyakorolt hatását. Ezen a területen azonban a sugárepidemiológiától keveset várhatunk. A dolgozat későbbi részében még szó esik egy kockázati modellről, amelyet gyakran alkalmaznak sugárepidemiológiai elemzésekben. Ez a Kétlépcsős Klonális Növe-

kedés (TSCE)<sup>5</sup> modellje. ami elvileg betekintést nyújthat abba, hogy a rákkialakulás mely lépéseire hat a sugárzás. Látni fogjuk azonban, hogy ez nem ilyen egyszerű.

A modell szerint a rák klinikai megjelenéséhez a következő folyamatok vezetnek. Először egy olyan mutáció alakul ki a sejtben, ami a sejt számára lehetővé teszi, hogy szövetszöveti gyakorisága a nem mutáns sejtek rovására növekedjen. Ezt az első lépést iniciációnak, míg a mutáns sejt elszaporodását promóciónak nevezik. A következő lépés a transzformáció, ami azt jelenti, hogy a mutáns sejtek közül valamelyikben egy kritikus DNS-szakaszon egy újabb mutáció keletkezik, aminek következtében megjelenik a későbbi rák első sejtje. Az utolsó szakaszban nem történik más, mint hogy ez a sejt osztódik, illetve ennek az utódai osztódnak ilyen módon létrehozva a daganatot. Ezt a folyamatot progresszióknak nevezik.

Az egyes lépésekhez, illetve folyamatokhoz különböző paraméterek rendelhetőek, amelyek lehetnek dóziszfüggőek is. Ezek a paraméterek illeszthetőek az adott epidemiológiai csoport adataira. Ha az egyes folyamatok dóziszfüggése különböző, akkor megvizsgálható, hogy mely folyamatokra hat az ionizáló sugárzás. Bár a paraméterek dóziszfüggése mögött mindig valamilyen biológiai megfontolás áll, ezek általában vitathatóak. Jól példázta ezt a radonleányelemek promócióra gyakorolt hatásának kérdése. Vannak tanulmányok, amelyek ezzel kapcsolatban azt a következtetést vonják le, hogy a radonterhelés elsősorban erre hat (Luebeck et al., 1999), még hozzá azáltal, hogy az  $\alpha$ -részcsekkék sejteket elpusztítva teret adnak a mutáns sejt elszaporodásának (Heidenreich & Paretzke, 2008). Mások e folyamatot jelentéktelennek tekintik (Bijwaard et al., 2006), és ennek megfelelően nem is rendelnek dóziszfüggést a promócióhoz (van Dillen et al., 2011). Az ellentmondás, illetve annak fennmaradása részben azzal magyarázható, hogy a sugárepidemiológiai elemzésekben igen sok paramétert illesztettek, amiből az is következik, hogy jelentősen különböző modellekkel is lehetséges hasonló adatsorokat előállítani.

Az előbbiek rámutatnak arra, hogy a sugárepidemiológiai elemzések nem visznek közelebb a rákkeletkezésben szerepet játszó folyamatok felismeréséhez. Ezt sokkal inkább várhatjuk kísérletektől.

---

<sup>5</sup> Angolul Two-Stage Clonal Expansion. Ebből adódóan használok a TSCE rövidítést.

### **1.3. Kísérleti lehetőségek a sugárzás által okozott rák kialakulásában részt vevő folyamatok megismerésére**

#### **1.3.1. *In vivo* környezetben végezhető kísérletek és megfigyelések**

Az emberen végzett kísérleteknek nyilvánvaló etikai korlátjai vannak. Ugyanakkor miután az ionizáló sugárzást a gyógyászatban is alkalmazzák, megfigyeléseket lehet végezni, de fontos szem előtt tartani, hogy ezek a megfigyelések a populáció egy válogatott részére, többnyire a rosszindulatú megbetegedésre hajlamosabbakra vonatkoznak.

*In vivo* kísérletek végezhetőek állatokon is. Ezek a kísérletek több olyan jelenségre rámutattak, amelyeknek szerepe lehet az ionizáló sugárzás által okozott rák kialakulásában. Egyebek mellett ezek közé tartozik az adaptív válasz, ami többnyire abban nyilvánul meg, hogy kis dózisú besugárzást követően az élőlények jobban ellenállnak a nagy dózisú besugárzásnak (Tápio & Jacob, 2007). Az adaptív válasz azonban azt is jelentheti, hogy egy egérpopuláció egyedei között nagyobb testtömegűek és egészségesebb szőrzetűek lesznek azok, amelyek folyamatos kis dózisteljesítményű besugárzásnak voltak kitéve, mint azok, amelyeket nem ért sugárterhelés (Ina et al., 2005). Egy másik jelenség, amelyet szintén sikerült állatkísérletekben is megfigyelni, a genetikai instabilitás (Morgan et al., 1996), amely megmutatkozhat abban, hogy valamely egyed utódainak egyes sejtjeiben gyakoribbak a mutációk, mint a nem besugárzott egyed utódaiban (Barber et al., 2002). A sok jelenség közül utolsóként a szomszédhatást említem (Blyth & Sykes, 2011), amely egy olyan élőlény választ jelent az ionizáló sugárzásra, amely nem lépett azzal kölcsönhatásba, viszont olyan élőlények környezetében van, melyeket ért sugárzás. A jelenség nemcsak sejtenyészetek különböző sejtjei, hanem élőlények különböző szervei (Mancuso et al., 2008), sőt élőlények egyes egyedei között is megfigyelhető (Mothersill & Seymour, 2009).

#### **1.3.2. Példa *in vitro* környezetben végzett kísérletre**

A fenti jelenségek *in vitro* környezetben is vizsgálhatóak. Sőt, miután ezek kevésbé költségesek, és többnyire kevesebb etikai problémát vetnek fel, mint az állatkísérletek, a jelenségek kvantitatív leírása is gyakrabban lehetséges *in vitro* kísérletek révén. Ezek a kísérletek arra is alkalmasak, hogy a különböző sejtalkotók sugárterhelésének jelentőségét tanulmányozzuk. Természetesen ehhez arra is szükség van, hogy a sejtek egyes részeit nagyon pontosan meghatározott mértékű terhelés érje. Ebben jelentettek jelentős előrelépést azok a berendezések, melyek lehetővé tették, hogy egy-egy ionizáló részecskét mikrométeres pontossággal juttassanak célba. Ezek segítségével számtalan kí-

sérletet végeztek, melyekről több összefoglaló cikk is található a *Journal of Radiation Research* 50. évfolyamának különszámában.

Egy jelentős kísérletben a citoplazmát és a sejtmagot érő sugárzások túlélésre, illetve mutációk kialakulására gyakorolt hatását hasonlították össze (Wu et al., 1999). Korábbi munkákkal egyezésben azt találták, hogy a citoplazma besugárzása nincs jelentős hatással a sejtek túlélésének valószínűségére (Munro, 1970; Puck, 1972). Ugyanakkor azt tapasztalták, hogy akár egyetlen  $\alpha$ -részecske citoplazmán való áthaladása is mutációt eredményezhet. Bár a sejtmag adott számú  $\alpha$ -részecskével való kölcsönhatása háromszor-négyszer annyi mutációt okoz a túlélő sejtekben, mint a citoplazma besugárzása ugyanannyi  $\alpha$ -részecskével, utóbbi mégis jelentősebb lehet a rák kialakulása szempontjából. Ekkor ugyanis úgy jönnek létre mutációk, hogy közben a sejteknek csak minimális hányada pusztul el. Ha sejtmagot és a citoplazmát is olyan mértékű sugárterhelésnek tették ki, amely a sejtek 10%-át pusztította el, akkor a citoplazma besugárzása hétszer annyi mutáns sejtet eredményezett, mint a sejtmagé. A szerzők azt valószínűsítették, hogy a magon áthaladó ionizáló részecskék a DNS-sel való közvetlen kölcsönhatásuk révén okoznak mutációkat, míg a citoplazmán áthaladók valamilyen közvetett módon, feltételezhetően különböző oxigéntartalmú reaktív anyagok közvetítésével. E feltevést erősítette a mutációk spektruma is, mely a citoplazma besugárzása esetén a spontán mutációk spektrumára hasonlított. A munka egyik következtetése, hogy mutációk kialakulása szempontjából a citoplazma lényeges célpontja az ionizáló sugárzásnak, különösen is a radonleányelemekből származó ionizáló sugárzásnak.

### 1.3.3. A kísérleti eredmények sugárvédelemben való alkalmazásának korlátai

A fenti eredmények jól példázzák, hogy az ionizáló sugárzásra adott válaszban részt vevő mechanizmusok megismerését jelentős mértékben segítik az *in vitro* kísérletek. Fontos azonban látni, hogy amikor egyes sejtalkotók, sejtek, sejtenyészetek, esetleg szövetek ionizáló sugárzásra adott választ vizsgáljuk, akkor nagyon távol vagyunk attól, ami valójában a munkát motiválja, hogy megismerjük az ionizáló sugárzás egészségre gyakorolt hatásait és e hatások dóziszfüggését. Időről időre hallhatunk ugyan előadásokat, és olvashatunk tanulmányokat, amelyek sejtszintű kísérletek alapján igyekeznek cáfolni a sugárvédelem által feltételezett, sztochasztikus hatásokra vonatkozó lineáris dózis-hatás összefüggést, azonban a szomszédhatás nemlineáris dóziszfüggése, egy-egy fehérje kifejeződésének dóziszfüggő bekapcsolódása egyáltalán nem jelenti azt, hogy a rákkockázat hasonlóan változik a terhelés függvényében. Másként fogalmazva a sejtszintű vizsgálatokban megfigyelt hatások dóziszfüggése nem terjeszthető ki, vagy legalábbis nem nyilvánvaló módon terjeszthető ki a magasabb szerveződési szintekre.

Természetesen az állatokon végzett megfigyelésekből is levonhatóak következtetések a jelenségek dóziszfüggésére vonatkozóan. Ezek a kísérletek ráadásul nem csupán egy-egy részfolyamat terhelésfüggésére kérdezhetnek rá, hanem meg lehet vizsgálni a rákkockázat vagy bármely más betegség kockázatának dóziszfüggését is. Ekkor azonban azzal a kérdéssel szembesülünk, hogy ezek az eredmények kiterjeszthetők-e az emberre, amikor az anatómiai különbségek miatt már a terhelés térbeli eloszlása is nagyon más lehet, mint a vizsgált állat esetében. Ez lehet annak magyarázata is, hogy míg radon hatására embernél a daganatok elsősorban a centrális légutakban alakulnak ki, addig patkánynál ugyanez nem figyelhető meg (Cross, 1987, 1988). Az anatómiai eltérések mellett egy másik lényeges különbség, hogy a vizsgált fajok átlagos élethossza többnyire lényegesen rövidebb az emberénél, ami szintén nehezen kezelhető a dózis-hatás görbe kiterjesztés során, bár efféle lére még találunk példát a szakirodalomban (Raabe, 2010). Ezzel együtt kijelenthető, hogy sem az állatkísérletekből, sem a sejtenyészetekeken végzett kísérletekből nem határozható meg a sztochasztikus hatásokra vonatkozó dózis-hatás összefüggés.

#### **1.4. A különböző vizsgálati módszerek lehetséges összekapcsolása numerikus modellekkel**

A fentieket összefoglalva megállapítható, hogy egyfelől vannak sugárepidemiológiai vizsgálatok, amelyekből kvantitatív adatokhoz juthatunk a dózis-hatás összefüggésre vonatkozóan, azonban a mechanizmusok megértése nélkül téves következtetésekhez juthatunk egy másik populáció esetén, ha a besugárzás jellemzői mások. Másfelől vannak sejtenyészetekeken és állatokon végzett kísérletek, amelyek rávilágítanak azokra a mechanizmusokra, amelyek szerepet játszanak a rák, illetve a sugárzás által okozott rák kialakulásában, azonban a megfigyelt dózis-hatás összefüggések nem azonosak az emberi egészségre gyakorolt hatások dóziszfüggésével. Felvetődhetik a kérdés, hogy in-nen hogyan léphetünk tovább.

Az utóbbi években induló kutatások abba az irányba mutatnak, hogy a fent felvázolt két terület, a sugárbiológiai kísérletek és a sugárepidemiológiai vizsgálatok között valamilyen módon kapcsolatot kell teremteni. Az egyik lehetőség, hogy a különböző fajknál mért adatok között keressünk összefüggéseket. Ez részben azért nehézkes, mert az állatkísérletek túlnyomó többségének tárgyát csupán néhány faj egyedei jelentik. Ennél azonban még nagyobb nehézség, hogy egyáltalán nem szükséges, hogy a különböző fajknál mért adatok között bármilyen összefüggés is legyen. Ha pedig nincsenek összefüggések, akkor hiábavaló az azok megismerésére való törekvés. A másik lehetőség, hogy a sejtenyészetekeken, esetleg szöveteken végzett kísérletekből indulunk ki, és a különböző szerveződési szintek közötti összefüggések segítségével teremtünk kapcsolatot a su-

gárbiológiai eredmények és a sugárepidemiológiai vizsgálatok eredményei között. Ennek nagy előnye, hogy bizonyosan létező összefüggések megismerését tűzhetjük ki célul, még akkor is, ha ennek elérése egyáltalán nem egyszerű. A dolgozat ehhez a nehéz feladathoz kíván hozzájárulni.

A biológiai rendszerek, folyamatok megértésében egyre nagyobb szerephez jutnak a numerikus modellek. Ez részben a rendszerek összetettségével, részben a kísérleti lehetőségek korlátozott voltával, részben pedig a számítógépek számítási teljesítményének gyors növekedésével magyarázható. Összetett rendszerre aligha találunk jobb példát az emberi szervezetnél, és igen összetettek az ionizáló sugárzás hatására lejártszódó biológiai folyamatok is. Sejtszintű válaszok rengetegét fedezték már fel *in vitro* kísérletekben, melyek némelyikét *in vivo* állatkísérletekben is sikerült megfigyelni, azonban az emberi szervezet válaszlehetőségei, továbbá azok bekövetkezésének valószínűsége ezektől igen eltérő lehet. Segítséget a numerikus modellek jelenthetnek, amelyek azt a lehetőséget kínálják, hogy a különböző szerveződési szinteken lejártszódó folyamatokat, és azok egymásra hatását egyszerre vegyék figyelembe. Éppen ezért ez a munka is numerikus modellek kidolgozására és alkalmazására épül.

## 1.5. Célkitűzések

A sugárbiológiai *in vitro* kísérletek és a sugárepidemiológia közötti kapcsolat megteremtésének egyik feltétele az ionizáló sugárzás szövetszintű hatásainak ismerete (Müller et al., 2010). Igen lényeges kérdés, hogy a számtalan sejtszinten megfigyelt folyamat hogyan mutatkozik meg szövet-szinten. A dolgozat tárgyát elsősorban ennek a kérdésnek a vizsgálata jelenti. Természetesen az ionizáló sugárzás biológiai hatásait – így a szövetszintű hatásait is – több nézőpontból lehet vizsgálni, és ennek megfelelően igen sokféle kutatási célt lehet megfogalmazni. A dolgozat célkitűzései azonban alapvetően azokból a kérdésekből fakadnak, amelyek a sugárvédelem számára lényegesek. E helyen kérek elnézést azoktól, akik a dolgozat címe alapján ennél általánosabb megközelítést vártak, mégis eljutottak ideig az olvasással.

Ahogy az korábban láttuk, az ionizáló sugárzás biológiai és egészségre gyakorolt hatása jelentősen függ a sugárzás típusától, illetve a terhelés időbeli és térbeli eloszlásától. Természetesen a különböző szövetfajták is másképpen reagálnak a sugárzásra, azaz a hatás a különböző szervekben sem azonos. Noha a jelenlegi sugárvédelmi szabályozás egységes rendszerben kezeli a különböző sugártípusokat, szöveteket és a terhelés jellemzőit, a szövetszintű hatások tanulmányozásakor célszerű a vizsgálat tárgyát szűkíteni. Emiatt, miközben törekszem arra, hogy a sugárzás hatására vonatkozóan általános következtetéseket is levonhassak, a dolgozatban a lakosság természetes sugárterhelésének legnagyobb hányadát adó, a tüdőrák kialakulásáért a dohányzás után leginkább

felelős (US EPA 2003; WHO, 2009) radonleányelemek hatására összpontosított. Ebből következik, hogy a vizsgált sugárfajta a sűrűn ionizáló  $\alpha$ -sugárzás, a vizsgált szövettípus a tüdő, pontosabban a nagy hörgők hámszöveve, a besugárzás pedig hosszú ideig tart, és térben igen egyenetlen.

Ez utóbbi tulajdonságból, a sugárterhelés egyenetlen voltából fakad az egyik dolgozaton végigvonuló kérdés, hogy lehetséges-e egységes rendszerben kezelni a különböző sugárforrások egészségre gyakorolt hatásait és alkalmazásuk kockázatait. Ennek keretében a 2. fejezetben megvizsgálom, hogy a légutak hámszövetének egy kicsiny darabján milyen szövetszintű hatásai figyelhetőek meg a térbeli egyenetlenség következményeként lokálisan igen nagy dózisu  $\alpha$ -sugárzásnak. Kérdés, hogy vajon vannak-e olyan szövetszinten megfigyelhető jelenségek, amelyek kizárólag a térbeli inhomogenitáshoz, esetleg kizárólag a radonleányelemekhez köthetőek. A 3. fejezetben már a légutak egy nagyobb részét vizsgálom azzal a szándékkal, hogy meghatározzam az aktivitás-eloszlás által eredményezett sejtszintű terhelések eloszlását. Egy igen egyszerű modell segítségével arra a kérdésre is választ keresek, hogy a rák kialakulásának kockázata rendelhető-e a légutak valamely kisebb részéhez. Végül a 4. fejezet, mely a legszorosabban kapcsolódik a sugárvédelemhez, már kifejezetten azt a kérdést vizsgálja, hogy hogyan vehetné figyelembe a sugárvédelmi szabályozás a terhelés térbeli egyenetlenségét.

A dolgozat egy másik lényeges kérdése, hogy az ionizáló sugárzás különböző hatásai hogyan függenek a dózistól. Ehhez kapcsolódik az a kérdés is, hogy hogyan jellemezhető az egyes hatások dóziszfüggése közötti kapcsolat, hiszen az nyilvánvaló, hogy a különböző hatások különböző dóziszfüggést mutatnak. A 2. fejezetben megvizsgálom, hogy a mutációk keletkezési gyakorisága hogyan függ a sugárterheléstől. E hatás tanulmányozását részben az indokolja, hogy a mutációk keletkezése a rák kialakulásának velejárója, sőt nem kizárhatóan annak okozója is. Ebben a részben vizsgálom a legrészletesebben azt, hogy az egyes sejtszintű hatások, melyek a mutációk kialakulásával kapcsolatosak, hogyan mutatkoznak meg szövetszinten. Ehhez kapcsolódó lényeges kérdés az is, hogy mekkora az olyan folyamatok jelentősége, melyek csak szövetszinten figyelhetőek meg. Erre lesz példa a sejtpusztulás miatti sejtletheossz-rövidülés hatásának vizsgálata. A 3. fejezetben a már említett igen egyszerű, a TSCE-modellből<sup>6</sup> származó biológiai modell segítségével a rákkockázat terhelésfüggését vizsgálom. A 4. fejezet a dózis-hatás összefüggések tekintetében is általánosabb kérdést taglal, hogy mikroszkopikus szinten megfigyelhető hatások hogyan mutatkozhatnak meg makroszkopikusan, illetve ebben a tekintetben milyen következményei lehetnek a térben egyenetlen sugárterhelésnek.

---

<sup>6</sup> A modell vázlatos ismertetése a 6. oldalon található.

## 2. Belélegzett radonleányelemek hatására kialakuló mutációk keletkezésének szövetszintű modellezése

### 2.1. Bevezető

Az ionizáló sugárzás biológiai hatásának vizsgálatában az eredmények jelentősen függenek a tanulmányozott biológiai rendszer tulajdonságaitól. E tulajdonságok egyike a biológiai rendszer szerveződési szintje, amely részben még a lehetséges vizsgálati módszereket is meghatározza. Sejtalkotók, sejtek, szövetek vizsgálhatóak *in vitro* kísérletekben. Az *in vivo* kísérletek lehetővé teszik a szervezet vizsgálatát. Még eggyel feljebb lépve a szerveződés szintjein eljutunk a populációkig és az azokat vizsgáló tudományterületig, a sugárepidemiológiáig.

A különböző szerveződési szinteken nemcsak az élő rendszer válaszai, hanem a mérhető mennyiségek is különbözőek. Emiatt kulcsfontosságú, hogy meg tudjuk e becsülni az ionizáló sugárzás különböző szerveződési szinteken megfigyelhető hatásait jellemző mennyiségek közötti kapcsolatokat. Ennek elérése ugyanis jelentős mértékben segítheti az ionizáló sugárzás egész szervezetre gyakorolt hatásainak megértését. Noha nyilvánvaló, hogy jelenleg távol vagyunk attól, hogy képesek legyünk a sugárhatás minden szerveződési szinten való integrális elemzésére, mégis lehetséges, hogy megtegyük az első lépéseket ebbe az irányba (Feinendegen et al., 2008).

Az ionizáló sugárzás sejtszintű hatásait széles körben vizsgálták mind kísérleti, mind elméleti módszerekkel. Ugyanakkor a sejtek nem elszigetelten vannak jelen a szervezetben, hanem szoros kölcsönhatásban állnak egymással. Emiatt a sugárhatás célpontjai sem csupán az egyedi sejtek, hanem az egész szöveti környezet is (Müller et al., 2010). Erre utal egyebek mellett a szomszédhatás jelensége is, azaz az, hogy olyan sejtekre is hathat a sugárzás, amelyeket ugyan nem talált el ionizáló részecske, viszont besugárzott sejtek környezetében helyezkednek el (Mothersill & Seymour, 2004). A mikrokörnyezet változásai akár rákkialakuláshoz is hozzájárulhatnak (Barcellos-Hoff et al., 2005), mégis egyelőre kevés tanulmány fókuszál a sugárhatások szövetszintű modellezésére (Müller et al., 2010).

A szövet a sejteknek egy olyan csoportja, amelyek együtt látnak el bizonyos feladatokat. E funkciók ellátásának feltétele a szöveti homeosztázis, ami azt is jelenti, hogy a sejtek belső környezetét jellemző mennyiségek egy jelentős részét körülbelül állandó értéken kell tartani. E mennyiségek közé tartozik a különböző sejtípusok száma. Az ionizáló sugárzás sejtpusztító hatása révén csökkenti a sejtek számát. Az osztódásra képes sejtek, amelyek az elpusztult sejtek pótlásáért is felelősek, ellensúlyozhatják e hatást azáltal, hogy gyakrabban osztódnak. Miután azonban a mutációk



keletkezési gyakorisága arányos a sejtsztódási gyakorisággal, a sugárterhelés miatt így kialakuló sejtlethossz-rövidülés<sup>7</sup> növeli a mutációk számát. A klasszikus szomszédhatás jelensége mellett ez egy másik, eddig nem vizsgált nem-célzott hatása az ionizáló sugárzásnak.

Feltételezhető, hogy e mechanizmus jelentősége csekély a ritkán ionizáló (kis LET-értékű) sugárzások kis dózisa esetén. Ugyanakkor sűrűn ionizáló sugárzásoknál azok jelentős sejtpusztítási hatékonysága miatt a jelenség kis dózisoknál is igen fontos lehet. Ráadásul, ha bármilyen okból kifolyólag a szövet egy része lokálisan nagy terheléseknek van kitéve, akkor a sejtlethossz-rövidülés jelentősége még nagyobb lehet a mutációk kialakulásában.

Az  $\alpha$ -bomlással bomló, lélegzés nyomán a szervezetbe jutó radonleányelemek rendkívül egyenetlenül ülednek ki a tüdőben, különösen a hörgőkben (Balásházy & Hofmann, 2000). A lokális kiülepedési sűrűség több százszorosra lehet a néhány elágazásra vonatkoztatott átlagnak, ami lokálisan igen jelentős sejtszintű sugárterheléseket (Szőke et al., 2008; Balásházy et al., 2009; Madas et al., 2011) és igen jelentős sejtpusztulási gyakoriságokat eredményez (Szőke et al., 2008, 2009; Farkas et al., 2011; Madas et al., 2011). Ennek következtében a sugárzás által kiváltott sejtlethossz-rövidülés szerepe kiemelkedően fontos lehet a belélegzett radonleányelemek által okozott mutációk kialakulásában.

A dolgozat első részében azt vizsgálom, hogy az ionizáló sugárzás egyes sejtszintű hatásai hogyan mutatkoznak meg szövetszinten. A munka jelentős része sűrűn ionizáló sugárzásból származó krónikus terhelésekre vonatkozik, különös tekintettel a belélegzett radonleányelemekből származó  $\alpha$ -részcsekkre, de emellett általánosabb következtetéseket is megfogalmazok. A szövetszintű modellezés ebben az esetben csak egy kölcsönhatást vesz figyelembe a sejtek között: a sugárzás által okozott sejtpusztulás miatti sejtlethossz-rövidülést. A célkitűzés eléréséhez a hörgők hámszövetének numerikus modelljét kell elkészíteni kísérleti adatok alapján (Mercer et al., 1991, 1994). Ezután meghatározom a sejtmagokkal kölcsönhatásba lépő  $\alpha$ -részcsekkék számát (találatszámokat) és a sejt dózisokat a makroszkopikus terhelés függvényében. Végül egy részben átdolgozott, részben egyszerűsített modell (Hazleton, 2008) segítségével megvizsgálom, hogy a mutációk kialakulásának gyakorisága hogyan függ a napi dózistól. Különös figyelmet fordítok a sugárzás által okozott sejtlethossz-rövidülés és DNS-sérülések mutációk kialakulásában való szerepének összehasonlítására.

---

<sup>7</sup> Sejt-lethossznak azt az időt nevezem, amely egy adott sejt két osztódása között eltelik.

## 2.2. Módszerek

Az alkalmazott modell három részre osztható. Ezek a hörgők hámszövetének matematikai modellje, az ehhez kapcsolódó sejtdozimetriai modell, és a sejtpusztulást és mutációk kialakulását mennyiségileg leíró biológiai modell. A következő alfejezetek ezeket a részeket mutatják be.

### 2.2.1. A hörgők hámszövetének matematikai modellje

Ahogy korábban már szó esett erről, *in vitro* kísérletek szerint mutációk kialakulása szempontjából veszélyesebb lehet az az  $\alpha$ -részecske, amely csak a citoplazmát találja el, mint az, amely a sejt-magot is (Wu et al., 1999). Ez azzal magyarázható, hogy bár a citoplazmával kölcsönhatásba lépő  $\alpha$ -részecskék kevesebb mutációt eredményeznek, mint a sejtmaggal kölcsönhatásba lépők, mégis csekély sejtpusztító hatásuk miatt adott mértékű sejtpusztulást okozó terhelés esetén a túlélő sejtekben több mutáció alakul ki, ha csak a citoplazmát éri sugárzás. Emiatt a citoplazmában elnyelődő energiát is figyelembe kell venni a számításokban. Ez azt jelenti, hogy a hámszövet matematikai modelljének a teret kitöltő, egymással érintkező sejtekből kell állnia. Miután azonban a sejtek túlélési valószínűsége döntően a sejt-magot érő találatok számától függ (Hei et al., 1997; Soyland & Hassfjell, 2000), a matematikai modellnek a sejt-magokat is tartalmaznia kell.

#### 2.2.1.1. A rendelkezésre álló kísérleti adatok

A hámszövetmodell elkészítésénél nem hagyható figyelmen kívül, hogy milyen kísérleti adatok állnak rendelkezésre. Mercer és kollégái (1991) meghatározták a hámszövet vastagságát, illetve hat sejttypust megkülönböztetve azok sejt-magjainak és citoplazmáinak mélységi eloszlását. Mélységi eloszlás alatt azt a függvényt értjük, amely megadja, hogy a hámszövet különböző mélységeiben<sup>8</sup> a keresztmetszet mekkora hányadát töltik ki az adott sejttypushoz tartozó sejtek sejt-magjai, illetve citoplazmái. Ezt a hányadot a továbbiakban keresztmetszetaránynak nevezzük.

A hat sejttypus, amelyet a szerzők megneveznek, a bazális sejt (angolul: *basal cell*), a meghatározatlan sejt (*indeterminate*), a kehelysejt vagy nyák-elválasztó sejt (azaz *goblet* vagy *mucoous secretory*), az egyéb elválasztó sejt (*other secretory*), a csillós sejt (*ciliated*) és az éretlen csillós sejt (*preciliated*). Egy későbbi munkájukban közléseztik e hatféle sejt gyakoriságát (egységnyi felszínre jutó darabszámát), illetve négy sejttypus esetén a sejtek és a sejt-magok térfogatát, illetve utóbbiak függőleges

---

<sup>8</sup> A hámszövettel kapcsolatos térbeli viszonyok leírására efféle kifejezéseket is használok. Ezek a kifejezések (mélység, alul, fölül, vízszintes...) úgy válnak érthetővé, ha képzeletben a hámszövet egy darabját egy vízszintes lapra helyezzük úgy, hogy annak az eredetileg a bazális membránnal érintkező része érintkezzék a lappal. Ekkor *mélység* alatt a hámszövet tetejétől mért távolságot értjük.

és vízszintes egyenesre való vetületének hosszát is (Mercer et al., 1994). A fenti adatokat a szerzők megadják a nagy hörgők (3–5 mm) mellett a kisebb hörgők (1–3 mm) és a hörgőcskék esetén is. Miután azonban a részecskék kiülepedés-sűrűsége jóval nagyobb a nagy hörgőkben, mint a mélyebb tüdőrégiókban, ebben a munkában csak a nagy hörgőkre vonatkozó adatokat használom.

Miután a sejtek térfogatát csak négy sejtípus esetén adták meg (ráadásul azt sem számmal, hanem csak grafikusán), ezeknek az adatoknak a meghatározásához bizonyos feltevésekre és számításokra van szükség. A mélységi eloszlás-adatokat hat különböző mélységben mérték meg. Feltételeztük, hogy e rétegek között az egyes sejtípusok keresztmetszetarányai (azaz a sejtípus-hoz tartozó sejtmagok és citoplazmák keresztmetszetarányainak az összege) lineárisan változnak. E feltételezés mellett integrálhatjuk a keresztmetszetarányokat a mélység szerint, amivel a sejtípus hámszövetbeli térfogatarányát kapjuk meg, azaz azt, hogy a hámszövet egy adott térfogatának hányad részét foglalja el az adott sejtípus. Feltételezve, hogy a hámszövet vastagsága a vizsgált szövetdarabon állandó ( $H$ ), a térfogatarányokból ( $R_i^V$ ) és az sejtyakoriságokból ( $N_i$ ) az alábbi összefüggés segítségével határozható meg a sejtek átlagtérfogata:

$$v_i = \frac{H \cdot R_i^V}{N_i} . \quad (1)$$

Miután az (1) kifejezés jobb oldalán álló mennyiségek szórása meghatározható, az átlagos sejtterfogatok szórása is kiszámítható<sup>9</sup>.

### 2.2.1.2. A sejtek elhelyezése a matematikai modellben

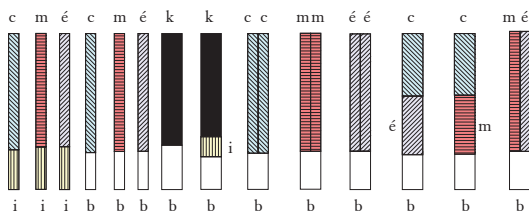
A kísérleti adatok (Mercer et al., 1991, 1994) azonban csak részben határozzák meg a matematikai modell szerkezetét. Emiatt olyan egyszerűsítések alkalmazhatóak, amelyek a sejtdozimetriai számolásokat egyszerűbbé teszik, ugyanakkor a vizsgált mennyiségek értékét csak elfogadható mértékben befolyásolják. Ilyen egyszerűsítés az, hogy a modellben a sejteket hasábokkal modellezem. Ez megkönnyíti annak a feltételnek a kielégítését, hogy a hörgők hámszövetében a sejtek kitöltik a teret, vagy másként fogalmazva a hörgők hámszövetében a sejtköztöi állomány térfogata elhanyagolható a sejtes állomány térfogata mellett.

A modell egy másik tulajdonsága, hogy a különböző sejtek *sejtoszlopokat* alkotnak, melyekből tizennégyfélélt különböztetek meg; valamennyi kettő vagy három sejtből áll (1. ábra). A tizennégyféle sejtoszlopot méretük alapján két csoportba sorolhatjuk. Az egyik csoportba nyolc sejtoszlop tartozik (1. ábra jobb oldala), melyek térfogata kétszer akkora, mint a másik csoportba tartozó hat sejtoszlopé (1. ábra bal oldala), ugyanis az előbbieket kétszer olyan szélesek, mint az utóbbiak, mi-

<sup>9</sup> Az erre vonatkozó képletek megtalálhatóak a 2009-ben készült diplomamunkámban (Madas, 2009).

közben a másik két irányú kiterjedésük azonos. Miután a sejtoszlopok egymás mellett szorosan illeszkedve helyezkednek el, és megfelelő tengelyeik párhuzamosak egymással, a hámszövet matematikai modellje hasonlít egy rácshoz.

A sejtek elhelyezkedése a sejtoszlopokban a kísérleti mélységi eloszlás-adatokat kívánja tükrözni. Ennek megfelelően a bazális sejtek mindig alul helyezkednek el érintve az alapmembránt. A kehelysejtek és a teljesen differenciált csillós sejtek fölül, közvetlenül a nyákréteg alatt találhatóak. A meghatározatlan sejtek vagy alul vagy középen helyezkednek el, míg az egyéb elválasztó és az éretlen csillós sejtek a sejtoszlopok felső vagy középső részét foglalják el.



**1. ábra:** A hámszövetmodell felépítő sejtoszloptípusok. A betűk az egyes sejteket jelölik: b – bazális sejt, k – kehelysejt, m – más elválasztó sejt, c – csillós sejt, é – éretlen csillós sejt, i – meghatározatlan sejt (az itt ismeretlen jelöl, mivel az m már foglalt). Valamennyi sejtoszlop ábra síkjára merőleges kiterjedése megegyezik a nagyobb sejtoszlopok ábra síkjával párhuzamos, vízszintes kiterjedésével.

Azzal, hogy a sejteket egymás alá (vagy ha tetszik fölé) helyeztem, akaratlanul is bizonyos megkötéseket írtam elő a különbözőféle sejtek gyakoriságai között. Ezek a megkötések a térfogatadatok változatlanul hagyása mellett lehetetlenné tennék azt, hogy a modellben a sejtyakoriságok megegyezzenek a kísérleti adatokkal. Annak érdekében, hogy a kísérleti sejtyakoriságokat kellő pontossággal visszaadhassa a modell, a bazális sejtek két altípusát helyezem el a hámszövetmodellben. Az egyik altípus az 1. ábra jobb oldali nyolc sejtoszlopának alkotója, alapterülete a másik altípus alapterületének kétszerese. Utóbbiak az 1. ábra balról negyedik, ötödik és hatodik sejtoszlopának felépítésében vesznek részt. A két altípus számarányának változtathatósága lehetővé teszi, hogy a modellel jellemző sejt számok is jól közelítsék a kísérleti adatokat, miközben előírható, hogy a két altípus térfogatának súlyozott átlaga a kísérleti sejttérfogattal egyezzen meg.

Az altípusok bevezetését az a biológiai tény teszi elfogadhatóvá, hogy a bazális sejtek az osztódásuk előtti pillanatban kétszer akkora, mint az osztódásuk utáni pillanatban. Természetesen a szám-

arányuk nem valódi szabadsági fok, hiszen pontos értékét a sejtelelhossz és a sejtciklus különböző fázisaiban töltött idők alapján meg lehetne becsülni. Ennél nagyobb baj az, hogy sem a bazális sejtnél, sem a többi sejtnél nem vesszük figyelembe a sejtek növekedését. Mindezek jól mutatják, hogy nem az osztódás folyamata, hanem a matematikai kényszer indokolja a két altípus bevezetését.

A sejtoszlopok gyakoriságát, azaz egységnyi felületre jutó számát a sejtek egységnyi felületre jutó száma alapján határozom meg. Ha egyes sejtoszloptípusok egymáshoz viszonyított gyakoriságát a sejtszám nem teszi egyértelművé (például az 1. ábra jobbról második, ötödik és hatodik sejtoszlopa esetén), akkor a sejtoszlopok gyakoriságát úgy állapítom meg, hogy az adott sejttípushoz tartozó sejtek az adott sejtoszlopokban gyakoriságuk számával arányos mennyiségben forduljanak elő<sup>10</sup>.

A légutak felszínének görbületét nem vesszük figyelembe, így a modellezett hámszövetrészhöz lehet téglalap alapú hasáb alakú. Miután a sejtoszlopok magassága megegyezik a hámszövet magasságával (ha tetszik, vastagságával), csak a vízszintes síkon való helyüket kell meghatározni. Ezeket a helyeket egyenletes eloszlás szerint választjuk ki a hámszövet vázát meghatározó rács rácspontjai közül. A hámszövetrészhöz vastagságát a kísérleti adatok határozzák meg, de annak szélessége és hosszúsága (egy minimális méret felett) tetszőlegesen változtatható. Nyilvánvaló, hogy minél nagyobb a modellezett szövetrészhöz alapterülete, annál pontosabban kapjuk vissza a sejtgyakoriságokra vonatkozó kísérleti adatokat.

Miután a sejtoszlopok térfogata rögzített, egy adott sejt modellbeli térfogata a sejtoszlopot alkotó többi sejt térfogatától is függ. Ennek az összefüggésnek a nyilvánvaló matematikai megfogalmazása a

$$\sum_{i \in p} V_i = V_p \quad (2)$$

összefüggés, ahol az  $i$  index a sejtoszlopban található sejteken fut végig, míg  $V_i$  az adott sejtoszlopban az adott sejttípusra jellemző térfogatot,  $V_p$  pedig a sejtoszlop térfogatát jelöli. A fenti kapcsolatot figyelembe vétele érdekében egy statisztikai módszert alkalmazok, amelyet kiegyenlítésnek neveznek. Ez a módszer biztosítja, hogy a modellbeli sejttérfogatok kísérleti adatoktól (vagy bazális sejtek esetén azok módosított értékétől) való eltérése egyenesen arányos legyen a mért adatok szórásnégyzetével. A módszer részletes leírása megtalálható a 2009-ben készült diplomamunkám függelékében (Madas, 2009).

<sup>10</sup> A sejtoszlop-gyakoriságok és sejttípus-gyakoriságok közötti összefüggéseket leíró képletek megtalálhatóak a 2009-ben készült diplomamunkámban (Madas, 2009).

### 2.2.1.3. A sejtmagok elhelyezkedése a matematikai modellben

Miután az ionizáló sugárzás által okozott sejtpusztulási valószínűséget döntően a sejtmagot ért tárlatok száma határozza meg (Wu et al., 1999; Soyland & Hassfjell, 2000), a sejt egésze mellett a sejtmagot külön is figyelembe kell venni. A sejtmagok elhelyezési lehetőségeit jelentősen befolyásolja a sejtek modellbeli alakja és elhelyezkedése, így a sejtmagmodell bonyolultabb, mint akkor lenne, ha csak a sejtmagokat vizsgálnánk. A könnyebb érthetőség érdekében a modellt két lépésben ismertetem. Előbb bemutatok egy olyan ideális modellt, amelyet akkor alkalmaznék, ha a citoplazma figyelembe vétele nem lenne szükséges. Ezután annak a leírása következik, hogy a fent bemutatott sejt szerkezeti modelltől fakadó kényszerek hogyan módosítják ezt az ideális modellt.

Ha a hámszövetmodell csak sejtmagokból állna, akkor az alábbiak szerint készíteném el. A sejtmagok alakja olyan ellipszoid, amelynek két tengelye egyenlő hosszú, míg térfogatuk megegyezik a mért értékekkel (Mercer et al., 1994). A harmadik tengely és a két egyenlő hosszúságú tengely hosszaránya egyenlő az adott tengelyekre vonatkozó vetületek mért hosszainak arányával (Mercer et al., 1994). Miután Mercer és kollégái (1994) csak a csillós, a bazális, az egyéb elválasztó és a kehelysejtekre vonatkozó adatokat tették közzé, a másik két sejt típusra vonatkozóan feltételezem, hogy a meghatározatlan sejtek sejtmagjának tengelyhosszára és térfogata egyenlő a bazális sejtek sejtmagjára jellemző értékekkel, illetve hogy az éretlen csillós sejtek sejtmag-citoplazma térfogataránya megegyezik a csillós sejtekével, és a két sejtmag geometriai értelemben hasonló. Ezek a feltevések egyértelműen meghatározzák a hiányzó adatokat, melyek a mért adatokkal együtt az 1. táblázatban láthatóak.

**1. táblázat.** A sejtmagok modellbeli térfogata és függőleges vetületének hossza a különböző sejt típusok esetén Mercer és kollégái mérései alapján (1994)

Sejt típus	Térfogat ( $\mu\text{m}^3$ )	Függőleges vetület hossza ( $\mu\text{m}$ )
Bazális sejt	201	7,32
Meghatározatlan sejt	201	7,32
Kehelysejt	243	7,74
Más elválasztó sejt	230	7,32
Éretlen csillós sejt	285	7,50
Csillós sejt	310	7,72

Az ideális sejt szerkezeti modell elkészítése azzal folytatódik, hogy a sejtmagok középpontjának mélységét kisorsoljuk egy olyan eloszlás szerint, amely a kísérleti adatokon alapul (Mercer et

al., 1991). Miután a sejtekre vonatkozó keresztmetszatarányokat csak bizonyos mélységekben ismerjük, több olyan folytonos sűrűségfüggvény is létezik, amely a mérések helyén illeszkedik a kísérleti adatokra. Ilyen az a lépcsőfüggvény is, amelynél a lépcsők középpontjait azok a mélységek adják, ahol a sejtmagok keresztmetszataránya ismert, a sűrűségfüggvény értéke pedig minden lépcső esetén arányos az adott mélységben mért keresztmetszataránnyal. A mélységek kisorsolása után már csak a sejtmagok középpontjának másik két koordinátáját kell meghatározni. Ezeket a koordinátákat, miután nem tudunk kitéüntetett helyekről, egyenletes eloszlás szerint sorsoljuk ki az elkészítendő szövetdarab alapterületén. Közben csak arra kell figyelni, hogy a sejtmagok ne metszék egymást, de mivel a sejtmagok a szövetnek csak közelítőleg 23 %-át teszik ki, ezért ez személyi számítógépen sem növeli elfogadhatlanná a futási időt.

A csak sejtmagokat tartalmazó, ideális modelltől eltérően az elkészítendő hámszövetmodellben nemcsak a sejtmagok, hanem a sejtek citoplazmáját is figyelembe kell venni. Ez a sejtmagokra vonatkozóan azt jelenti, hogy azokat a sejteken belül, jelen esetben a hasáb alakú sejteken belül kell elhelyezni. Ennek megfelelően az előző bekezdésekben bemutatott modellt az alábbiak szerint módosítom.

Ha a sejtmagot reprezentáló ellipszoid valamely tengelye hosszabb, mint a hasáb alakú sejt megfelelő élhossza, akkor a sejtmag alakját változtatom meg. Előfordulhat, hogy a sejtmag nagytengelyén nem kell változtatni, hanem elég az ellipszoid forgásszimmetriáját feladni, azaz a túl hosszú tengelyt lerövidíteni a hasáb megfelelő élének hosszára, a másik vízszintes tengelyt pedig addig növelni, míg visszakapjuk az eredeti sejtmagtérfogatot. Első lépésként ezzel próbálkozom. Ha azonban ez nem elegendő, akkor a sejtmag nagytengelyének hosszán is változtatok (a gyakorlatban ez mindig a megnyújtását jelenti), de persze közben csökkentem a maximális vízszintes keresztmetszetet is, hogy a sejtmagtérfogat ne változzék. Miután a sejtmag alakja már megfelelő ahhoz, hogy elférjen a sejtben belül, a sejtmag középpontjának a helyét kell meghatározni. A mélységet abból az lépcsőfüggvény sűrűségfüggvényű eloszlásból sorsolom ki, amelyet az előző bekezdésben ismerttettem, de ha az így kiválasztott középpontú sejtmag kilóg a sejtből, akkor a mélységet a lehető legkisebb mértékben úgy változtatom, hogy ne legyen kilógó része a sejtmagnak. A középpont másik két koordinátáját az egyszerűség kedvéért egyenlővé teszem a sejt középpontjának megfelelő koordinátaival.

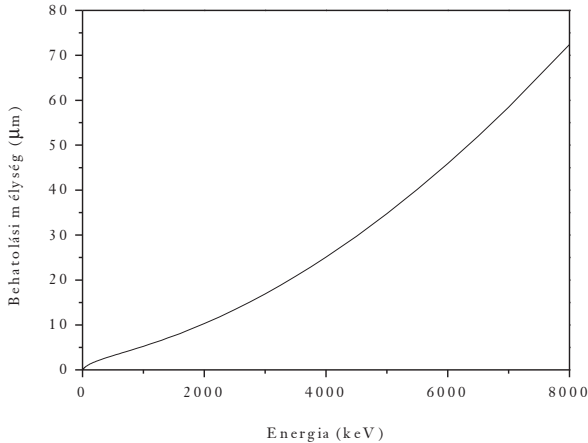
### 2.2.2. A sejtdozimetriai modell

A sejtdózisok és a sejtmagtalálatok meghatározáshoz a hörgők hámszöve mellett az ionizáló részecskék nyomvonalát is modellezni kell. Ebben a részben csak az  $\alpha$ -részecskéket veszem figyelem-

be, és ennek megfelelően a dozimetriai számításokban a független változó az  $\alpha$ -részecskéket kibocsátó izotópok ( $^{218}\text{Po}$  és  $^{214}\text{Po}$ ) egységnyi felületre eső darabszáma. A radonleányelemek kiülepedés-eloszlása igen egyenetlen a hörgőkben. A hörgők elágazásainak csúcsaiban a szövet felszínének kicsiny részén ( $0,1-0,2 \text{ mm}^2$ ) a helyi kiülepedés-sűrűség két nagyságrenddel nagyobb lehet, mint az elágazásra vonatkoztatott átlag (Balásházy et al., 2003; Szőke et al., 2008). Annak érdekében, hogy néhány olyan hatást is megismerhessünk, amelyek csak ezekre a kiülepedés szempontjából forró területekre jellemzőek, a sejtdozimetriai mennyiségeket a hámszövet egy kicsiny,  $232 \mu\text{m} \times 232 \mu\text{m}$  felszíni részén határozom meg. Ezeket a *forró területeken* a hörgők szemközti faláról érkező  $\alpha$ -részecskéket figyelmen kívül lehet hagyni, ugyanis számuk nagyságrendekkel kisebb, mint a forró területről induló  $\alpha$ -részecskék száma. Hasonlóképpen elhanyagolhatóak azok a részecskék, amelyek a kilégzés folyamán ülepednek ki, mert bár a kilégzés is egyenetlen kiülepedést eredményez (Balásházy & Hofmann, 1993a), de a forró területek máshol helyezkednek el (Balásházy & Hofmann, 1993b, 1995), illetve az egyenetlenség mértéke is kisebb, mint belégzésnél (Farkas & Balásházy, 2008).

A vizsgált hámszövetdarab mérete elég kicsiny ahhoz a feltevéshez, amely szerint ezen már egyenletesen ülepednek ki a radioaktív izotópok és a bomlások a centrális légutakat borító nyák felszínén következnek be. Az  $\alpha$ -részecskék emittálása izotróp folyamat, és az  $\alpha$ -nyomok a vizsgált mérettartományban szakaszoknak tekinthetők. Az  $\alpha$ -részecskék behatolási mélységét a kezdeti energia és a hámszövetre jellemző behatolási mélység-energia függvény határozza meg. A kezdeti energia  $6,00 \text{ MeV}$   $^{218}\text{Po}$  és  $7,69 \text{ MeV}$   $^{214}\text{Po}$  esetén. A behatolási mélység-energia függvényt az ingyenes, internetről letölthető „SRIM” kóddal számoltam (Ziegler et al., 2008), ahol közegek a program könyvtárában megtalálható „trachea”-t választottam. A függvény a 2. ábrán látható. A két izotóp arányát a maximális kiülepedési sűrűséggel jellemzett területen Szőke és társai (2009) szimulációból vettem át, melynek pontos értékét azonban az idézett munkában nem tették közzé. E szimulációk alapján az adott forró területen az  $\alpha$ -részecskék 10,4%-a a  $^{218}\text{Po}$  bomlásából származik, míg a maradék 89,6% a  $^{214}\text{Po}$  bomlásához köthető.





**2. ábra:** Az  $\alpha$ -részecskék behatolási mélysége a kezdeti energia függvényében akkor, ha a közeg a légső hámszöveve. A görbét a „SRIM” kód felhasználásával határoztam meg (Ziegler et al., 2008).

A sejtdozimetriai számolásokhoz egy saját fejlesztésű kódot használok, amely meghatározza az  $\alpha$ -nyomok (geometriai szempontból szakaszok) sejtekkel (hasábokkal), illetve sejtmagokkal (ellipszoidokkal) vett metszetét. Ilyen módon a találatszámok igen egyszerűen adódnak a metszetek számolásából. A sejtben elnyelődött energia jó közelítéssel egyenlő a sejtbe belépő  $\alpha$ -részecskék energiáinak összegéből és a sejtből kilépő  $\alpha$ -részecskék energiáinak összegéből képzett különbséggel. Ezt a sejt tömegével elosztva megkapjuk a sejtdózist.

### 2.2.3. A mutációk kialakulását leíró modell

A mutációk kialakulását leíró modell központi feltevése az, hogy mutáció akkor keletkezik, ha egy osztódásra képes sejt DNS-sérüléssel osztódik (Hazelton, 2008). Fontos megjegyezni, hogy a valóságban a mutációk nem a kijavítatlan, hanem a rosszul kijavított sérülések következményei. Biológiai szempontból tehát helyesebb lenne, ha úgy fogalmaznám meg az előző feltevést, hogy a két osztódás között rosszul kijavított DNS-sérülések száma egyenesen arányos a kijavítatlan DNS-sérülések számával, az arányossági tényező pedig eggyel egyenlő. Matematikai szempontból a két megfogalmazás között nincsen különbség.

### 2.2.3.1. A DNS-ben keletkező kettős törések száma

A DNS-sérülések mennyiségét a kettős törések számával jellemezzük. Az irodalomban különböző adatokat találunk arra nézve, hogy  $\alpha$ -részecskékből származó egységnyi dózis hány kettős törést eredményez. Frankenberg és kollégái munkája (1999) alapján  $42 \text{ Gy}^{-1}$  érték segítségével becsülhető az emberi sejtekben  $\alpha$ -részecskék hatására kialakuló kettős törések száma, ha figyelembe vesszük, hogy egy emberi diploid sejtben  $6,4 \cdot 10^9$  bázispár található (The International Human Genome Mapping Consortium, 2001). Mások mérései alapján (szintén figyelembe véve az emberi genom méretét) közelítőleg  $66 \text{ Gy}^{-1}$  feltételezhető (Rydberg et al., 2002).

Az előbbi kísérleti adatok mellett elméleti számításokkal is próbáltak becslést adni az egységnyi sugárdózis nyomán kialakult kettős törések számára. Friedland és kollégái (2005) szerint a kettős törések száma növekszik a lineáris energiaátadási tényező (LET) növekedésével, és így ugyanaz az elnyelt dózis 2,5-szer több kettős törést eredményezhet  $\alpha$ -részecskék esetén, mint akkor, ha valamilyen alacsony LET-értékű sugárzásból származik. A kísérleti eredmények és a számítások közötti különbség feltehetően a kísérleti eljárásokban alkalmazott mikroszkópok korlátozott felbontóképességéből adódik, ami miatt az egymáshoz nagyon közel lévő törések nem különíthetők el egymástól (Friedland et al., 2005). A felbontóképesség nem okoz jelentős hibát az alacsony LET-értékű sugárzásoknál, mivel a törések közötti távolság általában nagy.  $\alpha$ -részecskék esetén viszont a sérülések közel vannak egymáshoz, ezért a hiba jóval nagyobb lehet. Újabb kísérletek látószólag megerősítik az elméleti eredményeket: Claesson és kollégái azt mérték (2007), hogy ugyanakkora elnyelt dózis esetén  $^{211}\text{At}$ -ből származó  $\alpha$ -részecskék kétszer vagy háromszor több kettős törést okoznak, mint a  $\gamma$ - és a röntgensugarak. Meg kell azonban jegyezni, hogy a nagyon közeli kettős törések megkülönböztetésének lehetősége ebben a kísérletben sem nyilvánvaló.

A kísérleti adatok bizonytalansága miatt különösen is fontos megvizsgálni az általunk alkalmazott biológiai modell érzékenységét az egységnyi elnyelt dózis által okozott kettős törések számára vonatkozóan is. Emiatt a legkisebb  $42 \text{ Gy}^{-1}$  (Frankenberg et al., 1999) és a legnagyobb  $107 \text{ Gy}^{-1}$  idézett értékkel (Claesson et al., 2007) is végzek szimulációkat. Szeretném azonban azt is figyelembe venni, hogy a sejtben kialakult kettős törések száma arányos a sejtben lévő DNS-mennyiségével. Míután a DNS mennyisége megkétszereződik a sejtciklus S fázisa során, az előbbi értékeket csak az S fázist megelőző  $G_0$  és  $G_1$  fázis esetén alkalmazom, az S fázisban az egységnyi dózishoz rendelt kettős törések számát lineárisan növekvőnek tekintem, míg a  $G_2$  és M fázisok esetén a fenti értékek kétszeresével számolok<sup>11</sup>.

<sup>11</sup> A  $G_0$  fázisban a sejtek nyugalomban vannak, a  $G_1$  fázisban növekednek, az S fázisban megkétszereződik az örökítőanyag, a  $G_2$  fázisban a sejt felkészül az osztódásra, végül pedig az M fázisban osztódik.

DNS sérülések nemcsak az ionizáló sugárzással való kölcsönhatásból származhatnak; kialakulhatnak a sugárterheléstől függetlenül is. Éppen ezért az ilyen endogén kettős törések járulékát is figyelembe veszem, amikor a mutációk kialakulását vizsgálom. Vilenchik és Knudson szerint (2003) körülbelül 50 kettős törés keletkezik a sejtciklus S fázisa során az egyszálú törések átalakításának következtében. A többi sejtciklus esetén a spontán módon kialakuló kettős törések száma arányos a sejtben lévő DNS mennyiségével, értéke pedig  $0,05 \text{ h}^{-1}$  a  $G_0$  és  $G_1$  fázisban és  $0,1 \text{ h}^{-1}$  a  $G_2$  és  $M$  fázisban (Hazelton, 2008).

### **2.2.3.2. A DNS-sérülések kijavítása**

Nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy a sejtnek megvannak az eszközei arra, hogy a DNS sérüléseit kijavítsa. Több kutatás szerint a DNS sérülések kijavítása nem elsődrendű kinetikát követ. Fowler azt vetette fel (2002), hogy a hibajavítást másodrendű kinetika jellemzi vagy esetleg többféle elsődrendű kinetikájú hibajavítás van jelen egyszerre, melyek karakterisztikus idői aszimmetrikus eloszlást mutatnak. A kísérleti adatok mindkét esetben jól leírhatók egy olyan függvényvel, amely szerint a megmaradt DNS-sérülések száma fordítottan arányos a sérülések létrejötte óta eltelt idővel, azaz az ionizáló sugárzással való kölcsönhatás után egy karakterisztikus  $\tau$  idővel a kijavítatlan sérülések száma az eredeti mennyiség felére, újabb  $\tau$  idő elteltével pedig az eredeti mennyiség harmadára csökken (Fowler, 2002). Foray és kollégái feltételezték (2005), hogy a DNS-sérülések (a kettős törések is) különböző típusúak különböző javításra vonatkozó felezési időikkel, és arra jutottak, hogy a különböző típusú sérülésekhez rendelhető hibajavítási valószínűségek  $\Gamma$ -eloszlást mutatnak. A kísérleti adatokhoz való illeszkedés alapján mindkét modell alkalmazható lenne. Van azonban egy jelentős különbség a két modell között, ugyanis míg Fowler modelljében egy illesztendő paraméter van (2002), addig a Foray és társai modelljében a felezési idő eloszlásának leírásához két paraméterre van szükség (2005). Emiatt ebben a munkában – Occam elvét szem előtt tartva (1348) – az előbbi modellt alkalmazom. Különböző kísérleti adatok felülvizsgálata segítségével Fowler arra jutott (2002), hogy egértűd esetén a DNS-javítás karakterisztikus ideje ( $\tau$ ) 0,9 h. A szimulációk során ezt az értéket használom.

### **2.2.3.3. Az osztódásra képes sejtek sejtlethossza és a környező sejtek sejtpusztulási gyakorisága**

Az osztódásra képes sejtek sejtlethossza attól is függ, hogy a környező szövetben milyen gyakran pusztulnak el az osztódásra képes és az osztódásra nem képes sejtek. Az alkalmazott modellben csak az osztódásra nem képes sejtek pusztulnak el, ha a szövet nincs kitéve ionizáló sugárzásnak. A

sejtpusztulási gyakoriság e háttér-értékét ( $N_{ia}^0$ ) az osztódásra képes sejtek egyensúlyi számának és normális sejtelehosszának hányadosából képezem (rendre  $N_s$  és  $T_0$ ):

$$N_{ia}^0 = \frac{N_s}{T_0}, \quad (3)$$

ahol  $T_0$  30 nap (Adamson, 1985). A modellben csak a bazális és a kehelysejtek képesek az osztódásra.

Annak érdekében, hogy a szövet el tudja végezni a szervezetbeli feladatát, biztosítani kell számára a belső környezet dinamikusan állandóságát. Ennek az is feltétele, hogy a különböző feladatokat ellátó sejtek száma sem változhat tetszőleges mértékben. Emiatt feltételezem, hogy a hörgők hámszövetében sem lehet hosszú ideig alacsonyabb az élő sejtek száma, mint normálisan, azaz az ionizáló sugárzás sejtpusztító hatása révén közvetve az osztódó sejtek osztódási gyakoriságát is megnöveli krónikus terhelések esetén. Ez a megközelítés valószínűleg nem érvényes pillanatszerű és rövid ideig tartó besugárzások esetén, amint azt a bőr felső rétegében sugárterápia közben megfigyelt osztódási gyakoriság-csökkenés mutatja (Türesson et al., 2010). Emiatt a később bemutatandó, mutációk kialakulására vonatkozó eredmények csak krónikus besugárzások esetén tekintendők érvényesnek. Jellemzően ilyen krónikus terhelést okoznak az otthoni vagy munkahelyi levegőben jelenlévő radonleányelemek.

Annak a valószínűsége, hogy egy sejt túléli az  $\alpha$ -részecskékkal való kölcsönhatást ( $p_s$ ), exponenciálisan csökken a sejtmagot eltalált  $\alpha$ -részecskék számával ( $n$ ) (Hei et al., 1997; Soyland & Hassfjell, 2000). Ezzel szemben a citoplazmát ért találatok jelentősége sejtpusztulás vonatkozásában csekély (Wu et al., 1999; Soyland & Hassfjell, 2000). Ennek megfelelően a modellben a következő összefüggést használom:

$$p_s = \exp(-b \cdot n), \quad (4)$$

ahol  $b$  értéke 0,285 (Hei et al., 1997) vagy 0,587 (Soyland & Hassfjell, 2000). Most is – az egységnyi dózis által okozott kettős törések számához hasonlóan – két értékkel végzek szimulációkat, hogy lássuk a végeredmény érzékenységet a sejtpusztulási valószínűsége nézve.

Miután adott terhelés mellett meghatároztuk az egyes sejtek túlélési valószínűségét, egy véletlenszám-generátor segítségével becslést adhatunk az elpusztult sejtek és az osztódásra képes, terhelést túlélő sejtek számára vonatkozóan. Ennél a becslésnél természetesen figyelembe veszem azt is, hogy a sejt az ionizáló sugárzással való kölcsönhatástól függetlenül is elpusztulhat. Az átlagos sejtelehossz ( $T$ ) ezek után kiszámítható a napi terhelések függvényében, ha feltételezzük, hogy a

hámszövet vizsgált részén az egy nap alatt bekövetkező osztódások átlagos száma megegyezik az adott napon elpusztult sejtek várható számával. Ilyen módon a következő összefüggéshez jutunk:

$$T = \frac{N_p^S}{N_{ia}}. \quad (5)$$

Itt  $N_p^S$  jelöli azoknak az osztódásra képes sejteknek a számát, amelyek túlélték az adott napi sugárterhelést.

Fontos megjegyezni, hogy a modellben a sejtlethossznak van egy minimuma, ami egyenlő az  $S$ , a  $G_2$  és az  $M$  fázis hosszának összegével. Ennek a minimumnak a bevezetése kézenfekvő, hiszen nem lehet a biológiai folyamatokat tetszőlegesen felgyorsítani. A minimális sejtlethossz értékét pedig azért választom így, mert ezeknek a fázisoknak a hossza a különböző szövetekben körülbelül azonos, ami azt sejteti, hogy az ezekben a fázisokban bekövetkező folyamatok sebességét nem vagy csak kis mértékben lehet növelni. Az eredeti modellben (Hazelton, 2008) a  $G_1$  fázis hossza a szövetbeli sejtek számától függ. Ennek alapján nem veszem figyelembe a minimális sejtlethossz meghatározásánál, amivel alighanem alábecsülöm azt. Ennek következményeire a dolgozat későbbi részében még röviden visszatérek.

#### 2.2.3.4. A kialakuló mutációk számának becslése

Figyelembe véve a DNS-sérülések javítását, a kijavítatlan kettős törések ( $B$ ) számának időbeli ( $t$ ) változását a következő egyenlettel írhatjuk le:

$$B(t) = \frac{B_0}{1 + t/\tau}, \quad (6)$$

ahol  $B_0$  jelöli a  $t = 0$  időpillanathoz tartozó kettős törések számát, míg  $\tau$  a hibajavítás karakterisztikus ideje. Ha a DNS-sérülések kijavítását sztochasztikus folyamatnak tekintjük, akkor annak a valószínűsége, hogy egy adott kettős törés nincs kijavítva a keletkezése után  $t$  idővel ( $p_{nr}(t)$ ), az alábbiak szerint írható:

$$p_{nr}(t) = \frac{1}{1 + t/\tau}. \quad (7)$$

Az egy sejtben egy sejtlethossz nyomán kialakuló mutációk számát ( $M^*$ ) úgy becsülöm, hogy meghatározom a kettős törések várható számát a sejtosztódás időpontjában. Ezt a várható értéket úgy kapom meg, hogy a sejtlethosszra integrálok a kettős törések keletkezési gyakoriságának ( $P$ ) és ki nem javításuk valószínűségének szorzatát:

$$M^* = \int_0^T P(t') \cdot p_{nr}(T-t') dt'. \quad (8)$$

A (8) egyenletben a szorzat azt mutatja, hogy figyelmen kívül hagyom azt a lehetőséget, hogy a DNS-sérülések következtében a sejt lassabban lép át a sejtciklus egyik fázisából a következőbe.

A sejtek körülbelül 9 h-t töltenek az S fázisban, 2 h-t a  $G_2$  fázisban és 1 h-t az M fázisban (Ijiri & Potten, 1990)<sup>12</sup>. Miután mind az endogén eredetű, mind az ionizáló sugárzás nyomán létrejött kettős törések egységnyi idő alatt keletkezett száma függ attól, hogy a sejtciklus melyik fázisában jár a sejt, célszerű a (8) kifejezés jobb oldalát a különböző fázisokhoz köthető mutációk összegeként felírni:

$$M^* = \int_0^{T-12h} P^{G_0, G_1}(t') \cdot p_{nr}(T-t') dt' + \int_{T-12h}^{T-3h} P^S(t') \cdot p_{nr}(T-t') dt' + \int_{T-3h}^T P^{G_2, M}(t') \cdot p_{nr}(T-t') dt' \quad (9)$$

Itt  $P$  jobb felső indexe a megfelelő sejtciklusfázist jelöli.

Az endogén eredetű sérülések esetén a kettős törések keletkezési gyakorisága az integrálási tartományokon belül állandó, amint azt a következő kifejezés mutatja ( $P$  jobb alsó  $e$  indexe az endogén eredetre utal):

$$P_e(t') dt = \begin{cases} P_e^{G_0, G_1} = \frac{0.05}{1h} dt & , \text{ ha } 0 \leq t' \leq T-12h \\ P_e^S = \frac{50}{9h} dt & , \text{ ha } T-12h \leq t' \leq T-3h \\ P_e^{G_2, M} = \frac{0.1}{1h} dt & , \text{ ha } T-3h \leq t' \leq T \end{cases} \quad (10)$$

Emiatt az integrálás a (9) kifejezés jobb oldalán analitikusan elvégezhető:

$$M_e^* = P_e^{G_0, G_1} \cdot \tau \cdot \log \left( 1 + \frac{T/\tau}{1 + 12h/\tau} \right) + P_e^S \cdot \tau \cdot \log \left( \frac{1 + 12h/\tau}{1 + 3h/\tau} \right) + P_e^{G_2, M} \cdot \tau \cdot \log \left( 1 + \frac{3h}{\tau} \right) \quad (11)$$

Behelyettesítve a paramétereket, az alábbi kifejezéshez jutunk:

$$M_e^* \approx 0.045 \cdot \log \left( 1 + \frac{T}{\tau} \right) + 5.99 \quad (12)$$

A kettős törések keletkezési gyakorisága az ionizáló sugárzás által okozott sérülések esetén is függ attól, hogy a kölcsönhatás időpontjában a sejtciklus mely fázisában van a sejt. Ezt a kapcsola-

<sup>12</sup>Bár ezek az adatok egér vastagbél sejtjeire vonatkoznak, mégis ezeket alkalmaztam az eredeti modellhez hasonlóan (Hazelton, 2008). E fázisok hosszában azonban nem várhatóak nagyon jelentős különbségek a gerincesek különböző sejtjei között, ha figyelmen kívül hagyjuk az embrionális fejlődés szakaszát. Cooper például egy tipikus gyakran osztódó emberi sejt esetén az S,  $G_2$ , és M fázis hosszát rendre 8 h-nak, 4 h-nak és 1 h-nak becsüli (2000).

tot az alábbi matematikai kifejezéssel írhatjuk le ( $P$  jobb alsó  $r$  indexe a sugárzással kapcsolatos eredményre utal):

$$P_r(t') dt = \begin{cases} P_r^{G_a, G_i} = \beta \cdot D & , \text{ ha } 0 \leq t' \leq T - 12h \\ P_r^S = \beta \cdot \left( 1 + \frac{t' - (T - 12h)}{9h} \right) \cdot D & , \text{ ha } T - 12h \leq t' \leq T - 3h \\ P_r^{G_s, M} = 2 \cdot \beta \cdot D & , \text{ ha } T - 3h \leq t' \leq T \end{cases} \quad (13)$$

Itt  $D$  jelöli a sejt által naponta elnyelt dózist (Gy/nap-pal kifejezve), míg  $\beta$  az  $\alpha$ -részecskék által okozott kettős törések keletkezési gyakorisága (Gy<sup>-1</sup>-nel kifejezve). A különböző találatokból származó sejt dózisos összegzése magában foglalja azt a feltevést, hogy a különböző találatokból származó sérülések és így ezek javítási folyamata is egymástól függetlenek. Miután az S fázisban a keletkezési gyakoriság változik az időben, a (9) kifejezésnek csak az első és az utolsó tagját integrálom analitikusan:

$$M_r^* = \beta \cdot D \cdot \tau \cdot \log \left( \frac{1 + \frac{T}{\tau}}{1 + \frac{12h}{\tau}} \right) + 2 \cdot \beta \cdot D \cdot \tau \cdot \log \left( 1 + \frac{3h}{\tau} \right) + \int_0^{9h} \beta \cdot D \cdot \left( 1 + \frac{u}{9h} \right) \cdot \frac{1}{1 + \frac{12h - u}{\tau}} du \quad , \quad (14)$$

ahol  $u$  integrálási változóként szerepel. Ha az utolsó tagot numerikusan integráljuk, és behelyettesítjük az ismert paramétereket, akkor a következő kifejezéshez jutunk:

$$M_r^* \approx \beta \cdot D \cdot \left( 0.0375 d \cdot \log \left( 1 + \frac{T}{\tau} \right) + 0.0818 d \right) \quad , \quad (15)$$

ahol  $d$  a napot, mint mértékegységet jelöli.

Ha egy sejt, amelynek DNS-e sérült, elpusztul, akkor ez a sérülés nem eredményez mutációt. Míndedig azonban ezt a lehetőséget nem vettem figyelembe. Annak érdekében, hogy a mutációk számára jobb becslést adjak, az egyes sejtekben kialakuló mutációk számára vonatkozó, a pusztulás lehetőségét figyelmen kívül hagyó várható értéket [ $M^*$  a (12) és a (15) kifejezésekben] megszorozom annak a valószínűségével, hogy az adott ( $i$ ) sejt túléli az adott napi terhelést ( $p_s$ ). Ezenkívül miután a sejtlethossz-rövidülés hatását is vizsgáljuk, az egységnyi idő alatt keletkező mutációk száma érdekesebb számunkra, mint az egy sejtlethossz alatt keletkezett mutációké. Az  $i$  sejten keletkező mutációk napi átlagos számát úgy határozom meg, hogy az egy sejtlethossz alatt

keletkezett mutációk becsült számát ( ${}^iM$ ) elosztom a sejtlethosszal. Így a mutációk keletkezési gyakoriságát a következő kifejezéssel becsülöm:

$${}^iM = \frac{1}{T} p_S \cdot ({}^iM_e^* + {}^iM_r^*). \quad (16)$$

A vizsgált hámszövetdarabon összesen keletkezett mutációk átlagos napi számát ( $M^{szövet}$ ) az egyes osztódó sejtekben keletkezett mutációk átlagos napi számának összegeként kapjuk meg:

$$\begin{aligned} M^{szövet} &= \sum_i \frac{1}{T} p_S \cdot ({}^iM_e^* + {}^iM_r^*) \approx \\ &\approx \sum_i \frac{1}{T} p_S \cdot \left( 0.045 \cdot \log \left( 1 + \frac{T}{\tau} \right) + 5.99 + \beta \cdot D \cdot \left( 0.0375 \text{ d} \cdot \log \left( 1 + \frac{T}{\tau} \right) + 0.0818 \text{ d} \right) \right). \end{aligned} \quad (17)$$

Itt  $i$  az egyes osztódásra képes sejteken fut végig (ennek megfelelően  ${}^iD$  az  $i$ . sejt által elnyelt napi dózist jelenti). Végül ha a szövetdarab vizsgált részén naponta keletkező mutációk számát elosztjuk a napi terhelést túlélő, osztódásra képes sejtek számának ( $N_p^s$ ) várható értékével, akkor eljutunk az egy osztódásra képes sejtben naponta keletkező mutációk átlagos számához ( $m$ ):

$$m = \frac{M^{szövet}}{E(N_p^s)} = \frac{\sum_i \frac{1}{T} p_S \cdot ({}^iM_e^* + {}^iM_r^*)}{\sum_i p_S}. \quad (18)$$

Ennél az utolsó lépésnél azt vettem figyelembe, hogy az elpusztuló sejtek helyét a túlélő sejtek töltik be osztódásukkal. Azaz a túlélő, osztódásra képes sejtekben keletkezett mutációk a sejtek osztódása révén több sejtben is megmutatkoznak.

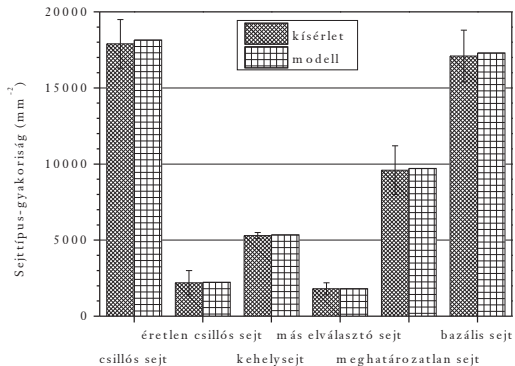
Annak érdekében, hogy össze lehessen hasonlítani az ionizáló sugárzás által közvetlenül okozott DNS-sérülések és a közvetve okozott sejtlethossz-rövidülés jelentőségét, azt a tényt használom ki, hogy számítógépes modellünkben a két hatást egymástól függetlenül ki és be tudjuk kapcsolni. Így a (17) és (18) kifejezések jobb oldalát négy különböző esetben határozom meg. Először sem a DNS-sérüléseket, sem pedig a sejtlethossz-rövidülést nem veszem figyelembe, amivel a háttér mutációs gyakoriságra adok becslést, azaz az ionizáló sugárzástól függetlenül keletkező mutációk keletkezési gyakoriságára. A következő két esetben vagy csak a DNS-sérüléseket vagy csak a megnövekedett osztódási gyakoriságot veszem figyelembe, azaz vagy  $T$  egyenlő a normál osztódási gyakorisággal (függetlenül a túlélő sejtek hányadától) vagy  ${}^iD$ -ket teszem nullával egyenlővé (a számtal dózissoktól függetlenül) a (17) és (18) egyenletekben. Az utolsó esetben mindkét mechanizmust figyelembe veszem.



## 2.3. Eredmények

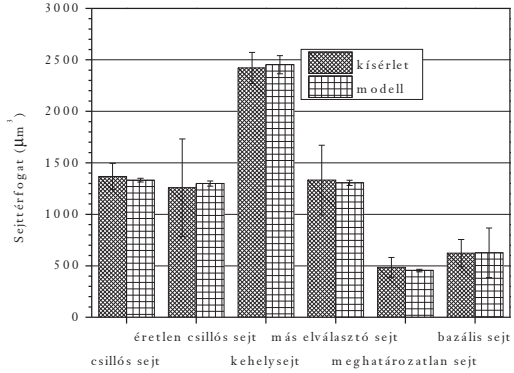
### 2.3.1. A hámszövetmodell matematikai modelljének tulajdonságai

A hámszövet matematikai modelljének kísérleti adatokkal való összevetésénél a sejtípusok gyakoriságát, a sejtek átlagos térfogatát, a sejtmagok függőleges vetületének hosszát és a különböző sejtek sejtjeinek és sejtmagjainak mélységi eloszlását vizsgálok.



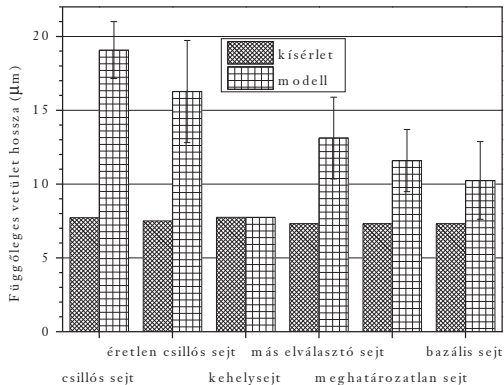
**3. ábra:** Egységnyi felületre jutó sejtek száma a hámszövet matematikai modelljében kísérleti adatokkal összehasonlítva (Mercer et al., 1994)

A 3. ábra azt mutatja, hogy az egységnyi felületre jutó sejtszámok tekintetében a modell jellemzői igen jól egyeznek a kísérleti adatokkal. A különbség a hámszövetdarab méretétől függ, azaz a modell méretének növelésével e különbség tetszőleges mértékben csökkenthető. A 3. ábrán bemutatott adatok egy olyan hámszövetdarabra vonatkoznak, amelynek szélessége és hosszúsága egyaránt 232  $\mu\text{m}$ . A sejtmagok száma a modellben megegyezik a sejtek számával, ezért ezek bemutatásától eltekintek.



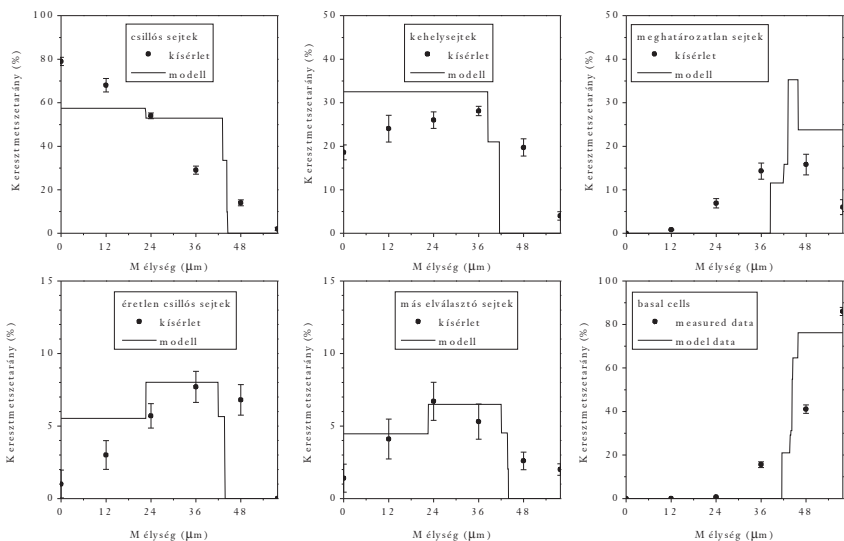
**4. ábra:** A sejtek átlagos térfogata a hámszövet matematikai modelljében kísérleti adatokkal összehasonlítva (Mercer et al., 1991, 1994)

A modellt jellemző átlagos sejttérfogatok szintén igen jól közelítik a kísérleti adatokat: a különbség kisebb, mint a mért sejttérfogatok szórása, ahogyan ez a 4. ábrán látható.



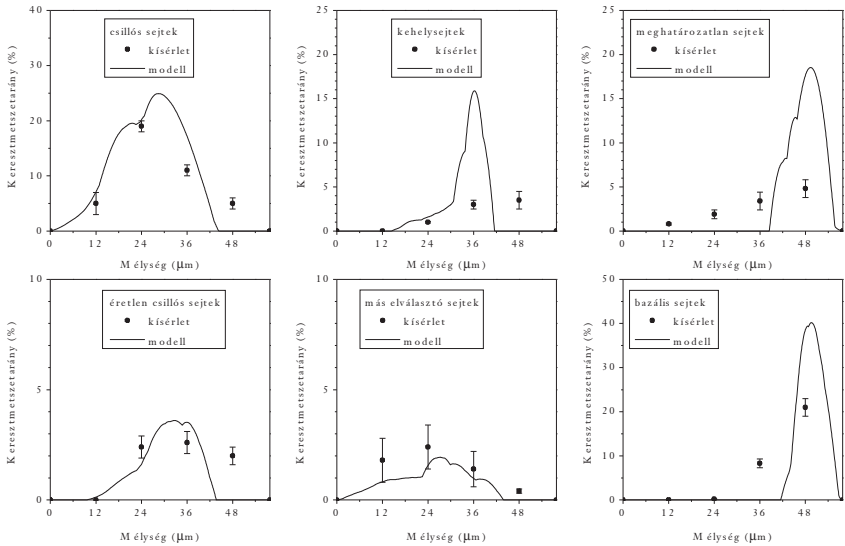
**5. ábra:** A sejtmagok függőleges tengelyre vonatkozó vetületének hossza a háromszöves matematikai modelljében kísérleti adatokkal összehasonlítva (Mercer et al., 1994)

A sejtmagtérfogatok pontosan egyeznek a mért vagy mérésből számított adatokkal, ezért ezt ábrán nem mutatom be. Ehelyett a modellbeli, ellipszoid alakú sejtmagok függőleges tengelyének átlagos hosszát hasonlítom össze a sejtmagok mért (illetve a meghatározatlan és éretlen csillós sejtek esetén becsült) függőleges vetületének hosszával. Az 5. ábrán nagy különbségeket láthatunk a mért adatok és a modell átlagai között a kehelysejteken kívül valamennyi sejttípus esetén. A kehelysejtek azért jelentenek kivételt, mert csak ennél a sejttípusnál hagyhattam a magasságot változatlanul, míg a többi sejttípusnál a sejtmag alakját torzítani kellett ahhoz, hogy elférjenek a sejten belül. Megfigyelhető, hogy minél gyakrabban fordul elő egy sejttípus a keskenyebb sejtoszlopokban, annál nagyobb az eltérés a kísérleti adatoktól. Ezenkívül észre lehet venni azt is, hogy a sejtmagok vízszintes keresztmetszetének növekedésével párhuzamosan növekszik a modelladatok pontatlansága is.



**6. ábra:** A sejtek mélységi eloszlása a hámszövet matematikai modelljében kísérleti adatokkal összehasonlítva (Mercer et al., 1991)

A sejtípusok mélységi eloszlásai sem illeszkednek igazán jól a kísérleti adatokra. A különbségeket a 6. ábra szemlélteti, ahol látható, hogy modellben egy-egy sejtípus teljes keresztmetszetből elfoglalt területe lépcsősen változik a mélység függvényében. A lépcsőjellel a sejtek hasábalakjával magyarázható, míg a lépcsők alacsony száma annak köszönhető, hogy kevés fajta sejtszlopot alkalmaztam. A sejtmagok mélységi eloszlásánál hasonlóan nagy különbségek figyelhetők meg (7. ábra). Mivel azonban a sejteket hasábokkal, a sejtmagokat pedig forgás-ellipszoidokkal modelleztem, ebben az esetben a kapott függvények sokkal simábbak.



7. ábra: A sejtmagok mélységi eloszlása a hámszövet matematikai modelljében kísérleti adatokkal összehasonlítva (Mercer et al., 1991)

A hörgők hámszövetének fent bemutatott modellje ismereteim szerint az egyetlen a szakirodalomban, amely lehetővé teszi azt, hogy a sejtek sejtmagjainak és citoplazmáinak sugárterhelését párhuzamosan határozzuk meg. Ez a tulajdonsága alkalmassá teszi arra, hogy az alkalmazott egyszerűsítések és az ezekből adódó, kísérleti adatoktól való eltérések ellenére a sejtdozimetriai modellel lehetővé tegye a mutációk kialakulását leíró modell bemenő adatainak megfelelő pontosságú kiszámítását. Ebben a munkában nem használom ki a modell azon a tulajdonságát, hogy segítségével a sejtek egymáshoz viszonyított térbeli elhelyezkedése is kezelhető, ami a sejtek közötti kommunikáció modellezésénél igen hasznos lehet.

### 2.3.2. Sejtmag-találatszámok és sejtdózisok a kiüledés tekintetében forró területeken

A sejtdozimetriai mennyiségeket azzal a feltevéssel határozom meg, hogy a hámszövetet egy 5  $\mu\text{m}$  vastagságú, nyákból és az alatta lévő szol állapotú anyagból álló folyadék borítja, és az  $\alpha$ -bomlások ennek a felszínén következnek be. Mindkét feltevés bizonyos szempontból pontatlan. A centrális légutakban ugyanis a folyadék vastagságára nézve inkább nagyobb értékeket találunk a szakirodalomban (ICRP, 1994; Vekman et al., 2003; Song et al., 2009), miközben az ICRP azt is feltételezi

(1994), hogy a radonleányelemek (illetve az azokat hordozó részecskék) oldódnak a nyákban, azaz a bomlások egy része a felszín alatt következik be. A két feltevésünk pontatlansága tehát a sejtszintű terhelések vonatkozásában valamelyest ellensúlyozza egymást. Fontos azonban megjegyezni, hogy a légutakat borító folyadék vastagságát számos tényező befolyásolja. A nyák vastagsága a légúti generációs szám növekedésével csökken (Mercer et al., 1992; Sturm & Hofmann, 2007), ugyanakkor a kor előrehaladtával párhuzamosan csökkenő nyáksebesség utalhat a nyák megvastagodására is (Sturm, 2011). Ezeken kívül a populáció különböző tagjai esetén sem azonos a nyákvastagság: a genetikai háttértől (szélsőséges példája a cisztás fibrózis, Song et al., 2009) és az életmódtól is függ (szélsőséges példája a dohányzás, Baias et al., 2009). Fontos az is, hogy egyes kísérletek azt mutatják, hogy a radonleányelemek nem oldódnak a nyákban (Podgorski & Sosnowski, 2000). A fentiek miatt a két feltevést talán inkább bizonytalannak, mint pontatlannak kell nevezni. A nyák vastagságának hatását e dolgozatban nem elemzem; ezzel kapcsolatos eredményeim két konferenciaanyagban találhatóak meg (Madas & Balásházy, 2009, 2010).

A független változó, azaz az egységnyi felületre jutó bomlások száma vonatkozásában a 0 és  $1,72 \mu\text{m}^{-2}$  közötti tartományt vizsgáltam. Ez a tartomány magában foglalja azt az értéket is, amely a kiüledés tekintetében forró területek egy nagyon kicsiny,  $0,14 \text{ mm}^2$  területű felszínére jellemző, ha a makroszkopikus sugárterhelés  $0,269 \text{ WLM}$ , ami az egykori Új Mexikó uránbányában ( $5,7 \text{ WL}$ ) nyolc óra munkával egyenértékű (Szóke et al., 2008)<sup>13</sup>. A felületi bomlássűrűség<sup>14</sup> minden értéke esetén ötszáz független szimulációt végeztem annak érdekében, hogy a sejtdozimetriai mennyiségek és a túlélési hányadok tapasztalati szórását meghatározhassam (8–12. ábra). A sejtszintű terheléseket, azaz jelen esetben az átlagos és maximális sejtmagtartalék-számokat, valamint az átlagos és maximális sejt dózist a felületi bomlássűrűség függvényében ábrázoltam. Mivel azonban az átlagos szövetdózis (azaz az összes sejtben elnyelt összes energiának és a sejtek összömegének a hányadosa) várható értéke egyenesen arányos a felületi bomlássűrűséggel, ez a szövetdózis vízszintes tengelyként szintén látható a 8–12. ábrákon a panelek felső részén.

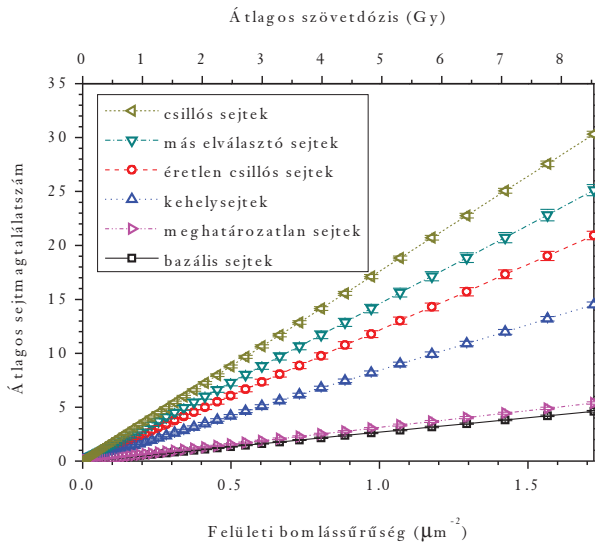
Számolásaim szerint a szövetdózis és a felületi bomlássűrűség hányadosa  $4,96 \text{ Gy}\cdot\mu\text{m}^2$ . Figyelembe véve, hogy  $0,269 \text{ WLM}$  expozíciónak  $0,71 \mu\text{m}^{-2}$  felületi bomlássűrűség felel meg egy  $0,14 \text{ mm}^2$  méretű területen, az erre a forró területre jellemző lokális hámszövetdózis és az expozíció között a  $13,1 \text{ Gy/WLM}$  ( $= 4,96 \text{ Gy}\cdot\mu\text{m}^2 \cdot 0,71 \mu\text{m}^{-2} / 0,269 \text{ WLM}$ ) tényezővel írhatjuk le a kapcsolatot. Egy

<sup>13</sup>A hivatkozott cikkben ugyan nem szerepel a  $0,71 \mu\text{m}^{-2}$ -os érték, de az ott közölt adatokból meghatározható. A  $0,14 \text{ mm}^2$ -es terület a légúti geometria diskretizálásánál alkalmazott rács tulajdonságaiból adódik.

<sup>14</sup>Az egyszerűség kedvéért ezután ezt a kifejezést is használom a precízebb „egységnyi felületre jutó bomlások száma” helyett.

nemrég megjelent közlemény szerint a dóziskonverziós együttható radonleányelemekre vonatkozóan 15 mSv/WLM (Al-Jundi et al., 2011). Ez azt jelenti, hogy 100 mSv radonleányelemekből származó effektív dózis esetén a hörgők hámszövetének egyes kicsiny részei 87,3 Gy dózist nyelnek el.

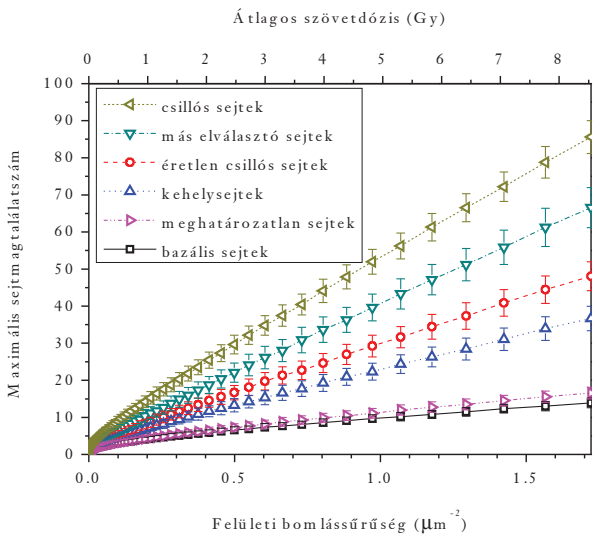
Mind a sejtmagtalálatoknál, mind a sejt dózisoknál átlagokat és maximumokat mutatok be. Mivel azonban sem az átlag, sem a maximum kifejezés nem egyértelmű, ezek jelentését kell előbb tisztázni. Átlagos találat szám alatt azt a mennyiséget értem, amelyet úgy kapunk, hogy előbb kiszámítjuk egy adott sejt típushoz tartozó sejteket eltalált  $\alpha$ -részecskék számának és a sejt típushoz tartozó sejtek számának hányadosát, majd a különböző futtatásokban így kapott értékeket átlagoljuk. A maximális találat szám kifejezés azt a mennyiséget jelöli, amelyet úgy kapunk, hogy átlagoljuk a különböző futtatásokban megfigyelt legnagyobb találat szám értékeket minden egyes sejt típus esetén. Az átlag és a maximum a sejt dózisok esetén ugyanígy értendő.



**8. ábra:** Az átlagos sejtmagtalálat szám a felületi bomlási sűrűség és az átlagos szövett dózis függvényében a különböző sejt típusok esetén

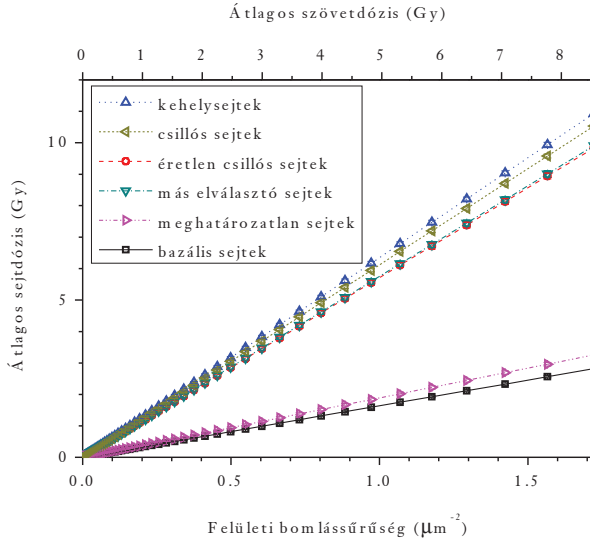
Amint az várható, az átlagos találat szám lineárisan nő a szövett dózissal (8. ábra). Az egyenesek meredeksége a sejt típusra jellemző mélyégi eloszlástól, valamint a sejtek térfogatától függ. Ennek

megfelelően a bazális sejt esetén a legkisebb ( $0,54 \text{ Gy}^{-1}$ ), majd a meghatározatlan ( $0,63 \text{ Gy}^{-1}$ ), a kehely- ( $1,70 \text{ Gy}^{-1}$ ), az éretlen csillós ( $2,45 \text{ Gy}^{-1}$ ), a más elválasztó ( $2,94 \text{ Gy}^{-1}$ ), végül pedig a csillós sejt következik ( $3,55^{-1}$ ). A sejtmagtalálatok maximális száma és a felületi bomlássűrűség (illetve átlagos szövetdózis) közötti kapcsolatot leíró függvény konkáv, ami szintén megfelel a várakozásnak (9. ábra). A sejttípusok „sorrendje” ugyanaz mint az átlagértékek esetén, vagyis a maximum is a csillós sejtek esetén a legnagyobb és a bazális sejtek esetén a legkisebb.



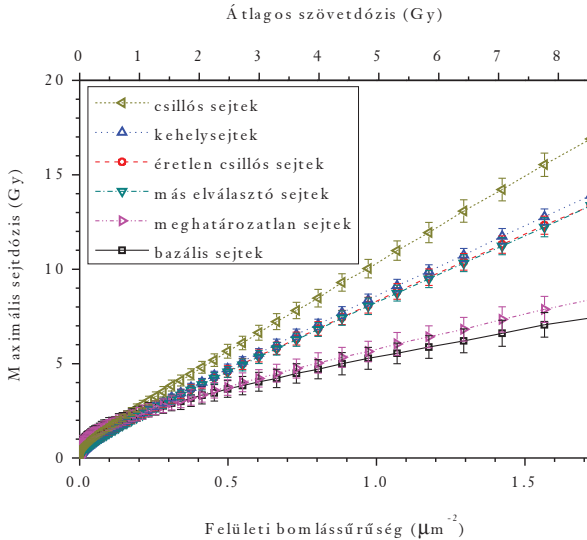
9. ábra: A maximális sejtmagtalálatszám az egységnyi felületre jutó bomlások száma és az átlagos szövetdózis függvényében a különböző sejttípusok esetén





10. ábra: Az átlagos sejtdózis a felületi bomlássűrűség és az átlagos szövett dózis függvényében a különböző sejtípusok esetén

Miután a mutációk kialakulását leíró modell bemenő adatai között a sejtmagtálatok mellett a sejtdózisok szerepelnek, a 10. ábrán az átlagos sejtdózisokat mutatom be az eddigieknek megfelelően a felületi bomlássűrűség és az átlagos szövett dózis függvényében. Az átlagos sejtdózis minden sejtípus esetén lineáris függvénye a szövett dózisonak. A görbék meredeksége a sejtek mélységi eloszlásától függ, és független a sejtterefogatoktól. Ennek megfelelően a legnagyobb a kehelysejt esetén (1,28), majd a csillós (1,23), a más elválasztó (1,16), az éretlen csillós (1,15) és a meghatározatlan sejt következik (0,38), végül a bazális sejt zárja a sort (0,33).

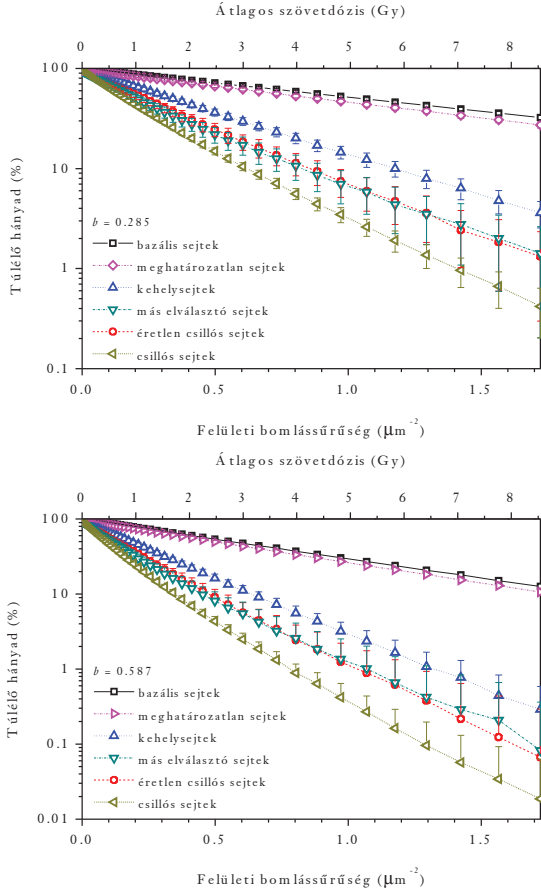


**11. ábra:** A maximális sejtdózis az egységnyi felületre jutó bomlások száma és az átlagos szövetdózis függvényében a különböző sejttípusok esetén

Amint az várható, a maximális sejtdózis és az átlagos szövetdózis közötti összefüggés nem lineáris (11. ábra); ehhez nem kell magyarázatot fűzni. Az azonban már nem nyilvánvaló, hogy a maximális sejtdózisok a csillós sejt esetén miért nagyobbak mint a kehelysejtnél, ha az átlag esetén ennek az ellenkezője igaz. A magyarázat a sejtmagtérformák különbségében rejlik. Minél kisebb ugyanis az a térfogat, amelyben az elnyelt energiát meghatározzuk, annál nagyobb az elnyelt dózis szórása. Mivel a csillós sejtre és a kehelysejtre jellemző átlagdózisok közötti különbség kicsi, és a csillós sejtek majdnem feleakkorák, mint a kehelysejtek, a csillós sejtre jellemző maximum meghaladja a kehelysejtre jellemzőt. A többi sejttípus, vagy még inkább sejttípuspár esetén a mélységi eloszlások közötti különbség, illetve ebből fakadóan az átlagdózisok közötti különbség olyan nagy, hogy a kisebb sejtekre jellemző nagyobb szórás a sejtdózisokban nem képes azt ellensúlyozni. Emiatt a maximális dózisokból adódó sorrend megegyezik az átlagdózisokból adóddal.

### 2.3.3. *Túlélő hányadok*

A dozimetriai mennyiségek után figyelmünket a biológiai hatás jellemzésére fordíthatjuk. Az alkalmazott modell paramétereit – mint korábban írtam – kísérleti adatokból vettem át. Mivel azonban a mért mennyiségek között elég jelentős különbségek vannak, a számításokat két különböző paraméterbeállítás mellett végeztem el. Az egyik esetben a paramétereket úgy választottam ki a kísérleti adatokból, hogy a mutációk kialakulásában a DNS-sérülések jelentősége maximális, míg a sejtpusztulás hatása minimális legyen. Így az ionizáló sugárzás hatására kialakult DNS kettős törések száma és a sejt dózis közötti arányossági tényező ( $\beta$ )  $107 \text{ Gy}^{-1}$  (Claesson et al., 2007), míg a sejtek túlélési valószínűségét jellemző állandó ( $b$ ) 0,285 (Hei et al., 1997). Ezt a paraméterbeállítást ezután „A” paraméterbeállításnak nevezem. A másik, „B” paraméterbeállítás esetén a paramétereket úgy választottam, hogy a DNS-sérülések hatása minimális, a sejtpusztulás hatása pedig maximális legyen. Ennek érdekében  $\beta = 42 \text{ Gy}^{-1}$  (Frankenberg et al., 1999), és  $b = 0,587$  (Soyland & Hassfjell, 2000).



**12. ábra:** A különböző sejtípusok túlélő hányadai az egységnyi felületre jutó bomlások száma és az átlagos szövetdózis függvényében az „A” (felső panel) és „B” (alsó panel) paraméterbeállítás mellett

A 12. ábra a túlélő hányadokat mutatja a szövetdózis függvényében a két vizsgált paraméterbeállítás mellett (a felső panel az „A”, az alsó panel a „B” paraméterbeállításhoz tartozik). Amint az várható, a túlélési hányadok exponenciálisan csökkenek a szövetdózis növekedésével. Emiatt a számított értékekre az alábbi exponenciális függvényt illesztettem:

$$SF = \exp(-\gamma \cdot D_{szövet}) \quad (19)$$

Itt  $SF$  jelöli az adott sejttípushoz tartozó sejtek túlélési hányadát,  $D_{szövet}$  pedig a szövetdózist. Az illesztett  $\gamma$  paraméterértékek a 2. táblázatban láthatóak. Nyilvánvaló, hogy a túlélési hányad jelentősen függ a mélységi eloszlástól: a felső rétegben a sejtek jóval nagyobb hányada pusztul el, mint az alsóban. Ha újra a korábbi példát vizsgáljuk, megállapíthatjuk, hogy nyolc óra munka az egykori Új Mexikó uránbányában (5,7 WL), ami 4 mSv effektív dózissal felel meg (Al-Jundi et al., 2011), a hámszövet  $\alpha$ -részecskéknél leginkább kitett részén 3,52 Gy szövetdózist eredményez, ami a bazális sejtek 37,4 %-ának, a csillós sejtek 95 %-ának és az összes sejt 64,6 %-ának pusztulását jelenti, még az „A” paraméterbeállítás esetén is, amelynél a sejtpusztulás jelentősége kisebb.

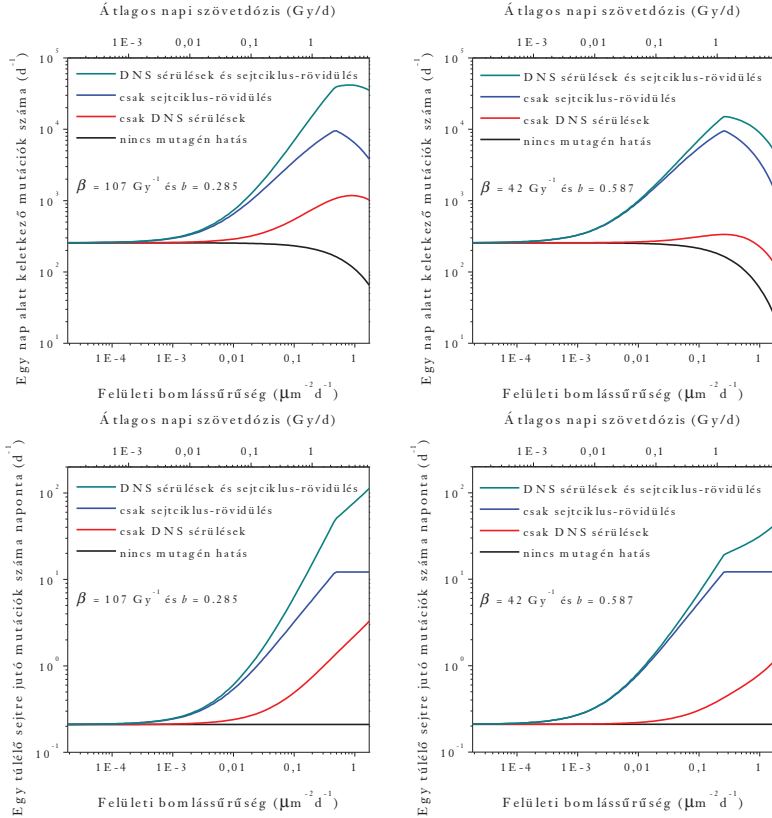
**2. táblázat.** A (19) kifejezésben megadott függvény illesztésével kapott értékek a  $\gamma$  paraméterre vonatkozóan a két vizsgált paraméterbeállítás esetén

Sejttípus	„A” paraméterbeállítás	„B” paraméterbeállítás
Bazális sejtek	0,133	0,248
Meghatározatlan sejtek	0,168	0,291
Kehelysejtek	0,407	0,746
Más elválasztó sejtek	0,673	1,22
Éretlen csillós sejtek	0,603	1,08
Csillós sejtek	0,850	1,52

### 2.3.4. Mutációk kialakulása az ionizáló sugárzás hatására

Mielőtt rátérek a dolgozat általam legizgalmasabbnak tartott részére, amely az ionizáló sugárzás hatására kialakuló mutációkkal kapcsolatos eredményeimet foglalja össze, néhány szót kell ejtenem az alkalmazott modell érvényességi körével kapcsolatban. Az előző alfejezetekben tárgyalt eredményeknél nem volt nagy jelentősége annak, hogy az adott makroszkopikus terhelést megelőzően milyen expozícióknak volt kitéve a légutak hámszövege: a sejtdozimetriai mennyiségek teljesen, míg a túlélési hányadok jó közelítéssel függetlenek ettől. A mutációk kialakulásának modellezésénél azonban azzal a feltevéssel éltem, hogy a szövetbeli sejtszám nem lehet hosszú távon alacsonyabb (vagy legalábbis sokkal alacsonyabb), mint a normál érték. Emiatt a modell nem érvényes abban az esetben, ha a besugárzás csak rövid ideig (néhány napig vagy néhány hétig) tart. Sugárkezelések közben végzett megfigyelések ugyanis azt mutatják, hogy a bőrben a néhány hetes kezelés alatt mindvégig alacsonyabb az osztódási gyakoriság, mint a szövet egészséges állapotában, még a hétvé-

géből fakadó szünetet követően is (Turesson et al., 2010). Emiatt ennek az alfejezetnek minden eredménye mögött az a feltevés áll, hogy a besugárzás néhány hónapig vagy néhány évig tart. Az eredmények pedig azt mutatják be, hogy ezen a hosszú időszakon belül egy nap terhelése milyen következményekkel jár. Ennek megfelelően ebben a részben a terhelést kifejező mennyiségek helyett azok egységnyi időre (egy napra) vonatkoztatott értékei a független változók, és hasonlóképpen nem a mutációk teljes száma, hanem az egy nap alatt keletkező mutációk száma (azaz a mutációs ráta) a függő változó.



13. ábra: A naponta keletkező mutációk száma a vizsgált hámszövetdarabon (felső panelek) és a naponta keletkező mutációk számának és a túlélő, osztódásra képes sejtek számának hányadosa (alsó panelek) az egységnyi felületre jutó bomlások száma és az átlagos szövetdózis függvényében az „A” (bal oldali panelek) és „B” (jobb oldali panelek) paraméterbeállítás esetén. Valamennyi tengely logaritmikus skálájú.

### 2.3.4.1. A sejtosztódási gyakoriság és a DNS sérülések jelentősége az ionizáló sugárzás által okozott mutációk kialakulásában

A 13. ábra felső paneljei a vizsgált szövetdarab sejteiben egy nap alatt keletkező mutációk számát mutatják be, míg az alsó paneleken az egy túlélő sejtre jutó mutációk napi száma látható a napi sugárterhelés függvényében. A bal panelek az „A” paraméterbeállítással, míg a jobb panelek a „B” pa-

paraméterbeállításával számított eredményeket mutatják. Az ábra minden egyes paneljén négy görbét láthatunk, ami a négy modellezett esetnek felel meg. A fekete görbék a háttér mutációs rátát illusztrálják, azaz azt az esetet, amikor az ionizáló sugárzás nem okoz mutációkat. A második esetben, amit a piros görbék mutatnak be, azt feltételezem, hogy az ionizáló sugárzás csak DNS sérülések keltésén keresztül járul hozzá a mutációk számának növekedéséhez. A harmadik esetben, amelynek a kék görbék felelnek meg, azzal a feltevessel élek, hogy a sugárzás mutagén volta teljes egészében a sejtosztódási gyakoriság megnövekedésében rejlik. Végül a zöld görbék mutatják a valós eset modelljét, amikor mindkét mechanizmust figyelembe veszem.

A felső paneleken a három felül futó görbe kezdetben együtt növekszik a sugárterheléssel, de nagyon nagy dózisteljesítményeknél már csökkennek. Eközben a fekete görbék monoton csökkennek a szövet-dózisteljesítmény növekedésével. Itt, a felső paneleken minden csökkenés magyarázatát a sugárzás által okozott sejtpusztulás adja, ami a sejtek számának csökkenését, és ezáltal a mutációk számának csökkenését jelenti. A szövetben azonban a környező sejtek osztódásuk révén pótolhatják az elpusztult sejteket, az új sejtek pedig tartalmazzzák az osztódás előtt keletkezett mutációkat is. Erről a folyamatról azonban a felső panelek nem adnak számot, hatása csak az alsó paneleken lévő görbéken mutatkozik meg, amelyekről később lesz szó.

Összehasonlítva a 13. ábra felső paneljeit, látható, hogy a két vizsgált mutagén mechanizmus jelentősége függ a paraméterbeállítástól, bár mindkét esetben a sejtpusztulási gyakoriság növekedése miatti sejtosztódás fokozódás az uralkodó mechanizmus. Ettől függetlenül megállapítható az is, hogy körülbelül 50-100 mGy/nap szövet-dózisteljesítmény felett a sugárzás által okozott DNS sérülések is jelentősen hozzájárulnak a mutációk kialakulásához.

Fontos megjegyezni, hogy a sejtpusztulás itt modellezett hatása teljesen független attól a jelenségtől, amellyel Heidenreich és Paretzke (2008) az ionizáló sugárzás promócióra gyakorolt hatását magyarázzák. Abban az esetben ugyanis arról van szó, hogy ha egy sejt valamely mutáció birtokában gyakrabban képes osztódni, mint a környező nem mutáns sejtek, akkor az ionizáló sugárzás a miatta megnövekedett sejtpusztulási gyakoriság révén hozzájárul e mutáns sejtek elszaporodásához. Ez pedig, feltételezve, hogy a transzformáció bekövetkezéséhez több mutációra van szükség, annak a valószínűségét növeli, hogy a szövetben keletkezik egy transzformált sejt, ami a TSCE-modellben az utolsó sztochasztikus lépés a rák kialakulása felé<sup>15</sup>. A mi esetünkben azonban nem arról van szó, hogy egy meglévő mutáció szövetbeli elterjedéséhez hogyan járul hozzá a sugárzás miatti megnövekedett sejtpusztulási gyakoriság, hanem arról, hogy a sugárzás miatt megnövekedett osz-

---

<sup>15</sup> A modell vázlatos ismertetése a 6. oldalon található.



tódási gyakoriság következtében az egységnyi idő alatt *újjonnan* kialakult mutációk száma növekszik meg. A jövőben érdemes lehet a sejtpusztulási gyakoriság e két hatásának együttes következményét is megvizsgálni.

A 13. ábra alsó paneljein a vizsgált szövetdarabon kialakult mutációk napi számának és az osztódásra képes túlélő sejtek számának a hányadosát látjuk a terhelés függvényében. Miután a napi sugárterhelést túlélő és osztódó sejtek osztódásukkal nem csupán a sejtek számát, hanem ezzel párhuzamosan a szövetdarabra összegzett mutációk számát is növelik, az alsó panelek adnak valószínűbb becslést a sejt szám tekintetében helyreállt szövetdarabot jellemző átlagos mutációrátára. Éppen emiatt az alsó paneleken látható eredményeket részletesebben tárgyalom.

A fekete görbe világosan mutatja azt, amit várunk, hogy ha a számításokban mindkét mutációt okozó mechanizmust kikapcsoljuk, akkor a mutációk kialakulása független az expozíciótól. Összehasonlítva a 13. ábra alsó paneljeit jól látható, hogy a pontos értékek érzékenyek a paraméterbeállításra. Természetesen, ha az egyik mechanizmust kikapcsolom, akkor a sugárzás hatása gyengébbnek mutatkozik. Ha a két mechanizmus együttes hatását vizsgáljuk, akkor megállapítható, hogy körülbelül 30 mGy felett ez nagyobb mint a két összetevő hatásának összege, ugyanakkor jelentősen kisebb azok szorzatánál. Feltehetőleg ez igaz 30 mGy alatt is, bár a mutációs ráta alacsony értéke miatt a görbék ezt nem tükrözik.

Azt viszont világosan mutatják az eredmények, hogy az  $\alpha$ -részecskék által okozott sejtpusztulási miatti sejtelethossz-rövidülés nagy mértékben hozzájárul a mutációk kialakulásához; jelentősege nagyobbak mutatkozik, mint az ionizáló sugárzás által okozott DNS sérüléseké. A jelenség a szomszédhatás egy fajtájának is tekinthető. Fontos azonban megjegyezni, hogy míg a klasszikus szomszédhatás a közvetlen hatások mellett csak az alacsony dózistartományban játszik szerepet, addig a fent leírt „szomszédhatás” a teljes dózistartományban (vagy pontosabban a teljes dózisteljesítmény-tartományban) jelentős.

Az ionizáló sugárzás effajta nem-célzott hatásának egy fontos következménye, hogy a differenciált sejtek sugárterhelése is hozzájárul ahhoz, hogy új mutációk jelenjenek meg a környező, osztódásra (vagy még inkább transzformációra) képes sejtekben. Emiatt a szövetszintű vizsgálatokban és a rákkockázat becslésében sem hagyhatóak figyelmen kívül azok az  $\alpha$ -részecskék, amelyek csak olyan sejteket találnak el, amelyek nem képesek az osztódásra. Meg kell jegyezni azt is, hogy azon dozimetriai modellek többsége, amelyek a radonleányelemekből származó effektív dózist becsülik, csak az érzékeny (vagy másként fogalmazva osztódásra képes) sejtek által elnyelt dózist veszik figyelembe (ICRP, 1994; NRC, 1999). A radonterheléshez rendelt rákkockázat becsléséhez ezeket a

dozimetriai modelleket használják fel, éppen ezért a fent bemutatott eredmények felvetik e modellek újragondolásának és átdolgozásának szükségességét.

#### **2.3.4.2. Lokális hyperplasia, mint a nagy dózisteljesítményű sugárhatásnak tartósan kitett szövet közvetlen reakciója**

Folytatva a 13. ábra alsó paneljeinek elemzését, látható, hogy a kék görbe egy bizonyos dózisteljesítménynél vízszintessé válik. Ennél a dózisteljesítménynél a zöld görbe esetén is megfigyelhetünk egy töréspontot, ami azt mutatja, hogy a hatás akkor is megmutatkozik a számított eredményekben, ha mindkét mutációt okozó mechanizmust figyelembe vesszük. Ezek a töréspontok azért jelennek meg, mert feltételeztem, hogy az osztódó sejtek ciklusideje nem lehet tetszőlegesen rövid, azaz a sejtosztódási gyakoriságnak van egy felső korlátja, ami azt eredményezi, hogy a dózisteljesítménynek van egy olyan értéke, amely felett a vizsgált szövetdarab osztódásra képes sejtjei már nincsenek elegendően ahhoz, hogy pótolják az adott időegység alatt elpusztuló sejteket.

A töréspontok és a mögöttük rejlő jelenség egyfelől azt mutatja, hogy az alkalmazott modell nem érvényes az adott dózisteljesítmény fölött, mert más, a szimulációban figyelmen kívül hagyott folyamatok is jelentősen módosíthatják a biológiai hatást. A modellben vizsgált szövetdarab ugyanis éppúgy nem elszigetelten van jelen a szervezetünkben, ahogyan az egyes sejtek sem, hiszen kapcsolatban áll a hámszövet körülötte lévő részeivel, sőt más szervrendszerek szöveteivel, sejtjeivel is. Ebből adódóan a valóságban a vizsgált szövetdarab sejtszámának fenntartását segíthetik a környező, kisebb sugárhatásnak kitett szövetrészek azáltal, hogy sejtjei osztódnak és a nagyobb sugárhatásnak kitett szövetrészeire vándorolnak.

Függetlenül attól, amit a töréspontok a modell érvényességi köréről mondanak, nem szabad túllépnünk azon, amit ez a dózisteljesítmény-küszöb világosan mutat, hogy az osztódásra képes sejtek lokális száma nem képes kezelni az adott sugárterhelést. Kézenfekvő ugyanis, hogy az előző bekezdésben példaként felvetett külső támogatás mellett, az érintett szövetrészt is igyekszik alkalmazkodni az expozícióból adódó viszonyokhoz. Bizonyos szempontból a szövet regenerációs képessége azért merül ki, mert nincs elég olyan sejt, amely képes az osztódásra. Ha ezek a sejtek növelik a számukat azáltal, hogy gyakrabban osztódnak szimmetrikusan, akkor az így megnövelt „készletük” már nagyobb dózisteljesítményű terhelések esetén is képes lehet fenntartani a szükséges sejtszámot. E gondolatmenet alapján okkal feltételezhető, hogy a kiüledés szempontjából forró területek kicsiny, körülbelül  $0,14 \text{ mm}^2$ -es területein, ami az egészséges szövetben nagyjából 7500 sejtnek felel meg (Mercer et al., 1994), az osztódásra képes sejtek megnövekedett száma, azaz hyperplasia figyelhető meg, ha az egyed tartósan magas radonkoncentrációnak volt kitéve.

A szövetrész egy másik lehetséges válasza az expozícióra az árnyékolás vastagítása. A nyakteremelő kehelysejtek számának gyarapításával növelhető a szövetet borító nyák vastagsága az érintett területen, aminek következtében a sejteket érő  $\alpha$ -részecskék száma ugyanolyan felületi bomlásúsúség esetén kisebb lesz. E másik lehetséges szöveti válasz szintén hyperplasia, ebben az esetben a kehelysejt-hyperplasia.

A fenti gondolatmenetet, ami alapján hyperplasia jelenlétét jószolom a kiüledédesi forró területeken, kísérleti eredmények is erősítik. Több állatokon végzett vizsgálat is azt mutatja, hogy gyógyszeres és ingerlő hatású anyagok széles választékára válaszul megnövekszik a kehelysejtek száma (Kotin & Falk, 1959; Rogers, 1994). Emellett Gordon és társai megfigyelték (2009), hogy a krónikus irritáció a bazális sejtek hyperplasia-ját eredményezi. Végül érdemes azt is megjegyezni, hogy számításaink szerint hyperplasia elsősorban azokon a helyeken jelenik meg, ahol szövettani vizsgálatok nyomán olyan hámszöveti elváltozások figyelhetők meg, mint a sejsorok számának növekedése, a csillók elvesztése, vagy éppen a jellegzetestől eltérő formájú sejtek jelenléte (Auerbach et al., 1961).

Számításainkban a „küszöbdózis” körülbelül napi 2,25 Gy-nél („A” paraméterbeállítás) vagy 1,27 Gy-nél („B” paraméterbeállítás) figyelhető meg. A hámszövet vizsgált 0,14 mm<sup>2</sup>-es darabján ekkora dózisteljesítményt eredményez napi nyolc óra munka egy 3,65 WL („A”) vagy 2,06 WL („B”) munkaszinttel jellemzett helyen, ami 0,322 mSv/h („A”), illetve 0,182 mSv/h effektív dózisteljesítménynek felel meg a 15 mSv/WLM dóziskonverziós együttható alapján (Al-Jundi et al., 2011). Első közelítésben így azt feltételezhetjük, hogy a lokális szövet helyreállító-képessége körülbelül 2,06 WL és 3,65 WL munkaszintnél merül ki, és hogy ennél magasabb munkaszinteknél fordulhat elő lokális hyperplasia (ezek a feltevések is csak hosszú ideig tartó besugárzásokra vonatkoznak). Mindezek arra utalnak, hogy uránbányászoknál egészen más mechanizmusok irányítják a tüdőrák kialakulását, mint a populáció többi részénél. Ehhez hasonlóan a fenti eredmények azt is sejtetik, hogy a radonleányelemek tartós magas munkaszintjénél egészen más mechanizmusok irányítják a rák kialakulását, mint más sugárforrások esetén, illetve a terhelés más időbeli eloszlása esetén.

#### **2.3.4.2.1. A lokális hyperplasia, mint az inverz dózisteljesítmény-hatás egy lehetséges magyarázata**

Epidemiológiai vizsgálatok szerint egy bizonyos kumulált dózis vagy más szemszögből nézve egy bizonyos dózisteljesítmény felett a rákgyakoriság abban a populációban nagyobb, amelyik az adott kumulált dózisonak hosszabb ideig, vagy másként fogalmazva kisebb dózisteljesítmény mellett volt

kitéve. Ezt a jelenséget inverz dózisteljesítmény-hatásnak nevezik, és több olyan epidemiológiai tanulmányban is megfigyelték, amelyben a radonleányelemeknek kitett uránbányászok közötti tüdőrák-gyakoriságot vizsgálták (Lubin et al., 1995; Tomasek et al., 2008; Walsh et al., 2010). A jelenség azért is érdekes, mert a jelenlegi sugárvédelmi szabályozás azzal a feltevessel él, hogy a nagyobb dózisteljesítmény nagyobb kockázatot jelent (NRC, 2006; ICRP, 2007).

Felvetődhetik a kérdés, hogy mi köze van az inverz dózisteljesítmény-hatásnak a mostani számításaimhoz. A kapcsolatot az a küszöb-dózisteljesítmény jelenti, amelyhez a lokális hyperplasia megjelenését kapcsoltam, hiszen az inverz dózisteljesítmény-hatást szintén csak egy bizonyos dózisteljesítmény felett figyelték meg. Tomasek és társai (2008) egy tanulmányukban arról számolnak be, hogy a jelenség 4 WL munkaszint alatt nem figyelhető meg. Ha figyelembe vesszük, hogy számításaink olyan paraméterektől is függenek, amelyek bizonytalanságának hatását nem vizsgáltam, ez az érték elég jól egyezik azzal a küszöb-dózisteljesítménnyel, amelyhez a lokális hyperplasia megjelenését kapcsoltam. Ezért nem csupán a küszöb-dózisteljesítmény létezése, hanem annak értéke miatt is kézenfekvőnek tűnik, hogy a lokális hyperplasia kialakulása kapcsolatban áll az uránbányászok közötti tüdőrák-gyakoriság esetén megfigyelt inverz dózisteljesítmény-hatással.

Természetesen pusztán az, hogy két jelenséghez egy-egy hasonló jellegű és hasonló értékű mennyiség kapcsolódik, még nem jelenti azt, hogy az egyik jelenség magyarázza a másikat. Ennél azonban többről van szó.

Mai ismereteink szerint egy-egy látható tumor változások sorozatának végeredménye (Franks & Knowles, 2005). Ezek a változások egy-egy lépésnek tekinthetőek a rák felé vezető úton. A sejtek felszaporodása, azaz a hyperplasia, ennek az útnak egy állomása. Fontos azonban azt is látnunk, hogy ezek között a változások között olyanok is vannak, amelyek az egészséges szervezet valamilyen környezethez való alkalmazkodásának, stimulusra adott válaszának tekinthetőek, és ennek megfelelően gyakran átmenetiek, azaz a stimulus megszűnése után helyreállnak. Ilyen lehet a hyperplasia is (Franks & Knowles, 2005).

Ennek fényében a hyperplasiára úgy tekinthetünk, mint egy eredendően átmeneti állapotra, amely azonban a normálisan működő szövetnél néhány lépéssel közelebb van a rákhoz, és ezért jelenléte kockázati tényező. Éppen ezért adhat magyarázatot az inverz dózisteljesítmény-hatásra, mert mint kockázati tényező nem közömbös, hogy mennyi ideig van jelen ez az elváltozás a szervezetben. Sőt, miután kialakulását és jelenlétét egy küszöb-dózisteljesítményhez kötöttem, a rákkockázat szempontjából elsősorban az számít, hogy mennyi ideig van jelen, nem pedig az, hogy „milyen mértékben”, már ha ez az utóbbi kifejezés egyáltalán értelmezhető.

#### 2.3.4.2.2. A lokális hyperplasia hipotézisének néhány gyenge pontja

Mielőtt lezárnám a lokális hyperplasiához kapcsolódó részt, érdemes még áttekinteni a hipotézis gyengeségeit. Ezek közül az első a minimális sejtelethossz alkalmazásával és értékével kapcsolatos. Egyfelől felvetődik a kérdés, hogy a 12 h mennyire jó becslés. Azért választottam ezt az értéket, mert a kiindulási modellben (Hazelton, 2008) használt kísérleti adatok szerint a sejt összesen ennyi időt tölt a sejtciklus S, G<sub>2</sub>, és M fázisaiban (Ijiri & Potten, 1990). Miután ezek a szakaszok egyértelműen az osztódáshoz kapcsolódnak, úgy tekintettem, hogy legalább ennyi időnek kell eltelnie két sejtosztódás között. Ez egy durva becslés, ami érinti a meghatározott küszöb-dózisteljesítményt is, azonban sok más közelítés miatt is annak csak a nagyságrendjét lehet komolyan venni, a pontos értékét nem. Feltételezhető, hogy a minimális sejtelethossz ennél hosszabb, ami a küszöb-dózisteljesítmény túlbecslését jelenti.

A pontos értéknél azonban fontosabb kérdés, hogy maga a küszöb létezése mennyire vehető komolyan. A természet makroszkopikus rendszereiben ritkák az olyan függvények, amelyek éles törést mutatnak. Feltehető, hogy a vizsgált esetben sem arról van szó, hogy egy bizonyos dózisteljesítménynél „feleszmel” a szövet, hogy a jelenlévő osztódásra képes sejtek száma már nem elegendő, és ezért *ekkor* elkezdi növelni ezeknek a sejteknek a számát. Sokkal inkább az várható, hogy a dózisteljesítmény növekedésével *fokozatosan* nő a szimmetrikus osztódások gyakorisága. Ennek alapján értelmezhető a hyperplasia jelenlétének mértéke is, például azzal, hogy mekkora többlet mutatkozik meg az osztódásra képes sejtek számában a normálishoz képest. A fokozatosság azonban egyáltalán nem zárja ki a sejtszintű küszöb létezését, azaz egy olyan dózisteljesítményt, amelynél olyan sejten belüli folyamatok indulnak be, amelyek eredményeként a szimmetrikus osztódások gyakorisága a normálnál nagyobb lesz. Ez a dózisteljesítmény pedig kisebb, mint a számításaimban becsült.

A kétségek között utolsóként a vizsgált szövetdarab méretét említettem meg. Kérdéses ugyanis, hogy mennyire valószínű a sejtszám felszaporodása egy 0,14 mm<sup>2</sup>-es területen, amelynek fajlagos kerülete igen nagy, azaz a környező részekben osztódó sejtek könnyen pótolhatják az itt elpusztulókat. Ráadásul, ha fel is szaporodik a sejtszám, nem nyilvánvaló, hogy egy ilyen kisméretű elváltozásnak van-e bármi jelentősége. Fontos azonban megjegyezni, hogy a kiüledés szempontjából forró területek jóval nagyobbak, mint a vizsgált szövetdarab, azaz annak szomszédságában is igen nagy a sejtpusztulási gyakoriság, még ha kisebb is, mint a vizsgált helyen. Ez azt jelenti, hogy a lokális hyperplasia kialakulása nagyobb területen várható, ami persze azt is jelenti, hogy nagyobbban adódik a küszöb-dózisteljesítmény is e nagyobb részre vonatkozóan. E dózisteljesítmény értékének a vizs-

gált terület méretétől való függése megbecsülhető annak alapján, hogy az adott légtúton lokálisan megfigyelhető maximális kiülepedés-sűrűség hogyan függ a légtú felszínének felosztásából származó rácselemek méretétől. Utóbbira nézve vannak szakirodalmi adatok (Balásházy et al., 1999), azonban a többi paraméter (nyákvastagság, osztódásra képes sejtek száma, stb.) bizonytalansága miatt e becslés elvégzésétől eltekintek.

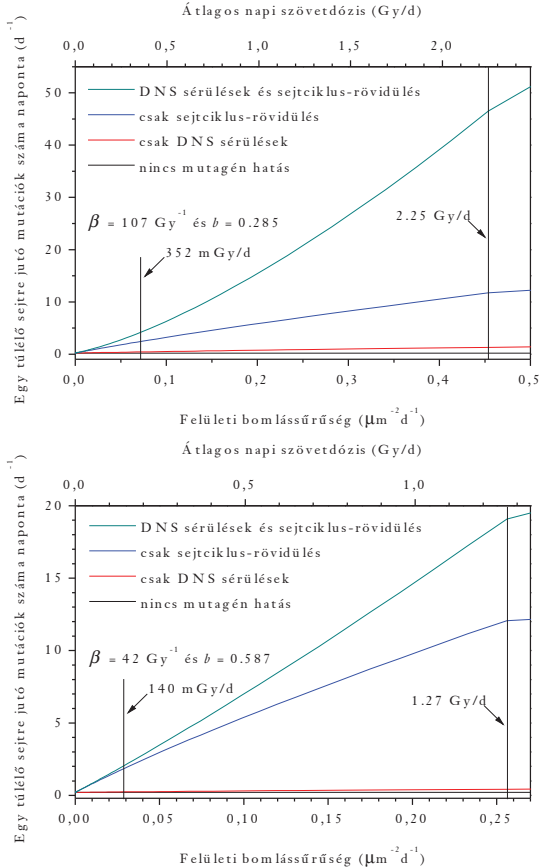
Érdekes arról is néhány szót ejteni, hogy az előbbi felvetések milyen mértékben érintik az inverz dózisteljesítmény-hatással való lehetséges kapcsolatot. A küszöbdózis pontos értékének eltolódása azért nem tűnik jelentős problémának, mert az idézett 4 WL munkaszintes küszöb (Tómassek et al., 2008) távolról sem tekinthető abszolútnak. A sugárepidemiológiai vizsgálatokban ugyanis a populáció méretéből adódik egy küszöb arra nézve, hogy mekkora a legkisebb kimutatható kockázatonövekedés<sup>16</sup>. Éppen ezért az, hogy 4 WL munkaszint alatt nem figyeltek meg inverz dózisteljesítmény-hatást, nem feltétlenül jelenti azt, hogy e küszöb alatt a jelenség nem lép fel. Emiatt a lokális hyperplasia és az inverz dózisteljesítmény-hatás kapcsolatának feltevésénél megelégedhetünk azzal, hogy a két küszöb-dózisteljesítmény azonos nagyságrendbe esik.

#### **2.3.4.2.3. A lokális hyperplasia kialakulásával kapcsolatos hipotézis alátámasztási lehetőségei**

Annak igazolásához vagy cáfolatához, hogy magas munkaszintek és tartós besugárzás esetén lokális hyperplasia alakul ki a légtutakban, illetve hogy ez a folyamat kapcsolatban áll az inverz dózisteljesítmény-hatással, további vizsgálatok szükségesek. Egy lehetséges irányt jelentenek az állatkísérletek, de ezekkel kapcsolatban több probléma is felmerül. Egyfelől a különböző fajoknál a légzőrendszer felépítése igen eltérő lehet. Ez magyarázhatja például azt, hogy a tüdődaganatok légúti generáció szerinti eloszlása jelentősen különbözik az ember és a patkány esetén (Cross, 1987, 1988). A légzőrendszer felépítésén kívül az örökítőanyagra jellemző telomerhossz is különböző például az egerek és az ember között. Ezzel magyarázható, hogy az öregedéssel kapcsolatos rosszindulatú daganatok között egereknél gyakoribbak a kötőszövet-eredetűek, amelyeknél a sejtek transzformációjához kevesebb genetikai változásra van szükség, mint az embernél (Franks & Knowles, 2005).

---

<sup>16</sup>Ebből adódóan meg lehet becsülni, hogy a Föld jelenlegi népességéből adódóan mekkora az a legkisebb ionizáló sugárzáshoz köthető rákkockázat-növekedés, amelyet ideális körülmények között még meg lehet mérni (González, 2008).



14. ábra: A naponra keletkező mutációk számának és a túlélő, osztódásra képes sejtek számának hányadosa az egységnyi felületre jutó bomlások száma és az átlagos szövetdózis függvényében az „A” (felső panel) és „B” (alsó panel) paraméterbeállítás esetén. Valamennyi tengely lineáris skálájú.

### 2.3.4.3. A mutációk száma és a dózisteljesítmény közötti kapcsolat

Ha rátekintünk a vizsgált dózisteljesítmény-tartomány egészére (13. ábra), a zöld görbe alakján alapján (amelynél mindkét mechanizmust figyelembe vettük) három különböző tartományt különböztethetünk meg. A nagy dózisteljesítmény-tartomány alsó határát az előző részben tárgyalt kü-

szöb jelöli ki. Ennél kisebb értékeknél a görbe nagyjából lineáris lefutású. Miután a logaritmikus ábrázolás miatt ez nem nyilvánvaló a 13. ábra alapján, az egy túlélő, osztódásra képes sejtre jutó mutációk napi számát lineáris skálán is ábrázolom a 14. ábrán. Az alacsony dózis-tartomány (vagy pontosabban alacsony dózisteljesítmény-tartomány) a zöld görbe nemlineáris összetevőjének nagysága alapján definiálható, amely a görbe konvexitását okozza. Az alsó és a középső tartomány határának meghatározásához, e két tartomány pontjaira a következő függvényt illeszttem:

$$m = q_1 \cdot \exp\left(\frac{-D_{szövet}}{q_2}\right) + q_3 + q_4 \cdot D_{szövet} . \quad (20)$$

Itt  $m$  jelöli az egy túlélő, osztódásra képes sejtre jutó mutációk napi számát,  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $q_3$  és  $q_4$  illesztett paraméterek, míg  $D_{szövet}$  a szövet által naponta abszorbeált dózist jelenti Gy/nap-ban kifejezve. Ismerve az ionizáló sugárzástól függetlenül kialakuló mutációk napi számát ( $m_{báttér}$ ), az illesztett paraméterekre vonatkozóan az alábbi összefüggés írható fel:

$$q_1 + q_3 = m_{báttér} . \quad (21)$$

E megkötés miatt az illesztés szabadsági fokainak száma három. A (20) kifejezés a (21) megkötés mellett nagyon jól illeszkedik a számított adatokra. Az illesztett paraméterek a 3. táblázatban láthatóak. Az alacsony dózis-tartomány felső határát kissé önkényesen definiálok. Először meghatározom az illesztett függvény 1 Gy/nap körüli Taylor-sorának első két tagját, majd meghatározom azt a napi dózist, amelynél e két tag 50 %-ban járul hozzá a mutációk napi számához. E definíció alapján a két tartomány határa 352 mGy/napnak, illetve 140 mGy/napnak adódik (rendre az „A” és „B” paraméterbeállítás esetén).

**3. táblázat.** A (20) kifejezésben megadott függvény illesztésével kapott értékek a  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $q_3$  és  $q_4$  paraméterekre vonatkozóan a két vizsgált paraméterbeállítás esetén

Sejtípus	„A” paraméterbeállítás	„B” paraméterbeállítás
$q_1$ (d <sup>-1</sup> )	25,4	5,50
$q_2$ (Gy/d)	1,15	1,01
$q_3$ (d <sup>-1</sup> )	-25,2	-5,29
$q_4$ (Gy <sup>-1</sup> )	30,1	18,0

Visszatérve a görbék alakjához, más megfigyeléseket is tehetünk. Ha csak az egyik vizsgált mechanizmust vesszük figyelembe, akkor a mutációk száma enyhén konkáv függvénye a dózisteljesítménynek. Ha azonban, mindkét mechanizmust tekintetbe vesszük, akkor az előbbi függvény konvex. Ez egy újabb bizonyítékát adja annak, hogy a két mechanizmus hatása nem összeadható,



hiszen konkáv függvények összege szintén konkáv. Ez a példa is világosan mutatja, hogy egy komplex folyamat dóziszfüggése általában nem megjósolható a résztvevő folyamatok dóziszfüggése alapján.

Ha visszatekintünk a sejtszintű terheléseket bemutató ábrákra (8–11), akkor azt is látjuk, hogy ezeknek a dóziszfüggése teljesen különbözik a mutációk számának dóziszfüggésétől. Sőt, ha megnézzük az elemi biológiai válaszok (DNS kettős törések, sejtpusztulás) dóziszfüggését, akkor azt látjuk, hogy a mutációk számának dóziszfüggése attól is teljesen különbözik. Ez jelentős részben a sejtek közötti kölcsönhatás következménye, és jó példázza azt, hogy a biológiai rendszerek válasza valamilyen környezeti hatásra teljesen különböző lehet a különböző szerveződési szinteken. Éppen ezért óvatosan kell kezelnünk minden olyan következtetést, amely az ionizáló sugárzás szervezetre gyakorolt hatására vonatkozik, miközben sejtszintű vagy akár szövetszintű vizsgálatokon alapul.

#### **2.3.4.4. A mutációk számának kísérleti adatokkal való összevetése**

A mutációk kialakulására vonatkozó eredményeim összehasonlíthatók kísérleti adatokkal. Először a spontán mutációs gyakoriságot vizsgálom. Lynch (2010) egy munkájában a mutációs gyakoriságot bázispáronként és sejtosztódásonként  $0,77 \cdot 10^{-9}$ -nek becsülte különböző emberi sejtípusokon végzett kísérletek alapján. Ha ezt az értéket megszorozzuk egy emberi diploid sejtben található bázispárok számával, azaz  $6,4 \cdot 10^9$ -nel (The International Human Genome Mapping Consortium, 2001), és elosztjuk a nagy hörgők hámszövetében megtalálható osztódásra képes sejtek normális sejtlethosszával, azaz 30 nappal (Adamson, 1985), akkor az eredmény sejtenként 0,164 mutáció naponta. Ez jó egyezést mutat az általam számított háttér értékkel, ami  $0,210 \text{ nap}^{-1}$ . Utóbbi érték belesik a Lynch által idézett adatok minimuma és maximuma által határolt tartományba (2010):  $0,27-1,47 \cdot 10^{-9}$  bázisonként és sejtosztódásonként, ami a hörgők hámszöve esetén  $0,058-0,314$  új mutációt jelent naponta.

A szimulációk alapján kiszámíthatóak a mutációk kialakulására vonatkozó kétszerező dózisteljesítmények is (azaz azt a dózisteljesítményt, melynél az ionizáló sugárzás által okozott mutációk napi száma megegyezik a háttérrel). Nagyon kicsiny kétszerező dózisteljesítményeket kapunk, ha mindkét mutációs mechanizmust figyelembe vesszük: a szimulált adatok alapján  $27,1 \text{ mGy/nap}$  az „A”, illetve  $16,9 \text{ mGy/nap}$  a „B” paraméterbeállítás esetén. Ha nem a szimulált adatokat, hanem az illesztett függvényt nézzük, akkor az értékek még kisebbek:  $25,4 \text{ mGy/nap}$  („A”) és  $16,7 \text{ mGy/nap}$  („B”). Amint az várható, a kétszerező dózisteljesítmények nagyobbak, ha csak az egyik mechanizmust vesszük figyelembe. Ha csak a sejtlethossz-rövidülést kapcsoljuk be, akkor a kétszerező dózisteljesítmény  $31,6 \text{ mGy/nap}$ -nak („A”) és  $17,5 \text{ mGy/nap}$ -nak („B”) adódik. Ha csak a DNS

sérülésekre gyakorolt hatást vesszük figyelembe, akkor 366 mGy/napot („A”), illetve 1,23 Gy/napot kapunk eredményül. Miután ebben az utóbbi esetben a sejtlethossz-rövidülés hatását figyelmen kívül hagytam, ezek az értékek akut terhelésekre is érvényesek, és ezért tekinthetők kétszerező dózisnak is Gy mértékegységgel. Szimulációimban a 366 mGy és az 1,23 Gy szövettózis 121 mGy és 404 mGy átlagos bazális sejt-dózisnak, illetve 468 mGy és 1,57 Gy kehelysejtdózisnak felel meg rendre az „A” és „B” paraméterbeállítás esetén. Ha a bazális sejtek és a kehelysejtek száma szerint súlyozzuk a sejt dózisokat, akkor az eredmény 203 mGy („A”) és 680 mGy („B”). Az „A” paraméterbeállítás mellett kapott érték igen jól egyezik Albertini és kollégái *in vitro* kísérleti eredményével (1997), miszerint <sup>222</sup>Rn-ből származó  $\alpha$ -részecskék esetén a mutációk kialakulására vonatkozóan közelítőleg 0,2 Gy kétszerező dózis adódik.

Miután *in vitro* környezetben a sejteknek nincsen közösen betöltendő feladatuk, amelyhez a sejtszámot is állandó értéken kellene tartani, nem tűnik valószínűnek, hogy a szomszédos sejtek pusztulása miatt bármely sejt ciklusideje rövidebbé váljék. Éppen ezért a szimulációk eredményei közül csak azok vethetők össze sejt kultúrákban végzett kísérletek eredményeivel, amelyekben az ionizáló sugárzásnak csak a DNS károsító hatását veszem figyelembe. Ha azoknak a szimulációnak az eredményét szeretnénk kísérleti adatokkal összehasonlítani, amelyekben mindkét mechanizmust tekintetbe vettem, akkor krónikusan besugarazott szöveteket érdemes vizsgálni, amelyekben a sejtek egymással kölcsönhatásban állnak. Ezekkel a szövetekkel viszont olyan kísérleteket is lehet végezni, amelyekkel azon szimulációk eredményei igazolhatóak, melyekben csak a sejtlethossz rövidülését vettem figyelembe. Például meg lehet vizsgálni, hogy az osztódásra képes sejtekben hogyan változik a mutációk száma, ha a differenciált, osztódásra nem képes sejtek krónikus besugárzásnak vannak kitéve. Ezekkel a kísérletekkel ellenőrizhető az a szimuláció alapján felállítható hipotézis, mely szerint a sejt kultúrákon végzett *in vitro* kísérletek alapján szükségszerűen jelentősen alulbecsüljük az adott dózisteljesítményhez tartozó mutációs gyakoriságot a sűrűn ionizáló sugárzásnak tartósan kitett többsejtű élőlények esetén.

### **3. A sejtszintű terhelések és azok biológiai hatását jellemző mennyiségek térbeli eloszlása a centrális légutakban belélegzett radonleányelemek esetén**

#### **3.1. Bevezető**

A radont a dohányzás után a legfontosabb tüdőrákot okozó tényezőnek tekintik (US EPA, 2003; WHO, 2009). A belélegzett radonleányelemek a légutakban ülepednek ki, és az általuk kibocsátott  $\alpha$ -részecskék a környező hámszöveti sejtekkel lépnek kölcsönhatásba. Korábbi tanulmányok megmutatták, hogy a radioaktív részecskék térbeli eloszlása rendkívül egyenetlen a centrális légutakban (Farkas & Balásházy, 2008; Balásházy et al., 2009), ahol a radonleányelemek nyomán kialakuló rosszindulatú elváltozások a leggyakoribbak (Saccomanno et al., 1996). Emiatt fontos megvizsgálni, hogy milyen következményekkel jár ez a fajta egyenetlenség, illetve hogy a rákkockázat hogyan függ a belélegzett radonleányelemek mennyiségétől. A dolgozat e fejezete ezeket a kérdéseket tárgyalja, de szemben a megelőző résszel most nem csak egy kicsiny területet vizsgálok, hanem annyit, ami már több légút felszínét kiteszi. Ugyanakkor az ebben a részben a biológiai hatást leíró modell lényegesen egyszerűbb, mint a megelőző fejezetben.

#### **3.2. Módszerek**

Az alkalmazott módszerek ebben a részben is három részre oszthatóak. Először szükség van a légutak hámszövetének valamilyen háromdimenziós geometriai modelljére, és egy ehhez kapcsolódó sejtdozimetriai modellre. Szükség van valamilyen biológiai modellre is, amely kapcsolatot teremt a kiszámított sejtszintű terhelések és a biológia válaszok között. Végül ezeket a modelleket alkalmazhatjuk a radioaktív részecskék egy adott kiülepedéseloszlása esetén, amely kollégáim numerikus számításából származik.

##### **3.2.1. A hámszövetmodell és a dozimetriai modell**

A hasáb alakú sejtekből álló hámszövetmodell kialakításánál most is a sejtterefogatokra, a sejt-típus-gyakoriságokra (Mercer et al., 1994) és a mélységi eloszlásra vonatkozó adatokat (Mercer et al., 1991) vettem figyelembe. A kialakított modell nagyon hasonlít ahhoz, amit korábban bemutatam, azonban ebben az esetben a sejtmagokat figyelmen kívül hagytam. Ezenkívül még abban különbözik ez a modell a másiktól, hogy az 1. ábrán (16. oldal) bemutatott sejtoszlopok közül jobbról a másodikban és harmadikban most a csillós sejtek nem fe-

lül, hanem az sejtszloptól függően vagy az egyéb elválasztó vagy az éretlen csillós sejt mellett helyezkednek el. A hámszövet területe most is tetszőleges lehet, így illeszthető a kiüledéssel meghatározásánál használt rács elemeinek méretéhez. A hámszövet vastagsága, azaz a sejtszlopok magassága most is 57,8  $\mu\text{m}$  (Mercer et al., 1991). A korábbiakhoz hasonlóan feltételeztem, hogy a hámszövet felszínét egy 5  $\mu\text{m}$  vastag nyákréteg borítja.

A sejtdozimetriai modellben most sem veszem figyelembe a  $\beta$ - és  $\gamma$ -sugárzások járulékát. Az  $\alpha$ -nyomokat geometriai szakaszoknak tekintem, melyek egy adott részén leadott energiát a SRIM-kóddal számítom ki (Ziegler et al., 2008). Az alkalmazott közeg itt is a „trachea”. A sejttalakat és a sejtdózisokat a korábbiakhoz hasonlóan határozom meg.

Amikor a megelőző részben kizárólag a forró területeket vizsgáltam, elhanyagolhattam a légutak belsejében leadott energiát, hiszen a szemközti falról érkező  $\alpha$ -részecskék dóziszjáruléka is elhanyagolható volt a helyben bomló izotópokból származóakéhoz képest. Most azonban a légutak egy nagyobb részét vizsgálom, így ezek a részecskék és az ezek által a levegőben leadott energia sem elhanyagolható. Miután azonban hasonló számításokat Szőke István kollégám is végzett, továbbá az  $\alpha$ -nyomokat az  $\sigma$  szimulációiból vettem át (Szőke et al., 2009), nekem ezzel már nem kellett foglalkoznom. Meg kell azonban jegyezni, hogy a kilégzés során kiüledett részecskék járulékát  $\sigma$  sem vette figyelembe, így ezek a következő számításokból is kimaradnak. A megelőző részben elemzett forró területek esetében ennek nem volt jelentősége, de itt most ez bizonyosan torzítja az eredményeket. Emiatt ügyelni kell arra, hogy olyan következtetéseket fogalmazzak meg, amelyeket ez a torzítás nem befolyásolja.

### 3.2.2. Az alkalmazott biológiai modell

A biológiai hatások becslésére a TSCE-modell<sup>17</sup> egy jelentősen módosított változatát használom (Truta-Popa et al., 2008). A modell feltételezi, hogy a rákkeletkezés lépései közül kettő sztochasztikus. Az elsőt iniciációnak nevezzük, ami ebben a módosított modellben (!) rosszindulatú transzformációt jelent. Az iniciáció gyakorisága ( $p_{ini}$ ) egyenesen arányos a sejtben elnyelt dózissal ( $D$ ):

$$p_{ini} \propto D \quad (22)$$

A módosított modell szerint a második és egyben a sztochasztikus lépések közül az utolsó lépés a rák kialakulása felé a promóció, amely egy iniciáción átesett sejt osztódását jelenti (szintén jelentős eltérés az eredeti TSCE-modellhez képest). A hámszövetmodell sejtjei közül most is csak a bazális- és a kehelysejteket tekintem osztódásra képesnek, ezért az iniciáció- és promóciógyakoriságokat csak ezekre a sejtekre vonatkozóan határozom meg. Feltételezve, hogy a

<sup>17</sup> Az eredeti modell vázlatos ismertetése a 6. oldalon található.

sejtpusztulás kiváltja más sejtek osztódását, a promóció valószínűsége ( $p_{pro}$ ) egyenesen arányos az osztódási gyakorisággal, amely ebben a modellben két tagból áll. A normál osztódási gyakoriság állandó ( $\lambda_1=1/30 \text{ nap}^{-1}$ ) (Adamson, 1985), míg a kényszerített osztódási gyakoriság egyenesen arányos az elpusztult sejtek számával ( $N_d$ ), de fordítottan arányos az osztódásra képes sejtek számával ( $N_{cd}$ ):

$$p_{pro} \propto \lambda_1 + \lambda_2 \cdot \frac{N_d}{N_{cd}} \quad , \quad (23)$$

ahol  $\lambda_2$  állandó, becslült értéke  $1 \text{ nap}^{-1}$  (Truta-Popa et al., 2008).

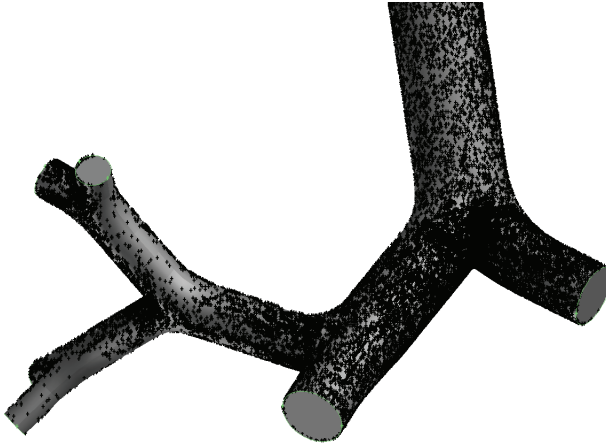
Az egyes rácselemek elpusztult sejtek számát azok várható értékével becslöm felhasználva az egyes sejtek túlélési valószínűségeit. Ebben a modellben azt feltételezem, hogy a túlélési valószínűség ( $p_{sv}$ ) a sejtben elnyelt dózis függvényében exponenciálisan csökken:

$$p_{sv} = \exp(-\gamma \cdot D) \quad , \quad (24)$$

ahol  $\gamma$  állandó, becslült értéke  $1,67 \text{ Gy}^{-1}$  (Truta-Popa et al., 2008).

Annak a valószínűsége, hogy egy adott sejt mindkét sztochasztikus lépést megteszi, három tényező szorzataként adódik, ezek az iniciációgyakoriság, a promócióval valószínűség, illetve az adott sejt túlélési valószínűsége, hiszen csak az élő sejtek képesek az iniciációra és a promócióra. Feltételezve, hogy e három tényező szorzata kicsi, annak a valószínűsége ( $R$ ), hogy egy adott rácselemen legalább egy osztódásra képes sejt megteszi a fenti két sztochasztikus lépést, az alábbi összegzésből adódik:

$$R \propto D_i \cdot \left( \lambda_1 + \lambda_2 \cdot \frac{N_d}{N_{cd}} \right) \cdot \exp(-\gamma \cdot D_i) \quad . \quad (25)$$



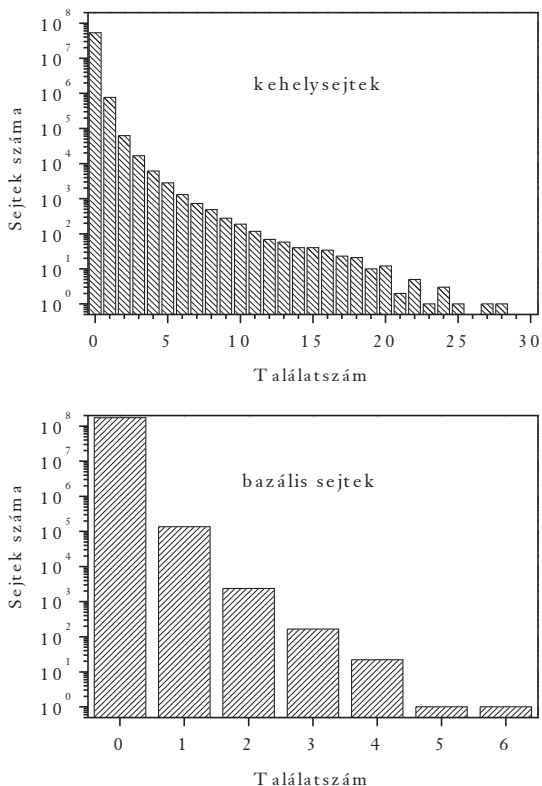
15. ábra: A radonléányelemek kiülepedésselőzlása a vizsgált légúti geometriában. A fekete keresztek jelölik a kiülepedett részecskéket. A különböző kiülepedési mechanizmusok miatt az elágazások felszínén üres területek és nagy részecskesűrűségű régiók figyelhetők meg. A számolások és az ábra Farkas Árpád kollégám munkái.

### 3.2.3. A kiülepedésselőzlás meghatározása és a számítások folyamata

A kiülepedésselőzlást Farkas Árpád kollégám határozta meg numerikus áramlástani módszerekkel. A számításoknál vizsgált öt elágazásból álló légúti geometria diszkrétizálásánál alkalmazott numerikus háló inhomogén és strukturálatlan (Farkas & Balásházy, 2008). A részecskékre és a levegőre vonatkozó mozgásegyenleteket végeelem módszerekkel oldották meg a levegő és a részecskék között egyirányú csatolást feltételezve. Utóbbi azt jelenti, hogy a részecsketrajektóriákat befolyásolja a levegő áramlása, ami viszont független a részecskék mozgásától. A belélegzett részecskék nyomon követése a vizsgált légutakból való kirepülésükig vagy a vizsgált légutakra való kiülepedésükig tart. Miután a hörgők hámszövetét borító nyák igen viszkózus, a részecskék légutak falával való kölcsönhatása ideálisan rugalmatlannak tekinthető. A kiülepedésselőzlást az így kiülepedett részecskék sokasága adja. Ebből az is következik, hogy noha a primer kiülepedést jelentősen módosíthatják a különböző tisztulási folyamatok, különös tekintettel a mukociliáris tisztulásra (Sturm & Hofmann, 2007), ezeket a kiülepedésselőzlás meghatározásánál nem vettük figyelembe. A számított kiülepedésselőzlás, amely a 15. ábrán látható, 23 percnyi munkának, azaz ötszáz belélegzésnek felel meg az Új-Mexikó uránbányában, amelyet 5,7 WL munkaszint jellemez (Szőke et al., 2008). A bányára jellemző aeroszol tulajdonságaiból következően ez a terhelés ötvenmillió belélegzett és a

vizsgált légúti geometriában ötszázezer kiülepedett részecskének felel meg. A légúti geometria körülbelül 162 000 rácselemből áll, melyek átlagos mérete  $62\,500\ \mu\text{m}^2$ . Ez a méret körülbelül 3 300 sejtet jelent (Mercer et al., 1994).

A mikrodozimetriai és a biológiai hatást jellemző mennyiségeket a légúti geometria minden egyes eleme esetén egy annak területével azonos alapterületű hámszövelelemre számítom ki. Ezután az egész légúti geometriára vonatkozó mennyiségeket az egyes rácselemekhez tartozó mennyiségek összegéből vagy átlagából határozom meg. Például a (25) kifejezés jobb oldalát a légúti geometria valamennyi rácseleme esetén kiszámítom, majd ezeket összegezve egy olyan mennyiséghez jutok, amely a modell szerint annak a kockázatával arányos, hogy a légutaknak ebben a részében az ionizáló sugárzás nyomán tüdőrák alakuljon ki. Az összegzésből következik az az eddig nem említett feltevés, hogy az különböző rácselemekhez tartozó szövetek ionizáló sugárzásra adott válaszait egymástól függetleneknek tekintem.



**16. ábra:** A bazális (alsó panel) és kehelysejtekre (felső panel) jellemző találat-szám-eloszlás a vizsgált légúti geometriára vonatkozóan a vizsgált terhelés (5,7 WL, 23 perc) esetén

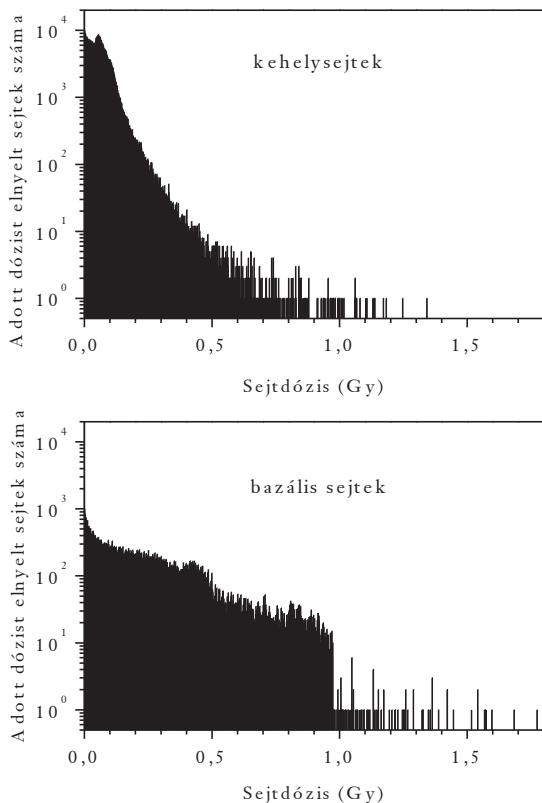
### 3.3. Eredmények

#### 3.3.1. A sejtszintű sugárterhelés eloszlása

A sejtek közötti találat-szám-eloszlás a bazális és a kehelysejtekre vonatkozóan a 16. ábrán látható. A vizsgált terhelésnél a legtöbb sejt egyáltalán nem lép kölcsönhatásba  $\alpha$ -részecskékkal, miközben néhány kehelysejt több tíz találatot is kap, de a bazális sejtek között is jelentős számban találunk olyanokat, amelyek legalább három  $\alpha$ -részecskével léptek kölcsönhatásba. A két panel összehason-



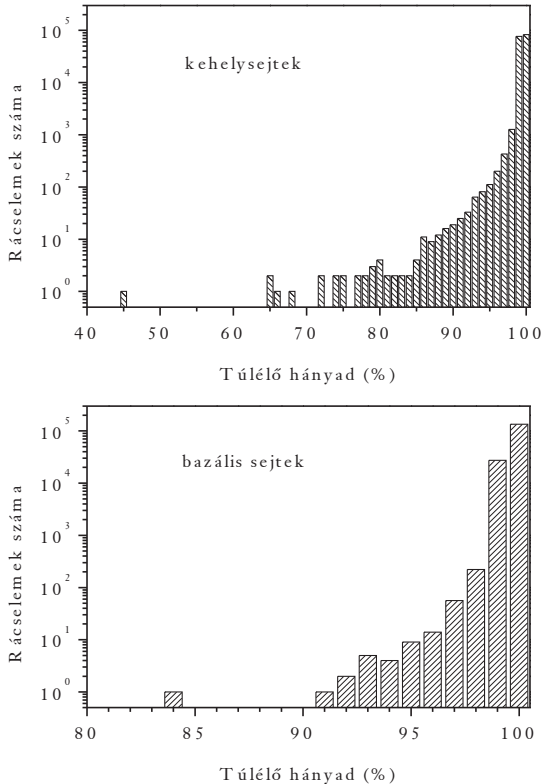
lításából az is kitűnik, hogy a bazális sejteket átlagosan sokkal kevesebb találat éri, mint a kehelysejteket. Ez persze nyilvánvaló következménye a két sejt mélységi eloszlása közötti különbségnek. Ha valamennyi sejtípust figyelembe vesszük, akkor azt találjuk, hogy az átlagos találatszám 0,0079, ami kevesebb mint háromezred része az egy sejtet érő legnagyobb találatszámnak. Az adott terhelésnél a kehelysejtek 98,4 %-át nem éri találat, miközben 1,4 %-uk egy, 0,2 %-uk pedig több  $\alpha$ -részcsekével is kölcsönhatásba kerül. A bazális sejtek esetén ugyanez a terhelés azt eredményezi, hogy miközben 99,9 %-ukat nem éri találat, addig jelentős számban vannak olyan sejtek is, amelyek több részecskével is kölcsönhatásba lépnek.



**17. ábra:** A bazális (alsó panel) és kehelysejtekre (felső panel) jellemző dóziseloszlás a vizsgált légúti geometriára vonatkozóan a vizsgált terhelés (5,7 WL, 23 perc) esetén. A bazális sejtek esetén 0,97 Gy-nél megfigyelhető levágás azzal magyarázható, hogy ez az a legnagyobb sejtdózis, amelyet egyszeres találat eredményezhet; ennél nagyobb dózisokhoz már többszörös találatokra van szükség, amelyek gyakorisága jóval kisebb (16. ábra).

A 17. ábra az egyes sejtekben elnyelt dózisok eloszlását mutatja a bazális és a kehelysejtek esetén. Az egyes sejtekben elnyelt dózisokat a találat számoktól függetlenül határoztam meg. Látható, hogy az egyes sejtek dózisa igen széles tartományban, 0 és 1,5 Gy között vesznek fel értékeket. Érdeemes megjegyezni, hogy több olyan sejt is van, amely 1 Gy-nél nagyobb dózist nyel el mindössz-

sze 23 perc besugárzás nyomán. Eközben, az összes sejt 99,3 %-a nem lép kölcsönhatásba  $\alpha$ -részcsekkel, és ezért az  $\alpha$ -sugárzásból származó dózisuk 0 Gy, miközben persze a figyelmen kívül hagyott  $\beta$ - és gamma-dózis 0 Gy-tól eltérő lehet. 0,0129 WLM esetén a bazális sejtekre számított átlagdózis 0,15 mGy, míg a kehelysejtekre számított 0,86 mGy. Az összes sejtben elnyelt dózis ennél a terhelésnél 0,5 mGy, ami becslést jelent a vizsgált légutak hámszövetében elnyelt dózissra. Eközben egyes sejtek, illetve egyes szövetrészek ennél az átlagnál ezerszer nagyobb dózist nyelnek el. Nem szabad azonban elfelejteni, hogy csak a belégzéskor kiülepedő részecskéket vettük figyelembe, a kilégzéskor kiülepedőket nem. Ez azt jelenti, hogy az átlag körülbelül kétszer akkora, míg a maximális dózis és az átlag hányadosa körülbelül feleakkora. Kérdéses, hogy a mélyebb régióból érkező részecskék ezt az egyenetlenséget csökkentik-e. Ennek tisztázásával Farkas Árpád kollégám foglalkozik; az első eredmények az idei évben várhatóak.



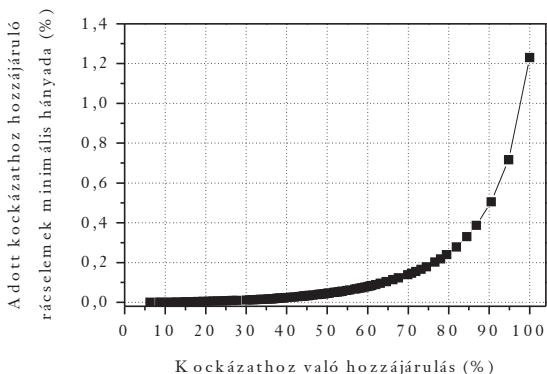
18. ábra: Azon rácslemeknek száma (ordináta), amelyek egy adott túlélési hányaddal jellemezhetők (abszcissa) a bazális (alsó panel) és kehelysejtek esetén (felső panel)

### 3.3.2. A túlélő hányadok eloszlása és a szövetrészek kockázathoz való hozzájárulása

A terhelést túlélő sejtek hányadának várható értékét szintén meghatároztam valamennyi rácslem és valamennyi sejtípus esetén. A 18. ábra azt mutatja, hogy hány olyan rácslem van, amelynél az életben maradt sejtek hányada egy adott intervallumba esik. Ebben az esetben is a bazális és a kehelysejteket vizsgáltam. A legalacsonyabb túlélési hányad egy adott rácslemben 45 % a kehelysejtek, illetve 84 % a bazális sejtek esetén. Ezzel a modellel is látható tehát, hogy lokálisan igen jelentős

sejtpusztulási hányadok alakulhatnak ki mindössze 23 perc uránbányában (5,7 WL) végzett munka következményeként. Másrészt, ha a vizsgált légutak egészét nézzük, megállapítható, hogy igen kevés olyan rácszem van, amelyen a sejteknek több mint 1 %-a pusztul el. Az egyenetlenség tehát a túlélő hányadokban is megmutatkozik.

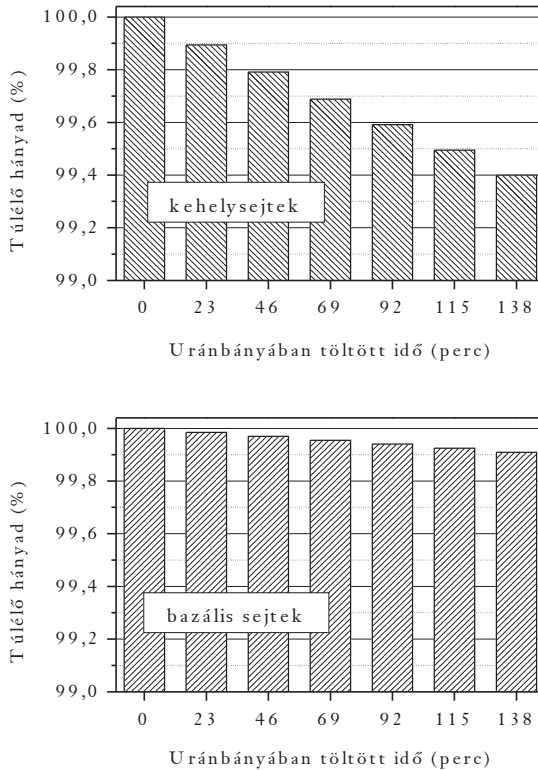
A különböző rácszemeket jellemző kockázatok között is jelentős eltérések vannak. A modell alkalmazásával minden rácszem esetén kiszámítottam azt a mennyiséget, amely a (25) kifejezés jobb oldalán szerepel, és amely annak a valószínűségével arányos, hogy a rácszemen legalább egy sejt megteszi a rákkeletkezés két feltételezett sztochasztikus lépését. Ezek összegzésével és feltételezve, hogy értékük jóval kisebb egynél, becslés adható egy olyan mennyiségre nézve, amely annak a valószínűségével arányos, hogy a vizsgált légutak hámszövetében legalább egy sejt megteszi a rákkeletkezés két feltételezett sztochasztikus lépését. Miután más sztochasztikus lépést nem feltételeztem, ezért a fent definiált mennyiséget a vizsgált légutakban kialakuló rák kockázatával arányosnak tekintem.



**19. ábra:** Az Új-Mexikó uránbányában 23 percnyi munkához rendelhető kockázat adott hányadát kiadó rácszemek minimális száma. Az ábráról leolvasható, hogy a kockázat ~90 %-a a rácszemeknek csupán alkalmasan választott ~0,5 %-áról származik

Mivel az iniciációgyakoriságot jellemző arányossági tényező nem ismert, nem lehet semmit sem mondani arról, hogy mekkora a fenti módon definiált kockázat. Megvizsgálható viszont az, hogy egy adott kockázati értékért a rácszemek, azaz a hámszövet mekkora hányada „felelős” egy adott

terhelés esetén. A 19. ábra azt mutatja be, hogy a vizsgált terhelés esetén az egész légúthoz tartozó kockázat adott hányada a rácselemek mekkora hányadáról származik, ha azokat a rácselemeket vesszük figyelembe, amelyek a kockázattal arányos mennyiséghez a legnagyobb mértékben járulnak hozzá. Ahogyan az várható, a fenti módon definiált kockázatért döntően csak a vizsgált légutak egy kicsiny hányada felelős. Látható, hogy a kockázat a rácselemek alig 1 %-áról származik, és a kockázat 60 %-áért a vizsgált légutak felszínének körülbelül 0,1 %-a felelős.

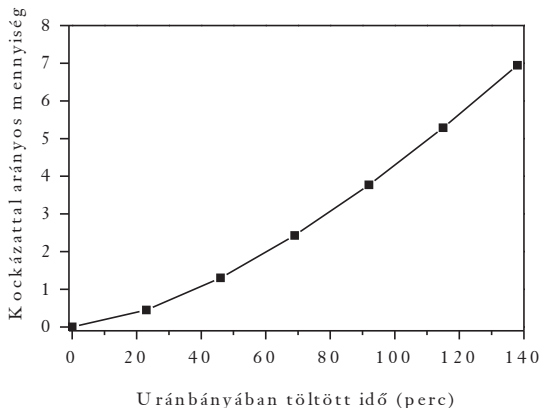


20. ábra: A vizsgált geometriára átlagolt túlélési gyakoriságok a bazális (alsó panel) és kehelysejtek (felső panel) esetén a makroszkopikus sugárterhelés függvényében

### 3.3.3. A biológiai hatás sugárterheléstől való függése

Végül azt is megvizsgáltam, hogy a biológiai hatás hogyan függ a teljes terheléstől. Ennek érdekében a kiüledett radonleányelemek számát egész számokkal megszoroztam, így modellezve a sugárterhelést 46, 69, 92, 115, illetve 138 perc esetén. Ebben a tartományban a sejtek átlagos túlélési hányada a makroszkopikus sugárterhelés függvényében jól közelíthető lineáris függvénnyel is. Természetesen a kehelysejtek pusztulási hányada a légutak e nagyobb felszínén is meredekebben emelkedik, mint a bazális sejteké. Az elpusztult sejtek hányada mindkét sejtípus esetén nagyon

kicsinynek tűnik (kehelysejtek 0,60 %, bazális sejtek 0,09 %). Fontos azonban megemlíteni, hogy ha nincs radon-terhelés, akkor az összes sejtnak csupán 0,13 %-a pusztulna el 138 perc alatt<sup>18</sup>. Ennek fényében a 20. ábrán bemutatott adatok azt mutatják, hogy a radonleányelemek sejtpusztulásban megmutatkozó hatása a vizsgált légutak egészére vonatkozóan is jelentősnek mondható.



**21. ábra:** A kockázattal arányos mennyiség, azaz annak a valószínűségével arányos mennyiség, hogy a vizsgált geometrián legalább egy sejt átesik az iniciáción is és a promóción is, a sugárterhelés függvényében

Ahogy az korábban már említettem, a vizsgált légúthoz rendelhető rákkockázat értéke nem becsülhető az alkalmazott modell segítségével. Mivel azonban ez csupán az ismeretlen arányossági tényezők miatt van így, lehetőség nyílik arra, hogy a kockázatgörbe alakját, azaz a kockázat makroszkopikus terheléstől való függését megvizsgáljuk. A 21. ábra azt mutatja, hogy a kockázat kezdeti emelkedése nem lineáris, de a dózis növekedésével kiegyenesedni látszik. Nyilvánvaló, hogy hat (vagy ha úgy tetszik, hét) pont alapján nem érdemes mély függvényelemzésbe bocsátkozni, azonban azt érdemes megjegyezni, hogy a görbe nagyon hasonlít arra, amit a forró területek esetén kaptunk a mutációs gyakoriságra vonatkozóan. Megállapítható az is, hogy a görbe alakja különbözik a sejtszintű válaszok dóziszfüggését leíró függvények alakjától, azaz a sejtek közötti kölcsönhatások miatt nem határozható meg a szöveti válasz pusztán a sejteken belüli folyamatok alapján.

<sup>18</sup>Ezt az értéket most is a normál osztódási gyakoriság és az osztódásra képes sejtek összes sejt közötti aránya alapján határoztam meg hasonlóan a korábbiakhoz ((3) egyenlet, 24. oldal).



## 4. Az egyetlen szerven belüli terhelésselosztás lehetséges következményei és a lineáris küszöb nélküli dózis-hatás összefüggés

### 4.1. Bevezető

A sugárvédelmi szabályozás jelenlegi rendszere részben azon a feltevésen alapul, hogy a sugárterhelés sztochasztikus hatásának valószínűsége egyenesen arányos az effektív dózissal. Az effektív dózis a szövetekben elnyelt dózisok súlyozott összege, és ezért független a terhelés szerven belüli térbeli eloszlásától. Sugárbiológiai kísérletek viszont olyan jelenségekre mutattak rá, amelyek szerepet játszanak a rák kialakulásában, de mértékük nem egyenesen arányos az elnyelt dózissal. Ezek közé a jelenségek közé tartoznak a szomszédhatások (Blyth & Sykes, 2011), az adaptív válasz (Tápio & Jacob, 2007), és a genomikai instabilitás is (Morgan et al., 1996). Ezek a nemlineáris jelenségek mikroszkopikus skálán (is) megfigyelhetők, és ezért arra utalnak, hogy az ionizáló sugárzás sztochasztikus hatásainak kockázata a szerven belüli terhelésselosztástól is függhet.

A kísérleteken kívül egy elvi megfontolás is felveti a kérdést, hogy a kockázatbecslés során figyelmen kívül hagyható-e a szerven belüli terhelésselosztás. Ha ugyanis a kockázat független a mikroszkopikus terhelésselosztástól, akkor az azt is jelenti, hogy adott sugárfajta esetén 0,1 J ionizáló energia ugyanazt a makroszkopikus hatást váltja ki attól függetlenül, hogy egy szerv egészében, annak felében vagy negyedében, esetleg egyetlen sejtjében nyelődik el. Ez valószínűtlennek tűnik.

Természetesen a sugárvédelemnek nem célja, hogy olyan esetekben adjon útmutatást a szabályozásra nézve, amelyek a valóságban gyakorlatilag nem fordulnak elő. Mivel azonban a radonleányelemek, amelyekből a háttérsugárzás legnagyobb része származik, igen egyetlen terhelésselosztást eredményeznek a tüdőben (Szóke et al., 2008; Balásházy et al., 2009; Farkas et al., 2011; Madas et al., 2011), az elnyelt dózis térbeli eloszlásának szerepére vonatkozó kérdés nem csupán elméleti, a válasznak gyakorlati következményei is lehetnek.

A dolgozat e fejezetében azt vizsgálom, hogy hogyan lehet bevezetni az effektív dózis számításának egy új módját, amellyel figyelembe vehető a sugárterhelés szerven belüli egyenlensége. A légutakban kiüledő radonleányelemek példáján azt is tanulmányozom, hogy a kis dózis tartományban mikroszkopikusan megfigyelhető nemlineáris jelenségek, hogyan mutatkozhatnak meg makroszkopikus szinten egyenletes és egyetlen terhelések esetén. Ez a fejezet áll legközelebb a sugárvédelmi szabályozáshoz. Ebből is fakad, hogy az alábbiakban a biológiai megfontolások helyét részben átveszik a matematikaiak.

## 4.2. Módszerek

### 4.2.1. A válaszadó egységek definiálása

Annak érdekében, hogy figyelembe lehessen venni a szerveken belüli terheléeloszlást, a szerveket kisebb egységekre kell felosztani. Ezeket a kisebb egységeket szövetegegyiségeknek nevezem. Az elnyelt dózisokat és az egyenértékdózisokat ezekre a szövetegegyiségekre vonatkozóan számítom ki, majd az effektív dózis meghatározásánál az egyes szövetegegyiségekhez tartozó egyenértékdózisokat összegzem valamilyen súlyozással. Az összegzésből következik, hogy a különböző szövetegegyiségekhez rendelt biológiai hatásokat egymástól függetlennek tekintem. Ez az egyszerűsítés tekinthető túlzottnak, azonban ugyanilyen egyszerűsítés jellemzi a jelenlegi sugárvédelmi szabályozást, csak ott nem a szövetegegyiségeken, hanem a szerveken bekövetkező biológiai változások függetlenségét feltételezik. Az új módszer tehát nem a szerveket, hanem a szövetegegyiségeket tekinti a sztochasztikus hatások szempontjából lényeges válaszadó egységnek.

Az egyszerűség kedvéért csak a tüdőt vizsgálom, és nem veszem figyelembe a többi szerv terhelését. Sőt, miután a tüdőbeli terheléeloszlás sem ismert megfelelő pontossággal, azaz a szövetegegyiségek méretének megfelelő felbontással, ezt az eloszlást azzal a dóziseloszlással közelítem, amely a centrális légutak egy öt elágazásból álló egységét jellemzi, és amelyre vonatkozóan ismert az  $\alpha$ -részcsekké találati eloszlása. Ezt a találati eloszlást Szőke és társainak számításából vettem át (2009), melyet egy későbbi munkában (Madas et al., 2011), illetve a dolgozat 3. fejezetében már használtam. Ezek az eloszlások csak a belélegzés során kiüledő radonleányelemből származó  $\alpha$ -részcsekkét tartalmazzák, a kilégzés során kiüledőket és a mélyebb régióból a mukociliáris tisztulás révén beáramlókat nem.

A dóziseloszlás és ebből fakadóan a becsült biológiai hatás függ a szövetegegyiségek méretétől. Emiatt nem magától értődő feladat megfelelő méretet választani, ha figyelembe szeretnénk venni mind a matematikai, mind a biológiai szempontokat. Mindazonáltal e tanulmány célja nem az, hogy az újonnan bevezetett módszer segítségével becslést adjon a nominális kockázat, illetve az effektív dózis értékére, sokkal inkább arra kíván rávilágítani, hogy milyen minőségi következményekkel járhat az egyenetlen terheléeloszlás, illetve ez hogyan kezelhető a jelenlegi szabályozással konzisztens módon. E célok szempontjából sem a szövetegegyiségek választott mérete, sem pedig az eddig megfogalmazott közelítések nem lényegesek. A szövetegegyiségek átlagos alapterülete  $250 \mu\text{m} \times 250 \mu\text{m}$ , vastagsága pedig  $57,8 \mu\text{m}$ . Utóbbi méret a nagy hörgőkre jellemző (Mercer et al., 1991), míg az alapterület összhangban van a szomszédhatás hatótávolságára vonatkozó becslésekkel (0,1 mm, Gaillard et al., 2009, illetve 0,21 mm, Leonard, 2009).

#### 4.2.2. A szövetegységekhez rendelt súlyfaktorok

A szövetegységekben elnyelt dózisok meghatározása után, a szövetegységekhez tartozó súlytényezők bevezetésére van szükség. Annak érdekében, hogy a számítás konzisztens legyen azzal, amit a jelenlegi sugárvédelem alkalmaz, szükséges, hogy a szervet egyenletesen érő terhelések esetén az új számítási módszer ugyanarra az effektív dózisa és ugyanarra a nominális kockázatra vezessen, mint a jelenlegi definíciók. Ennek a feltételnek úgy tehetünk eleget, ha előírjuk, hogy az adott szervhez tartozó szövetegységek súlytényezőinek ( $w_{TU,i}$ -k) összege egyenlő legyen a sugárvédelemben alkalmazott, adott szervre vonatkozó súlytényezővel ( $w_T$ ):

$$\sum_i w_{TU,i} = w_T \quad . \quad (26)$$

Miután nincs információ arra vonatkozóan, hogy a tüdő hámszövetének különböző részei eltérő sugárérzékenységgűek lennének, azonos súlytényezőket adok az egyes szövetegységeknek, pontosabban a szövetegységek súlytényezői arányosak azok tömegével ( $m_{TU,i}$ ), ugyanis a szövetegységek nem teljesen egyformák:

$$w_{TU,i} = \frac{m_{TU,i}}{m_T} \cdot w_T \quad . \quad (27)$$

Itt  $m_T$  a szerv tömegét jelöli.

#### 4.2.3. Az effektív dózis és az egyenértékdózis alternatív definíciója, illetve az alkalmazott mikroszkopikus válaszfüggvények

A szövetegységekhez rendelt súlytényezők meghatározása után, az (alternatív) effektív dózist ( $E$ ) definiálok a következő kifejezéssel:

$$E = \sum_i w_{TU,i} \cdot \sum_j w_{R,j} \cdot D_{i,j} \quad . \quad (28)$$

Itt  $w_{R,j}$  a sugárzási súlytényezőt,  $D_{i,j}$  pedig a  $j$ . sugárforrásból eredő és az  $i$ . szövetegységben elnyelődött dózist jelöli. Itt feltételezem, hogy a tüdőn kívül más szervet nem ér sugárzás. A (28) kifejezésből az is látszik, hogy az  $i$ . szövetegységhez tartozó egyenértékdózis ( $H_{E,i}$ ) az alábbi képletből adódik:

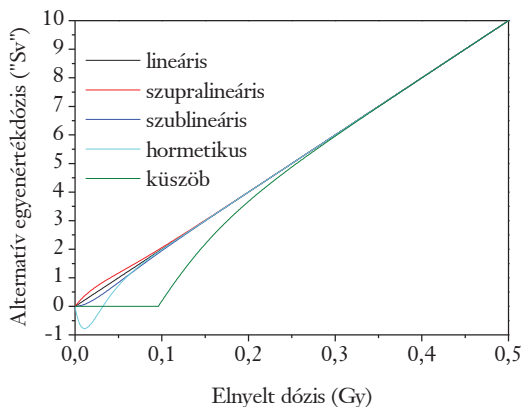
$$H_{E,i} = \sum_j w_{R,j} \cdot D_{i,j} \quad . \quad (29)$$

Az effektív dózis előbbi bekezdésekben bemutatott definíciójában nem a szervi átlagdózisok, hanem a szövetegységek átlagdózisai szerepelnek. Ebből fakadóan azt is megvizsgálhatjuk, hogy a mikroszkopikus szinten megfigyelhető, sztochasztikus hatásokban feltételezhetően szerepet játszó, ugyanakkor a kis dózis tartományban nemlineáris válaszfüggvényű jelenségek hogyan mutatkoznak meg makroszkopikus szinten. Fontos megjegyezni, hogy az ezeket a jelenségeket jellemző dózis-hatás függvények számos tényezőtől függenek, és ezért nem könnyen leírhatóak. Ebben a

tanulmányban azonban nem szükséges, hogy pontos összefüggéseket vegyek figyelembe. Elegendő, ha a lineáris (30) mellett négy egymástól alapvetően különböző függvény esetét vizsgálom, melyek lineárisná válnak egy bizonyos küszöbdózis felett, alatta azonban nemlineárisak, és durván leírhatják bizonyos biológiai mennyiségek dózisfüggését (31–34). Ezeket a függvényeket a szövetegységekhez rendelt egyenértékű dózis kiszámításánál alkalmazom. A függvényeket leíró kifejezéseket a 4. táblázatban foglalom össze, és a 22. ábrán ábrázolom.

**4. táblázat.** Az *i*. szövetegységre vonatkozó lineáris és alternatív egyenértékű dózis definíciók, ha a szövet csak egyféle sugárzási súlyfaktorú ( $w_R$ ) sugárzásnak van kitéve, és az ebből származó elnyelt dózis  $D_i$

Rövid név	Alternatív egyenértékű dózis	
lineáris	$H_{E,i} = w_R \cdot D_i$	(30)
szupralineáris	$H_{E,i} = w_R \cdot D_i \cdot \left(1 + \exp(-36 \text{ Gy}^{-1} \cdot D_i)\right)$	(31)
szublineáris	$H_{E,i} = w_R \cdot D_i \cdot \left(1 - \exp(-36 \text{ Gy}^{-1} \cdot D_i)\right)$	(32)
hormetikus	$H_{E,i} = w_R \cdot D_i \cdot \left(1 - 10 \cdot \exp(-72 \text{ Gy}^{-1} \cdot D_i)\right)$	(33)
küszöb	$H_{E,i} = \begin{cases} 0, & \text{ha } D_i \leq 96 \text{ mGy} \\ w_R \cdot D_i \cdot \left(1 - 10 \cdot \exp(-24 \text{ Gy}^{-1} \cdot D_i)\right), & \text{ha } D_i > 96 \text{ mGy} \end{cases}$	(34)



**22. ábra:** A lineáris és az alternatív egyenértékű dózisok az elnyelt dózis függvényében, ha a szövet kizárólag  $\alpha$ -sugárzás éri, és az elnyelt dózis az egész szerve vonatkoztatott átlag

Az  $\alpha$ -nyomok szövetegységeken való eloszlásának meghatározásához szükséges számítási idő a belélegzett részecskék számával növekszik. Emiatt az eloszlásra vonatkozó, korábbi szimulációkból nyert adatok legfeljebb 0,0129 WLM terhelésnek és körülbelül 0,5 mGy átlagos szövetdózisnak felelnek meg (Szőke et al., 2009; Madas et al., 2011). Ennél a terhelésnél a szövetegységek jelentős hányada nem lép kölcsönhatásba  $\alpha$ -részecskékkel. Ahhoz, hogy a dózis-hatás összefüggést a 0 és 0,5 mGy közötti intervallumon kívül is meg lehessen vizsgálni, valamilyen extrapolációra van szükség. Az egyszerűség kedvéért azt feltételezem, hogy a  $\alpha$ -találateloszlás a szövetegységek között nem változik a terhelés növekedésével, 0,0129 WLM felett. Ez a feltevés éppen a nem eltalált szövetegységek nagy száma miatt bizonyosan nem igaz, és téves következtetések származhatnak belőle.

Az el nem talált szövetegységek jelentőségét oly módon lehet vizsgálni, hogy megnézzük, mi történik akkor, ha az egyetlen terhelés mellett egy egyenletes terhelés is jelen van. Emiatt egy másik szimulációban figyelembe veszek egy  $\beta$ -sugárzásból származó terhelést, amit az egyszerűség kedvéért egyenletesnek tekintek. Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -sugárzásból eredő elnyelt dózisok hányadosát Nikezićs és társainak (2006), illetve Marković és társainak munkája (2011) nyomán 0,7/0,3-nek veszem. Ennél a terhelésnél az alternatív egyenértékű dózist úgy határozok meg, hogy a (31–34) kifejezéseknél az exponenciális tényezőben súlyozás nélkül adom össze az elnyelt dózisokat, míg az exponenciális tényező előtt a sugárzási súlyfaktorokkal súlyozva adom össze az elnyelt dózisokat. Az ebben az esetben alkalmazott függvényeket a 5. táblázat foglalja össze.

**5. táblázat.** Az  $i$ . szövetegységre vonatkozó lineáris és alternatív egyenértékű dózis definíciók, ha a szerv egyszerre van kitéve  $\alpha$ - és  $\beta$ -sugárzásnak (sugárzási súlytényezőik rendre:  $w_{R,\alpha}$  és  $w_{R,\beta}$ ), amelyek  $D_{i,\alpha}$  illetve  $D_{i,\beta}$  elnyelt dózist eredményeznek

Rövid név	Alternatív egyenértékű dózis	
lineáris	$H_{E,i} = w_{R,\alpha} \cdot D_{i,\alpha} + w_{R,\beta} \cdot D_{i,\beta}$	(35)
szupralineáris	$H_{E,i} = (w_{R,\alpha} \cdot D_{i,\alpha} + w_{R,\beta} \cdot D_{i,\beta}) \cdot \left( 1 + \exp(-36 \text{ Gy}^{-1} \cdot (D_{i,\alpha} + D_{i,\beta})) \right)$	(36)
szublineáris	$H_{E,i} = (w_{R,\alpha} \cdot D_{i,\alpha} + w_{R,\beta} \cdot D_{i,\beta}) \cdot \left( 1 - \exp(-36 \text{ Gy}^{-1} \cdot (D_{i,\alpha} + D_{i,\beta})) \right)$	(37)
hormetikus	$H_{E,i} = (w_{R,\alpha} \cdot D_{i,\alpha} + w_{R,\beta} \cdot D_{i,\beta}) \cdot \left( 1 - 10 \cdot \exp(-72 \text{ Gy}^{-1} \cdot (D_{i,\alpha} + D_{i,\beta})) \right)$	(38)
küszöb	$H_{E,i} = \begin{cases} 0, & \text{ha } D_{i,\alpha} + D_{i,\beta} \leq 96 \text{ mGy} \\ (w_{R,\alpha} \cdot D_{i,\alpha} + w_{R,\beta} \cdot D_{i,\beta}) \cdot \left( 1 - 10 \cdot \exp(-24 \text{ Gy}^{-1} \cdot (D_{i,\alpha} + D_{i,\beta})) \right), & \text{ha } D_{i,\alpha} + D_{i,\beta} > 96 \text{ mGy} \end{cases}$	(39)

### 4.3. Eredmények

#### 4.3.1. Első eset: a besugárzás kizárólag $\alpha$ -részecskékből származik

A 23. ábra az alternatív effektív dózist mutatja be az átlagos szervdózis függvényében abban az esetben, amikor a tüdőt kizárólag  $\alpha$ -sugárzás éri. A felső vízszintes tengelyen WLM-ben megadott terhelést a radonra vonatkozó dóziskonverziós együttható (15 mSv/WLM, Al-Jundi et al., 2011) felhasználásával becsültem meg. Az értékek itt még inkább tájékoztató jellegűek, hiszen a dóziskonverziós együttható meghatározásában mind a többi sugárfajtát, mind pedig a többi szerv terhelését figyelembe veszik. A jobb oldali tengelyen látható alternatív nominális kockázat úgy adódik, hogy az alternatív effektív dózist megszorozom a jelenleg használt  $0,05 \text{ mSv}^{-1}$  együtthatóval. Az ábra felső paneljén az az eset látható, amikor a egyenértékűdózszt a szervre átlagolt elnyelt dózissal számolom, azaz ekkor nem veszem figyelembe a terheléseloszlást. A középső panel görbéinek meghatározásánál azt feltételeztem, hogy az  $\alpha$ -részecskék véletlenszerűen, egyenletes eloszlás szerint találják el a különböző szövetegegyégeket, azaz ekkor sem veszem figyelembe a valódi kiülepedésseloszlást, viszont az effektív dózis már nem a szervre hanem a szövetegegyégekre átlagolt dózis függvénye. Az alsó panel esetében figyelembe veszem az  $\alpha$ -találatok szövetegegyégek közötti eloszlását. Ennek természetesen csak akkor van értelme, ha az elnyelt dózist a szövetegegyégekre, és nem szervre vonatkozóan számítom ki.

A fekete görbék mindhárom panelnél azt az esetet mutatják, amikor az alternatív effektív dózis (illetve a felső panelnél a tényleges, azaz nem alternatív effektív dózis) lineáris függvénye az elnyelt dózissal, illetve az elnyelt dózisoknak. Látható, hogy ebben az esetben az effektív dózis, illetve az alternatív effektív dózisok függetlenek a szervben belüli dóziseloszlástól. Ez az eredmény várható volt, hiszen csupán egy matematikai azonosságra mutat rá. Ha a (28) egyenletben (71. oldal)  $w_{TU}$ -t kicseréljük a (27) kifejezést felhasználva, illetve az  $i$ . szövetegegyégekben elnyelődött dózist ( $D_{i,j}$ ) az ott elnyelt energia ( $E_{i,j}$ ) és a szövetegegyég tömegének ( $m_{TU}$ ) hányadosaként írjuk, akkor az alábbi képlethez jutunk:

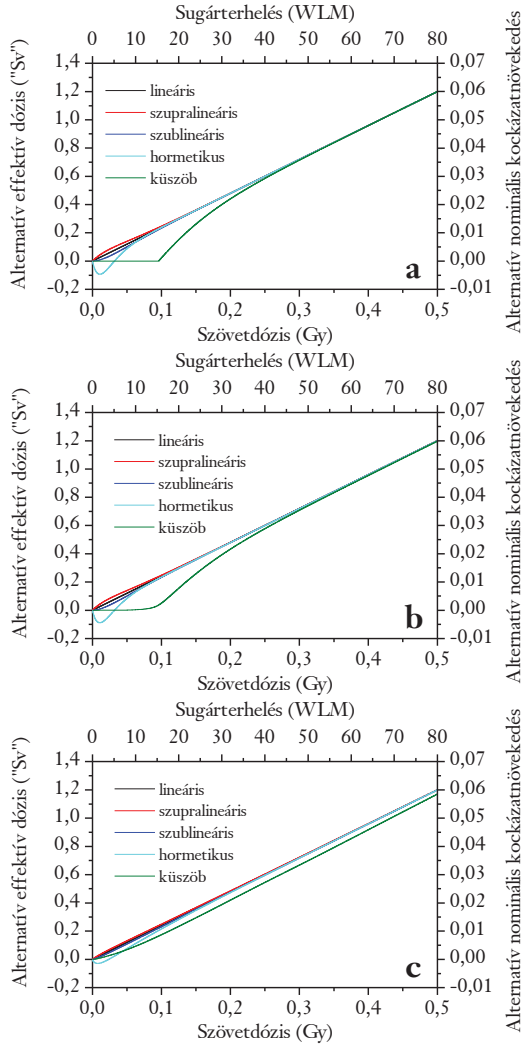
$$E = \sum_i \frac{m_{TU,i}}{m_T} \cdot \sum_j w_{R,j} \cdot \frac{E_{i,j}}{m_{TU,i}} \quad (40)$$

Felcserélve az összegzések sorrendjét az alábbi kifejezés adódik:

$$E = w_T \cdot \sum_j w_{R,j} \cdot \frac{\sum_i E_{i,j}}{m_T} \quad (41)$$

ahol a tört egyenlő a  $j$ . sugárfajtából származó, a szervben átlagosan elnyelt dózissal. Ez azt jelenti, hogy visszakaptuk a sugárvédelemben alkalmazott, effektív dózissra vonatkozó definíciót arra az

esetre, ha csak egy szervet ér sugárterhelés. Ettől függetlenül általában véve is igaz, hogy ha a szövetegységekre vonatkozó súlyfaktorokat a (27) kifejezéssel (71. oldal) vezetjük be, és az alternatív egyenértékű dózis lineáris függvénye az elnyelt dózisoknak, akkor az alternatív effektív dózis egésztest-besugárzások esetén is független attól, hogy mekkora tömegre vonatkozóan számítjuk ki az elnyelt dózisokat. Azaz teljesen lényegtelen, hogy a kicsiny szövetegységeket vagy a szerveket tekintjük az ionizáló sugárzásra adott válasz szempontjából megfelelő egységekknek.



**23. ábra:** Az alternatív effektív dózisok a szerven átlagosan elnyelt dózis függvényében, ha az egyenértékűdózszt az átlagos szervdózisból (felső, **a** panel), az egyenletes  $\alpha$ -találat-cioszlás esetén kialakuló szövetegységekben elnyelt dózisokból (középső, **b** panel), illetve a valódi terheléseloszlás esetén kialakuló szövetegységekben elnyelt dózisokból (alsó, **c** panel) számolom, és ha a szövetet kizárólag  $\alpha$ -sugárzás éri



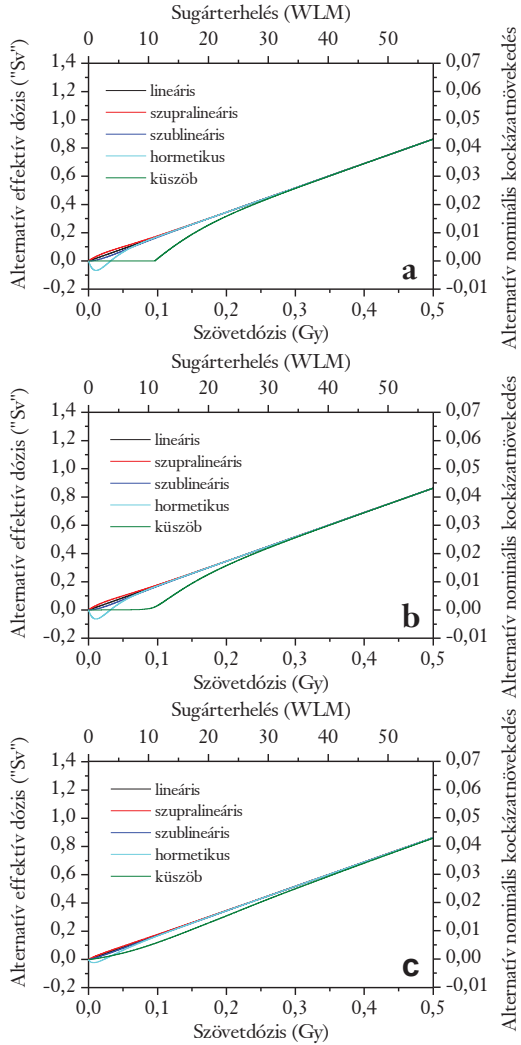
Összehasonlítva a 23. ábra felső és középső paneljét látható, hogy a küszöbnél, ahol a zöld görbe emelkedni kezd, a középső panelnél nincs olyan éles törés, mint a felső panel esetében. Ennek az a magyarázata, hogy ha az  $\alpha$ -részecskék találati eloszlása véletlenszerű, akkor egyes szövetegységeken az elnyelt dózis előbb eléri a 96 mGy-es küszöböt, mint az egész szervere számított átlag. Emiatt az átmenet jóval simább. A többi görbe esetén nincsenek olyan jelentős különbségek a felső és a középső panel között. Ez azt mutatja, hogy egyenletes terheléseloszlás esetén a szövetegységek bevezetése felesleges, vagy legalábbis az alkalmazott átlagos szövetegységméret mellett felesleges. Az elnyelt dózist még akkor is lehet a szervekre átlagolni, ha a dózis–hatás összefüggés nem teljesen lineáris a kis dózisos tartományában. Ha a 23. ábra alsó paneljét hasonlítjuk össze a felső és a középső panellel, akkor már több különbséget figyelhetünk meg. Ebben az esetben ugyanis valamennyi nemlineáris függvény jóval inkább odasimul a lineárishoz az egyenetlen terheléseloszlás esetén, mint akkor, ha az eloszlás egyenletes, illetve akkor, ha az effektív dózis nem a szövetegységekre, hanem a szervere átlagolt dózisos függvénye. Ugyanakkor az is megfigyelhető, hogy az a dózistartomány, ahol a nemlineáris görbék láthatóan eltérnek a lineáristól, szélesebb akkor, ha a terhelés egyenetlen, és ezt figyelembe is veszem a szövetegységekre számolt dózissal. Miután azonban a görbék közötti legnagyobb eltérés jóval kisebb az egyenetlen eloszlás esetében, feltételezhető, hogy a kis dózis tartományban esetlegesen jelenlévő nemlinearitások jelentősége a sztochasztikus hatások szempontjából kisebb az egyenetlen terheléseknél, mint az egyenleteseknél.

#### **4.3.2. Második eset: a besugárzás $\alpha$ - és $\beta$ -részecskékből származik**

A 24. ábrán az az eset látható, amikor az  $\alpha$ -sugárzás mellett egy egyenletes eloszlású  $\beta$ -terhelést is figyelembe veszek. A 23. ábrához hasonlóan a felső panel itt is azoknak a szimulációknak az eredményeit mutatja, amelyeknél nem vettem figyelembe a szövetegységeket, azaz az alternatív effektív dózist és a nominális kockázatot az egész szervere átlagolt dózissal határoztam meg. A középső panelnél már a szövetegységekben elnyelt dózissal vettem figyelembe, azonban az  $\alpha$ -részecskék találateloszlását a szövetegységek között egyenletesnek tekintettem. Végül az alsó panelnél a radonleányelemek tényleges, térben igen egyenetlen kiülepedéseloszlásából indultam ki, azonban a  $\beta$ -terhelést a középső panelhez hasonlóan itt is egyenletesnek vettem. Fontos megjegyezni, hogy a görbék meredeksége a kis dózis tartomány felett 24. ábrán kisebb, mint a 23. ábra esetében, hiszen ugyanaz az elnyelt dózis kisebb egyenértékű dózist (és így kisebb effektív dózist) eredményez, ha  $\alpha$ - és  $\beta$ -terhelésből tevődik össze, mintha tisztán  $\alpha$ -sugárzásból származnék.

A 23. ábrához hasonlóan a felső és a középső panel között csupán egy különbség figyelhető meg. A zöld görbe nem törik olyan élesen a küszöbdózisnál, ha a szövetegekben elnyelt dóziskból számolom az alternatív effektív dózist, és nem a szervben átlagosan elnyelt dóziskból. Ez itt is annak a következménye, hogy az egyes szövetelemeken különböző makroszkopikus terhelések-nél lépjük át a 96 mGy-es küszöböt, és ezáltal a görbe kisimul. Látható az is, hogy a nemlineáris görbék sokkal közelebb vannak a lineáris görbéhez az alsó panelen, mint a megfelelő görbék a felső és a középső panelen. Ez úgy értelmezhető, hogy a kis dózis tartományban megfigyelhető jelenségeknél a lineáristól való eltérések kevésbé lényegesek, ha a sugárterhelés egyenetlen, mint ha egyenletes.

Ha összehasonlítjuk a 24. ábra alsó paneljét a 23. ábra alsó paneljével, akkor azt látjuk, hogy a tartomány, ahol a nemlineáris görbék eltérése a lineáristól nagyobb, mint valamilyen előre meghatározott érték, kevésbé széles, ha az egyenetlen  $\alpha$ -terhelés mellett egy egyenletes  $\beta$ -terhelés is jelen van. Ráadásul a nemlineáris és lineáris görbék közötti maximális különbségek is kisebbek, ha nem csak az egyenetlen  $\alpha$ -terhelést vesszük figyelembe. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a kis dózis tartományra jellemző nemlinearitások még kevésbé jelentősek, ha egy kisebb egyenletes terhelés is jelen van a nagyobb egyenetlen mellett. Fontos azonban megjegyezni, hogy az egyenetlen  $\alpha$ -terhelés lokálisan igen nagy szövetdózisokat eredményez, ami olyan biológiai mechanizmusokat is aktiválhat, amelyek egyenletes dóziseloszlásnál az adott makroszkopikus terhelés mellett nem aktiválódnának. Az ezek miatt esetlegesen fellépő „nagy dózis nemlinearitások” jelentősége igen nagy lehet, ahogyan ezt a dolgozat 2. fejezetében és egy cikkünkben is tárgyaltam (Madas & Balászázy, 2011).



**24. ábra:** Az alternatív effektív dózisok a szervben átlagosan elnyelt dózis függvényében, ha a egyenértékű dózist az átlagos szervdózisból (felső, **a** panel), az egyeneses  $\alpha$ -találateloszlás esetén kialakuló szövetegységekben elnyelt dózisokból (középső, **b** panel), illetve a valódi terheléseloszlás esetén kialakuló szövetegységekben elnyelt dózisokból (alsó, **c** panel) számoljuk, és ha a szervet az  $\alpha$ -sugárzás mellett egyeneses  $\beta$ -sugárzás is éri

## 5. Következtetések és összefoglalás

### 5.1. Dózis-hatás összefüggések és azok egymáshoz való viszonya

A dolgozat 2. fejezetében a lokálisan nagy dózisteljesítményű, krónikus besugárzás biológia következményeit egy a mutációk kialakulását leíró modell adaptálásával vizsgáltam. Az eredmények rávilágítanak, hogy a szövetszintű modellezés nagy mértékben hozzájárul az ionizáló sugárzás biológiai hatásainak megismeréséhez, ugyanis szövetszinten a mutációk kialakulási gyakorisága egészen más dózisteljesítmény-függést mutat, mint a sejtszintű terheléseket leíró fizikai mennyiségek, illetve az egyes sejteket jellemző válaszfüggvények. Különösen is fontos, hogy az ionizáló sugárzás sejtszinten is megfigyelhető mutagén hatása, azaz az, hogy DNS-sérüléseket okoz, szintén más dóziszfüggést mutat, mint amilyen összefüggés szövetszinten adódott a mutációk és a sugárterhelés között. Az eredmények amellett, hogy igazolták a szövetszintű modellezés szükségességét és hasznosságát, rávilágítottak a magasabb szerveződési szinteken való vizsgálatok szükségességére is. A 3. fejezetben alkalmazott rákkockázati modell szintén azt mutatta, hogy a sejtek közötti kölcsönhatások jelentősen hozzájárulnak a szövetszintű hatások kialakulásához. Megmutattam azt is, hogy a sejtszintű hatások dóziszfüggéséből nem csupán az egyedszintű hatások, hanem még a szövetszintű hatások dóziszfüggése sem határozható meg nyilvánvaló módon. Mindezek jól szemléltetik azt a bizonyos szempontból nyilvánvaló, ugyanakkor mégsem kellőképpen közismert tényt, hogy a sejtszintű hatások vizsgálata alapján nem lehetséges sem cáfolni, sem alátámasztani a sugárvédelemben alkalmazott LNT-modellt.

Mind a mutációk keletkezési gyakorisága és a dózisteljesítmény, mind a rákkockázat és a makroszkopikus terhelés közötti összefüggés nemlineárisnak adódott. Mindkét esetben hasonló görbét kaptam, ami alighanem a sejthalál modellekben betöltött szerepével kapcsolatos. Az alkalmazott rákkeletkezési modell egyszerűsége miatt a kapott kockázatgörbéből nem lehet messzemenő következtetéseket levonni. A lényegesen részletesebben kidolgozott, mutációk kialakulását leíró modelltől fakadó eredmény viszont, amely szerint a mutációk keletkezési gyakorisága monoton növekvő függvénye a dózisteljesítménynek, szemben áll az epidemiológiai elemzéseknél alkalmazott TSCE-modellben szereplő iniciáció és transzformáció valószínűségek terhelésfüggésével, amely szerint az iniciációval, illetve transzformációval egyenértékű mutációk keletkezési gyakorisága egy adott dózisteljesítmény felett már annak csökkenő függvénye (egy példa: van Dillen et al., 2011). A mutációk keletkezési gyakorisága és a dózisteljesítmény közötti kapcsolatra vonatkozó összefüggésből az is sejthető, hogy némely tanulmányok következtetéseivel szemben (Luebeck et

al., 1999; Eidemüller et al., 2012) a légutakban a radonleányelemek mutációk kialakulására gyakorolt hatása nem elhanyagolható a mutáns sejtek elszaporodására gyakorolt hatása mellett. E kérdés megválaszolásában a modellezéssel kapott összefüggés epidemiológiai elemzésekben való alkalmazása jelenthet segítséget.

A 2. fejezet lényeges eredménye, hogy sűrűn ionizáló sugárzásnak tartósan kitett szövet esetén a sejtlethossz sejtpusztulás miatti rövidülése nem csupán jelentősen hozzájárul az életben maradt sejtekben kialakult mutációk számához, hanem annak alapvető meghatározója. A szomszédhatás e formája közepes és nagy dózisoknál is jelentős, ahol a klasszikus szomszédhatás elhanyagolható a célzott hatások mellett. A szakirodalomban a dolgozatban átdolgozott formában alkalmazott mutációk kialakulását leíró modellen kívül (Hazelton, 2008) egy példát találtam olyan tanulmányra, melyben valamilyen módon szerepel az ionizáló sugárzás miatt bekövetkező sejtpusztulás mutációk kialakulására gyakorolt hatása. Ban és Kai a rágcsőcsőben sugárzás hatására kialakuló leukémiát modellezték, és az őssejtekben jelenlévő mutációk számának becslésénél figyelembe vették az elpusztult sejtek pótlása miatti többletosztódások hatását is (2009). Az ő munkájuk és ez a dolgozat is rámutat arra, hogy a sugárzás által okozott rák kialakulásában a differenciált sejtek sugárterhelése is szerepet játszhat, amelyet a sugárvédelemben jelenleg alkalmazott, radonra vonatkozó dozimetriai modellek nem vesznek figyelembe (ICRP, 1994; NRC, 1999). A sejtlethossz rövidülésének jelentősége arra is utal, hogy ha sejtenyészetekben végzett kísérletekből következtetünk a sűrűn ionizáló sugárzásnak tartósan kitett többsejtű élőlényekben keletkező mutációk kialakulási gyakoriságára, akkor a ténylegesnél lényegesen kisebb értékeket kapunk. Ez is rávilágít arra, hogy óvatosan kell kezelnünk a sejtenyészetekben végzett kísérletek eredményeit, hiszen a sejtszinten nem, csak szövetszinten megfigyelhető folyamatok szerepe igen jelentős lehet a mutációk és a rák kialakulásában.

Fontos megjegyezni, hogy míg a rákkockázati modell következtetései nehezen ellenőrizhetőek kísérletileg, addig a mutációk keletkezését leíró modellel számított értékek közül több is igen jó egyezést mutat kísérleti adatokkal, noha nem alkalmaztam illesztést a bemenő paraméterek meghatározásához. Azokban az esetekben, ahol nem találtam összehasonlításra alkalmas kísérleti adatokat, új kísérletekre tettem javaslatot.

## **5.2. A térben egyenetlen terheléseloszlás és annak következményei**

A dózis-hatás összefüggések és az azok közötti kapcsolatok vizsgálata mellett a dolgozat egy másik fontos célkitűzése volt a térben egyenetlen sugárterhelés következményeinek vizsgálata. Ehhez kapcsolódott az a kérdés, hogy vannak-e olyan jellegzetes következményei a radonleányelemekből

származó terhelésnek, ami más sugárforrásokra nem jellemző. A 2. fejezet egyik fontos következtetése, hogy krónikus,  $\alpha$ -sugárzásból származó terhelésnél megfigyelhető egy küszöb-dózisteljesítmény, amelynél a szövet regenerációs képessége kimerül, azaz az osztódásra képes sejtek nem képesek elég gyakran osztódni ahhoz, hogy pótolják az elpusztult sejteket. Kézenfekvőnek tűnik és kísérleti adatokból is következik, hogy a szövet a hosszú ideig tartó nagy dózisteljesítményű terhelésre az osztódásra képes sejtek hyperplasia-jával válaszol, ezzel növelve regenerációs képességét. Mindezek arra utalnak, hogy a radonból származó sugárterhelés okozhat olyan szövetszintű elváltozást, amely hozzájárulhat a rákkockázat növekedéséhez, és amely ugyanakkor a legtöbb sugárterhelésre nem jellemző az adott dózissnál. Ez alapján feltételezhető, hogy a magas radonleányelem koncentráció mellett dolgozó uránbányászok esetén a tüdőrák kialakulását egészen más folyamatok irányítják, mint az olyan sugárterhelések miatt keletkező rák kialakulását, melyekre nem jellemző a hosszú ideig tartó, lokálisan nagy dózisteljesítmény.

Miután a számított küszöb-dózisteljesítménynél nagyobb értékek is jellemezhetők az egykori uránbányászok légútjainak részecskekiülepedés szempontjából forró területeit, a szövet regenerációs képességének kimerülése és a lokális hyperplasia egy lehetséges magyarázatát adja az uránbányászok közötti tüdőrák-gyakoriságot vizsgáló sugárepidemiológia tanulmányokban megfigyelt inverz dózisteljesítmény-hatásnak, amely szintén egy bizonyos dózisteljesítmény felett figyelhető meg (Lubin et al., 1995; Tömasek et al., 2008; Walsh et al., 2010). Brenner és Sachs a jelenséget a szomszédhatással magyarázták (2002). Egy fontos érv emellett, hogy a szomszédhatás jelentőségének telítődésére jellemző mikroszkopikus terhelés és az inverz dózisteljesítmény-hatás makroszkopikus küszöbe megfeleltethető egymásnak, ha nem vesszük figyelembe az egyenetlen terheléeloszlást. Kérdéses azonban, hogy az utóbbi elhanyagolása mennyire indokolható.

Ehhez a kérdéshez is kapcsolódnak a 3. fejezet eredményei. Ebben a részben ugyanis rámutattam arra, hogy a belélegzett radonleányelemek esetén nemcsak a sejtmagokra vonatkozóan (Szőke et al., 2008, 2009), hanem a sejtekre vonatkozóan is igen egyenetlen találatszám- és dóziseloszlások jellemzőek a centrális légutakra. Az Új-Mexikó uránbányában 23 percnyi munka esetén három nagyságrendnyi különbség lehet a sejt dóziszok és a szöveti átlagdóziszok között. Messze nem nyilvánvaló, hogy ilyen egyenetlenségek mellett a szomszédhatás milyen dózissnál tekinthető telítettnek. E kérdés nehézségét jól szemlélteti Szőke és kollégáinak munkája (2012), melyben a szomszédhatás egy elméleti modelljét alkalmazták a légutak egy adott részére egyenetlen aktivitáseloszlás mellett.

A lokális hyperplasia esetleges kialakulása már valószínűsíti, hogy nem lehetséges anélkül megbecsülni a radonleányelemekhez kapcsolódó egészségre gyakorolt hatások kockázatának mértékét, hogy figyelembe vennék a terhelés térbeli egyenetlenségét. A 3. fejezet eredményei ezt a feltevést erősítik. A túlélő hányadok térbeli eloszlása jól mutatja, hogy nem csupán egy-egy sejt, hanem kisebb szövetrészek is jelentős sugárterhelésnek vannak kitéve, illetve hogy a centrális légutak egyes részein igen jelentős sejtpusztulási gyakoriságok jellemzőek egy mindössze 23 percig tartó uránbányabeli besugárzás esetén is (5,7 WL, 0,0129 WLM). A lokálisan magas sejtpusztulási hányadok azt a 2. fejezet eredményei alapján már megfogalmazott következtetést erősítik meg, amely szerint a radonleányelemek egészen más folyamatokon keresztül vezethetnek rákos megbetegedéshez, mint más sugárforrások. Az eredmények azt is mutatják, hogy a rákkockázat jelentős része a légutak egy kicsiny részéhez köthető, ami összhangban van azokkal a hisztológiai tanulmányokkal, amelyek szerint a centrális légutak elágazásúcsáinak közelében a sejtsorok számának növekedése, a csillók elvesztése, vagy éppen a jellegzetestől eltérő formájú sejtek jelenléte jóval gyakoribb, mint azoktól távol (Auerbach et al., 1961).

A gyakorlati sugárvédelemhez legszorosabban kapcsolódó, 4. fejezetben a radonleányelemek példáján bemutattam, hogy a sugárterhelés egyenetlenségét nem szükséges, de nem is lehetséges figyelembe venni, ha a nominális kockázat, az effektív dózis és a egyenértékűdózis lineáris függvényei az elnyelt dózissal. A sugárbiológiai kísérletekből sejthető, a kis dózis tartományban mikroszkopikusan megfigyelhető nemlineáris dóziszfüggésű jelenségek miatt azt is megvizsgáltam, hogy milyen makroszkopikus következményei lehetnek a szervek belüli egyenetlen terheléseloszlásnak, ha a sztochasztikus hatások kockázata és az elnyelt dózisok közötti összefüggés a kis dózis tartományban nemlineáris. Az eredmények azt mutatják, hogy a kis dózis tartományra jellemző nemlinearitások jelentősége egyenetlen terheléseloszlás esetén kisebb, mint egyenletes terheléseloszlások esetén. Ha az egyenetlen dóziseloszlás mellett egy kisebb egyenletes terhelés is jelen van, akkor a „kis dózis nemlinearitások” jelentősége még kisebbnek tűnik. E tanulmány szerint a kis dózis tartományra jellemző, nemlineáris dóziszfüggésű jelenségek jelentősége kisebb a belélegzett radonleányelemek tüdőre gyakorolt hatása esetén, mint olyan sugárforrásoknál, melyek térben egyenletes sugárterhelést eredményeznek. Mindezekből látható, hogy bár a sugárterhelés térbeli eloszlása miatt a radon-terhelésből származó egészségügyi hatás ugyanakkora dózissal valószínűsíthetően egészen más, mint egyenletes terhelések esetén, a sugárvédelem jelenlegi feltételezései mellett ennek kezelésére nincs mód.

## Irodalomjegyzék

- Adamson, I.Y.R., 1985. Cellular kinetics of the lung, in: Witschi, H., Brain, J.B. (Eds.), *Toxicology of Inhaled Materials: General Principles of Inhalation Toxicology, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin, pp. 289–317.
- Albertini, R.J., Clark, L.S., Nicklas, J.A., O'Neill, J.P., Hui, TE., Jostes, R., 1997. Radiation quality affects the efficiency of induction and the molecular spectrum of HPRT mutations in human T cells. *Radiat Res* 148, S76–S86.
- Al-Jundi, J., Li, W.B., Abusini, M., Tschiersch, J., Hoeschen, C., Oeh, U., 2011. Inhalation dose assessment of indoor radon progeny using biokinetic and dosimetric modeling and its application to Jordanian population. *J Environ Radioact* 102, 574–580.
- Auerbach, O., Stout, A.P., Hammond, E.C., Garfinkel, L., 1961. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *New Engl J Med* 265, 253–267.
- Baias, PE, Hofmann, W, Winkler-Heil, R., Cosma, C., Dului, O.G., 2009. Lung dosimetry for inhaled radon progeny in smokers. *Radiat Prot Dosim* 138, 111–118.
- Balásházy, I., Farkas, Á., Madas, B.G., Hofmann, W., 2009. Non-linear relationship of cell hit and transformation probabilities in a low dose of inhaled radon progenies. *J Radiol Prot* 29, 147–162.
- Balásházy, I., Hofmann, W., 1993a. Particle deposition in airway bifurcations–II. Expiratory flow. *J Aerosol Sci* 24, 773–786.
- Balásházy, I., Hofmann, W., 1993b. Particle deposition in airway bifurcations–I. Inspiratory flow. *J Aerosol Sci* 24, 745–772.
- Balásházy, I., Hofmann, W., 1995. Deposition of aerosols in asymmetric airway bifurcations. *J Aerosol Sci* 26, 273–292.
- Balásházy, I., Hofmann, W., 2000. Quantification of local deposition patterns of inhaled radon decay products in human bronchial airway bifurcations. *Health Phys* 78, 147–158.
- Balásházy, I., Hofmann, W., Heistracher, T., 1999. Computation of local enhancement factors for the quantification of particle deposition patterns in airway bifurcations. *J Aerosol Sci* 30, 185–203.
- Balásházy, I., Hofmann, W., Heistracher, T., 2003. Local particle deposition patterns may play a key role in the development of lung cancer. *J Appl Physiol* 94, 1719–1725.



- Ban, N., Kai, M., 2009. Implication of replicative stress-related stem cell ageing in radiation-induced murine leukaemia. *Brit J Cancer* 101, 363–371.
- Barber, R., Plumb, M.A., Boulton, E., Roux, I., Dubrova, Y.E., 2002. Elevated mutation rates in the germ line of first- and second-generation offspring of irradiated male mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 6877–6882.
- Barcellos-Hoff, M.H., Park, C., Wright, E.G., 2005. Radiation and the microenvironment - Tumorigenesis and therapy. *Nat Rev Cancer* 5, 867–875.
- Bijwaard, H., Brugmans, M.J.P., Schollnberger, H., 2006. Can promotion of initiated cells be explained by excess replacement of radiation-inactivated neighbor cells? *Radiat Res* 165, 741–744.
- Blyth, B.J., Sykes, P.J., 2011. Radiation-induced bystander effects: what are they, and how relevant are they to human radiation exposures? *Radiat Res* 176, 139–157.
- Brenner, D.J., Hall, E.J., 1992. Commentary 2 to Cox and Little: radiation-induced oncogenic transformation: the interplay between dose, dose protraction, and radiation quality. *Adv Radiat Biol* 16, 167–179.
- Brenner, D.J., Sachs, R.K., 2002. Do low dose-rate bystander effects influence domestic radon risks? *Int J Radiat Biol* 78, 593–604.
- Claesson, A.K., Stenerlow, B., Jacobsson, L., Elmroth, K., 2007. Relative biological effectiveness of the alpha-particle emitter At-211 for double-strand break induction in human fibroblasts. *Radiat Res* 167, 312–318.
- Cooper, G.M., 2000. *The Cell: A Molecular Approach*, 2nd ed. Sinauer Associates, Sunderland, MA.
- Cross, F.T., 1987. Health effects, in: Cothorn, C.R., Smith, J.E. (Eds.), *Environmental Radon*, Environmental Science Research. Plenum Press, New York, NY, pp. 215–248.
- Cross, F.T., 1988. *Radon inhalation studies in animals* (No. DOE/ER-0396). U.S. Department of Energy, Washington, DC.
- Eidemüller, M., Jacob, P., Lane, R.S.D., Frost, S.E., Zablotska, L.B., 2012. Lung cancer mortality (1950–1999) among Eldorado uranium workers: A comparison of models of carcinogenesis and empirical excess risk models. *PLoS One* 7, e41431.
- Farkas, Á., Balásházy, I., 2008. Quantification of particle deposition in asymmetrical tracheobronchial model geometry. *Comput Biol Med* 38, 508–518.

- Farkas, Á., Hofmann, W., Balásházy, I., Szóke, I., Madas, B.G., Moustafa, M., 2011. Effect of site-specific bronchial radon progeny deposition on the spatial and temporal distributions of cellular responses. *Radiat Environ Biophys* 50, 281–297.
- Feinendegen, L., Hahnfeldt, P., Schadt, E.E., Stumpf, M., Voit, E.O., 2008. Systems biology and its potential role in radiobiology. *Radiat Environ Biophys* 47, 5–23.
- Foray, N., Charvet, A.M., Duchemin, D., Favaudon, V., Lavalette, D., 2005. The repair rate of radiation-induced DNA damage: A stochastic interpretation based on the Gamma function. *J Theor Biol* 236, 448–458.
- Fowler, J.E., 2002. Repair between dose fractions: a simpler method of analyzing and reporting apparently biexponential repair. *Radiat Res* 158, 141–151.
- Frankenberg, D., Brede, H.J., Schrewe, U.J., Steinmetz, C., Frankenberg-Schwager, M., Kasten, G., Pralle, E., 1999. Induction of DNA double-strand breaks by <sup>1</sup>H and <sup>4</sup>He ions in primary human skin fibroblasts in the LET range of 8 to 124 keV/μm. *Radiat Res* 151, 540–549.
- Franks, L.M., Knowles, M., 2005. What is cancer?, in: Knowles, M., Selby, P. (Eds.), *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. Oxford University Press, New York.
- Friedland, W., Dingfelder, M., Jacob, P., Paretzke, H.G., 2005. Calculated DNA double-strand break and fragmentation yields after irradiation with He ions. *Radiat Phys Chem* 72, 279–286.
- Gaillard, S., Pusset, D., de Toledo, S.M., Fromm, M., Azzam, E.I., 2009. Propagation distance of the alpha-particle-induced bystander effect: the role of nuclear traversal and gap junction communication. *Radiat Res* 171, 513–520.
- González, A.J., 2008. Plausibility vis-à-vis attributability in considering health effects due to low radiation dose exposures. *Lowrad 2008 Conference, 7th International Meeting on the Effects of Low Doses of Radiation in Biological Systems: New Perspectives on Human Exposure*. Lissabon, Portugal.
- Gordon, I.O., Sitterding, S., Mackinnon, A.C., Husain, A.N., 2009. Update in neoplastic lung diseases and mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 133, 1106–1115.
- Gruber, E., Salama, E., Rühm, W., 2010. Real-time measurement of individual occupational radon exposures in tombs of the Valley of the Kings, Egypt. *Radiat Prot Dosim* 144, 620–626.

- Hazelton, W.D., 2008. Modeling the effects of radiation on cell cycle regulation and carcinogenesis, in: *Handbook of Cancer Models with Applications*, Series in Mathematical Biology and Medicine. World Scientific, Singapore, pp. 91–108.
- Heidenreich, W.E., Paretzke, H.G., 2008. Promotion of initiated cells by radiation-induced cell inactivation. *Radiat Res* 170, 613–617.
- Hei, T.K., Wu, L.J., Liu, S.X., Vannais, D., Waldren, C.A., Randers-Pehrson, G., 1997. Mutagenic effects of a single and an exact number of alpha particles in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 3765–3770.
- Ijiri, K., Potten, C.S., 1990. The circadian-rhythm for the number and sensitivity of radiation-induced apoptosis in the crypts of mouse small-intestine. *Int J Radiat Biol* 58, 165–175.
- Ina, Y., Tanooka, H., Yamada, T., Sakai, K., 2005. Suppression of thymic lymphoma induction by life-long low-dose-rate irradiation accompanied by immune activation in C57BL/6 mice. *Radiat Res* 163, 153–158.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1994. *Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection*. ICRP Publication 66. *Ann ICRP* 24.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP), 2007. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP Publication 103. *Ann ICRP* 37.
- Jacob, P., Rühm, W., Walsh, L., Blettner, M., Hammer, G., Zeeb, H., 2009. Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup Environ Med* 66, 789–796.
- Jostes, R.E., 1996. Genetic, cytogenetic, and carcinogenic effects of radon: a review. *Mutat Res* 340, 125–139.
- Kotin, P., Falk, H.L., 1959. The role and action of environmental agents in the pathogenesis of lung cancer. I. Air pollutants. *Cancer* 12, 147–163.
- Leonard, B.E., 2009. The range of the bystander effect signal in three-dimensional tissue and estimation of the range in human lung tissue at low radon levels. *Radiat Res* 171, 374–378.
- Lubin, J.H., Boice, J.D., Edling, C., Hornung, R.W., Howe, G., Kunz, W., Kusiak, R.A., Morrison, H.I., Radford, E.P., Samet, J.M., Tirmarche, M., Woodward, A., Yao, S.X., 1995. Radon-exposed underground miners and inverse dose-rate (protraction enhancement) effects. *Health Phys* 69, 494–500.

- Lubin, J.H., Boice, J.D., Edling, C., Hornung, R.W., Howe, G.R., Kunz, E., Kusiak, R.A., Morrison, H.I., Radford, E.P., Samet, J.M., Tirmarche, M., Woodward, A., Xiang, Y.S., Pierce, D.A., 1994. Radon and lung cancer risk: A joint analysis of 11 underground miner studies (No. NIH 94-3644). National Institutes of Health, National Cancer Institute, Washington, DC.
- Luebeck, E.G., Heidenreich, W.F., Hazelton, W.D., Paretzke, H.G., Moolgavkar, S.H., 1999. Biologically based analysis of the data for the Colorado uranium miners cohort: Age, dose and dose-rate effects. *Radiat Res* 152, 339–351.
- Lynch, M., 2010. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 961–968.
- Madas, B.G., 2009. Numerikus hámszövetmodell a radon-bomlástermékek biológiai hatásának mikrodozimetriai modellezéséhez. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem.
- Madas, B.G., Balásházy, I., 2009. The role of bronchial mucus layer thickness in radon dosimetry, in: V. Magyar Radon Fórum: Környezetvédelmi konferencia. Pannon Egyetemi Kiadó, Veszprém, pp. 181–189.
- Madas, B.G., Balásházy, I., 2010. Role of bronchial mucus thickness in the biological effects of inhaled radon progenies. International Aerosol Conference 2010. Helsinki, Finnország.
- Madas, B.G., Balásházy, I., 2011. Mutation induction by inhaled radon progeny modeled at the tissue level. *Radiat Environ Biophys* 50, 553–570.
- Madas, B.G., Balásházy, I., Farkas, Á., Szőke, I., 2011. Cellular burdens and biological effects on tissue level caused by inhaled radon progenies. *Radiat Prot Dosim* 143, 253–257.
- Mancuso, M., Pasquali, E., Leonardi, S., Tanori, M., Rebessi, S., Di Majo, V., Pazzaglia, S., Toni, M.P., Pimpinella, M., Covelli, V., Saran, A., 2008. Oncogenic bystander radiation effects in Patched heterozygous mouse cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 12445–12450.
- Markovic, V.M., Stevanovic, N., Nikezic, D., 2011. Doses from beta radiation in sensitive layers of human lung and dose conversion factors due to  $^{222}\text{Rn}/^{220}\text{Rn}$  progeny. *Radiat Environ Biophys* 50, 431–440.
- Mercer, R.R., Russell, M.L., Crapo, J.D., 1991. Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. *Health Phys* 61, 117–130.
- Mercer, R.R., Russell, M.L., Crapo, J.D., 1992. Mucous lining layers in human and rat airways. *Am Rev Respir Dis* 145, A355.

- Mercer, R.R., Russell, M.L., Roggli, V.L., Crapo, J.D., 1994. Cell number and distribution in human and rat airways. *Am J Resp Cell Mol* 10, 613–624.
- Morgan, W.F., Day, J.P., Kaplan, M.I., McGhee, E.M., Limoli, C.L., 1996. Genomic instability induced by ionizing radiation. *Radiat Res* 146, 247–258.
- Mothersill, C., Seymour, C., 2009. Communication of ionising radiation signals--a tale of two fish. *Int J Radiat Biol* 85, 909–919.
- Mothersill, C., Seymour, C.B., 2004. Radiation-induced bystander effects - implications for cancer. *Nat Rev Cancer* 4, 158–164.
- Munro, T.R., 1970. The relative radiosensitivity of the nucleus and cytoplasm of chinese hamster fibroblasts. *Radiat Res* 42, 451–470.
- Müller, M., Durante, M., Stöcker, H., Merz, E., Bechmann, I., 2010. Modeling radiation effects at the tissue level. *Eur Phys J D* 60, 171–176.
- National Research Council (NRC), 1999. Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI. National Academy Press, Washington, DC.
- National Research Council (NRC), 2006. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. The National Academies Press, Washington, DC.
- Nikezic, D., Lau, B.M.F., Stevanovic, N., Yu, K.N., 2006. Absorbed dose in target cell nuclei and dose conversion coefficient of radon progeny in the human lung. *J Environ Radioact* 89, 18–29.
- Occam, W., 1348. Entities ought not to be multiplied except from necessity, in: *Scholastic Theological & Philosophical Documents, 9th-15th Centuries*.
- Podgorski, A., Sosnowski, T.R., 2000. Dynamic analysis of the process of an aerosol particle deposited onto an extracellular lining layer in the human lung. *J Aerosol Sci* 31, S500–S501.
- Preston, D.L., Pierce, D.A., Shimizu, Y., Cullings, H.M., Fujita, S., Funamoto, S., Kodama, K., 2004. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 162, 377–389.
- Puck, T.T., 1972. *The Mammalian Cell as a Microorganism; Genetic and Biochemical Studies in vitro*. Holden-Day, San Francisco, CA.
- Raabe, O.G., 2010. Concerning the health effects of internally deposited radionuclides. *Health Phys* 98, 515–536.

- Rogers, D.E., 1994. Airway goblet cells - Responsive and adaptable front-line defenders. *Eur Respir J* 7, 1690–1706.
- Rydberg, B., Heilbronn, L., Holley, W.R., Lobrich, M., Zeitlin, C., Chatterjee, A., Cooper, P.K., 2002. Spatial distribution and yield of DNA double-strand breaks induced by 3-7 MeV helium ions in human fibroblasts. *Radiat Res* 158, 32–42.
- Saccomanno, G., Auerbach, O., Kuschner, M., Harley, N.H., Michels, R.Y., Anderson, M.W., Bechtel, J.J., 1996. A comparison between the localization of lung tumors in uranium miners and in nonminers from 1947 to 1991. *Cancer* 77, 1278–1283.
- Song, Y., Namkung, W., Nielson, D.W., Lee, J.-W., Finkbeiner, W.E., Verkman, A.S., 2009. Airway surface liquid depth measured in ex vivo fragments of pig and human trachea: dependence on Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> channel function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297, L1131–L1140.
- Soyland, C., Hassfjell, S.P., 2000. Survival of human lung epithelial cells following in vitro alpha-particle irradiation with absolute determination of the number of alpha-particle traversals of individual cells. *Int J Radiat Biol* 76, 1315–1322.
- Sturm, R., 2011. Age-dependence and intersubject variability of tracheobronchial particle clearance. *Pneumon* 24, 77–84.
- Sturm, R., Hofmann, W., 2007. Stochastic modeling predictions for the clearance of insoluble particles from the tracheobronchial tree of the human lung. *Bull Math Biol* 69, 395–415.
- Szöke, I., Farkas, A., Balásházy, I., Hofmann, W., 2008. Modelling of cell deaths and cell transformations of inhaled radon in homes and mines based on a biophysical and microdosimetric model. *Int J Radiat Biol* 84, 127–138.
- Szöke, I., Farkas, Á., Balásházy, I., Hofmann, W., 2009. Stochastic aspects of primary cellular consequences of radon inhalation. *Radiat Res* 171, 96–106.
- Szöke, I., Farkas, Á., Balásházy, I., Hofmann, W., Madas, B.G., Szöke, R., 2012. 3D-modelling of radon-induced cellular radiobiological effects in bronchial airway bifurcations: Direct versus bystander effects. *Int J Radiat Biol* 88, 477–492.
- Tápio, S., Jacob, V., 2007. Radioadaptive response revisited. *Radiat Environ Biophys* 46, 1–12.
- The International Human Genome Mapping Consortium, 2001. A physical map of the human genome. *Nature* 409, 934–941.
- Tomasek, L., Rogel, A., Tirmarche, M., Mitton, N., Laurier, D., 2008. Lung cancer in French and Czech uranium miners: Radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat Res* 169, 125–137.

- Truta-Popa, L.A., Hofmann, W., Fakir, H., Cosma, C., 2008. Biology based lung cancer model for chronic low radon exposures, in: AIP Conference Proceedings. The Natural Radiation Environment: 8th International Symposium (NRE VIII), American Institute of Physics, pp. 78–85.
- Türesson, I., Nyman, J., Qvarnstrom, E., Simonsson, M., Book, M., Hermansson, I., Sigurdardottir, S., Johansson, K.A., 2010. A low-dose hypersensitive keratinocyte loss in response to fractionated radiotherapy is associated with growth arrest and apoptosis. *Radiother Oncol* 94, 90–101.
- United Nations. Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2009. Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 report to the General assembly, with scientific annexes. Volume 2, Scientific annexes C, D and E. United Nations, New York.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA), 2003. Assessment of risks from radon in homes (No. EPA Publications 402-R-03–003).
- van Dillen, T., Dekkers, F., Bijwaard, H., Kreuzer, M., Grosche, B., 2011. Lung cancer from radon: A two-stage model analysis of the WISMUT cohort, 1955–1998. *Radiat Res* 175, 119–130.
- Verkman, A.S., Song, Y., Thiagarajah, J.R., 2003. Role of airway surface liquid and submucosal glands in cystic fibrosis lung disease. *Am J Physiol Cell Physiol* 284, C2–C15.
- Vilenchik, M.M., Knudson, A.G., 2003. Endogenous DNA double-strand breaks: Production, fidelity of repair, and induction of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 12871–12876.
- Walsh, L., Tschense, A., Schnelzer, M., Dufey, F., Grosche, B., Kreuzer, M., 2010. The influence of radon exposures on lung cancer mortality in German uranium miners, 1946–2003. *Radiat Res* 173, 79–90.
- World Health Organization (WHO), 2009. Handbook on Indoor Radon. A Public Health Perspective.
- Wu, L.J., Randers-Pehrson, G., Xu, A., Waldren, C.A., Geard, C.R., Yu, Z.L., Hei, T.K., 1999. Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 4959–4964.
- Ziegler, J.F., Biersack, J.P., Ziegler, M.D., 2008. SRIM - The Stopping and Range of Ions in Matter. Ion Technology Press. A program 2008.3 változatát használtam, amely elérhető a <http://www.srim.org/> oldalon.

## Köszönetnyilvánítás

Feleségemnek, Borinak a teljesség minimális igénye nélkül köszönöm, hogy szerette Mátét és Barnabást akkor is, amikor nehéz volt egyedül otthon, és szíve vágya szerint inkább filmet nézett volna, és a biztatást, amikor nem haladtam. Két kicsi fiam a dolgozatírás időszakában is nagyon sok örömet okozott. Máté például a reggeli kedvességével („nem megy Ésapá dolgozni”) és az esti lábatkarolásával, Barnabás pedig a hálás mosolyával egy-egy rátekintésért vagy játékért (és már ő is át tudja karolni a lábamat).

Bátyámnak, Palkónak köszönöm a nagyon sokféle számítógépes segítséget, illetve hogy nálunk még mindig ellátja a rendszergazdai tevékenységet. Nővéreimnek, Kingának és Enikőnek köszönöm, hogy akaratlanul is újra meg újra eszembe juttatták, hogy a kutatót ugyanaz teszi kutatóvá, mint ami a sofőrt sofőrré és a tanárt tanárrá: a jogosítvány. Köszönetnyilvánításra nincsen mód, de emlékezésre igen: szeretnék minél kevesebbet elfelejteni abból, amit szüleimtől kaptam.

A dolgozat elkészítésének utolsó szakaszában nagy segítséget jelentett, hogy nem kellett a csatornázás miatt kissé feldúlt otthonunkban lalnunk. Köszönöm apósomnak, Bélának, sógornőimnek, Nojának és Annának, és legifjabb sógoromnak, Daninak, hogy nagy szeretettel befogadtak minket.

Köszönettel tartozom közvetlen kollégáimnak a fafejűségem hol türelmes, hol kevésbé türelmes elviseléséért. Ezen kívül Farkas Árpádnak a nyitottságért egy-egy számomra érdekes ötlet, gondolat, eredmény meghallgatására, illetve neki és Szőke Istvánnak az adatokért a kiüledéscsozslásra és az  $\alpha$ -nyom eloszlásra vonatkozóan.

Témavezetőmnek, Balásházy Imrének köszönöm, hogy engedte, hogy a magam feje után menjek, és sok feladata között oly sokszor szorított időt egy-egy ajánlás elkészítésére, miután e kérésemet egy-két nappal a határidő előtt vagy után jeleztem neki. Török Szabinának köszönöm az alap kutatás iránti elkötelezettségben mutatott példaadását. Gadó Jánosnak és általában az Energia-tudományi Kutatóközpont vezetésének köszönöm, hogy biztosították a kutatáshoz szükséges feltételeket, és olyan sok konferencián, nyári iskolán vehettem részt, amennyi hazánkban igen kevés doktorandusznak adatik meg.



*Ó, add, üdvöd keressük,  
ne a mulandót lessük,  
ne kössön fénye meg;  
Hagyj egyszerűvé válni,  
s előtted élni, járni,  
mint vidám, boldog gyermekek.*

*Ha jő a végső óra,  
fordítsd a kint is jóra,  
és adj szelíd balájt;  
Ha innen elvezetsz te,  
Ó, badd jutunk egyedbe,  
Úr Istenünk és jó Atyánk!*

Claudius Mátyás „Fölkelt immár a  
szép hold” kezdetű énekéből

## Összefoglalás

A dolgozat bemutatja a hörgők hámszövetének egy általam fejlesztett matematikai modelljét, melynek segítségével vizsgálhatóak a radonleányelemekből származó  $\alpha$ -részecskék biológiai hatásai. A modellt jellemző paraméterek némelyike igen jól közelíti a kísérleti adatokat, míg más értékek nem olyan pontosak, de kielégítik a fent bemutatott alkalmazásából fakadó igényeket. A hörgők hámszövetének e matematikai modellje ismereteim szerint az első a szakirodalomban, amely alkalmas a sejtek és a sejtmagok sugárterhelésének egyidejű meghatározására. Hat különböző sejttípus esetén kiszámítottam a sejtmagokat érő  $\alpha$ -részecskék számát és a sejt dózisokat a makroszkopikus sugárterhelés függvényében a radonleányelemek kiülepedése szempontjából forró területekre vonatkozóan.

A lokálisan nagy dózisteljesítményű, krónikus besugárzás biológiai következményeit egy a mutációk kialakulását leíró modell és egy rákkockázati modell adaptálásával vizsgáltam. Az eredmények rávilágítanak arra, hogy a szövetszintű modellezés nagy mértékben hozzájárul az ionizáló sugárzás biológiai hatásainak megismeréséhez, de rámutatnak a magasabb szerveződési szinteken való vizsgálatok szükségességére is. Szövetszinten a mutációk kialakulási gyakorisága egészen más dózisteljesítmény-függést mutat, mint a sejtszintű terheléseket leíró fizikai mennyiségek, illetve az egyes sejteket jellemző válaszfüggvények. A mutációk kialakulási gyakoriságát leíró görbe alapján három dózisteljesítmény-tartomány különböztethető meg.

Lényeges eredmény, hogy sűrűn ionizáló sugárzásnak tartósan kitett szövet esetén a sejtlethossz sejtpusztulás miatti rövidülése nem csupán jelentősen hozzájárul az életben maradt sejtekben kialakult mutációk számához, hanem annak alapvető meghatározója. A szomszédhatás e formája közepes és nagy dózissoknál is jelentős, ahol a klasszikus szomszédhatás elhanyagolható a célzott hatások mellett. A sejtlethossz rövidülésének vizsgálata rámutat arra, hogy a sugárzás által okozott rák kialakulásában a differenciált sejtek sugárterhelése is szerepet játszhat, amelyet a sugárvédelemben jelenleg alkalmazott dozimetriai modellek nem vesznek figyelembe. A sejtlethossz rövidülésének jelentősége arra is utal, hogy ha sejtenyészetekben végzett kísérletekből következtetünk a sűrűn ionizáló sugárzásnak tartósan kitett többsejtű élőlényekben keletkező mutációk kialakulási gyakoriságára, akkor a ténylegesnél lényegesen kisebb értékeket kapunk.

Egy másik lényeges eredmény, hogy krónikus,  $\alpha$ -sugárzásból származó terhelésnél megfigyelhető egy küszöb-dózisteljesítmény, amelynél a szövet regenerációs képessége kimerül, azaz az osztódásra képes sejtek nem képesek elég gyakran osztódni ahhoz, hogy pótolják az elpusztult sejteket. Kézenfekvőnek tűnik és kísérleti adatokból is következik, hogy a szövet a hosszú ideig tartó nagy dózisteljesítményű terhelésre az osztódásra képes sejtek hyperplasia-jával válaszol, ezzel növelve regenerációs képességét. Miután a számított küszöb-dózisteljesítménynél nagyobb értékek is jellemezhetők az egykori uránbányászok légútjainak részescekküülepedés szempontjából forró területeit, a szövet regenerációs képességének kimerülése és a lokális hyperplasia egy lehetséges magyarázatát adja az uránbányászok közötti tüdőrák-gyakoriságot vizsgáló sugárepidemiológiai tanulmányokban megfigyelt inverz dózisteljesítmény-hatásnak, amely szintén egy bizonyos dózisteljesítmény felett figyelhető meg. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a magas radonleányelem koncentráció mellett dolgozó uránbányászok esetén a tüdőrák kialakulását egészen más folyamatok irányítják, mint a többi sugárzás által okozott rák kialakulását.

Fontos megjegyezni, hogy a mutációk keletkezését leíró modellel számított értékek közül több is igen jó egyezést mutat kísérleti adatokkal, noha nem alkalmaztam illesztést a bemenő paraméterek meghatározásához. Azokban az esetekben, ahol nem találtam összehasonlításra alkalmas kísérleti adatokat, új kísérletekre tettem javaslatot.

A radonleányelemek példáján bemutattam, hogy a sugárterhelés egyenletlenségét nem szükséges, de nem is felesleges figyelembe venni a jelenlegi sugárvédelmi szabályozásban, mivel a nominális kockázat, az effektív dózis és az egyenértékűdózis lineáris függvényei az elnyelt dózisnak. Rámutattam arra, hogy a kis dózis tartományra jellemző, nemlineáris dóziszűrésű jelenségek jelentősége feltételezhetően kisebb a belélegzett radonleányelemek tüdőre gyakorolt hatása esetén, mint olyan sugárforrásoknál, melyek térben egyenletes sugárterhelést eredményeznek.

## Summary

A mathematical model of the bronchial epithelium was developed to study the biological effects of  $\alpha$ -particles emitted by inhaled radon progeny. Some of the parameter values characterizing the mathematical model are very close to measured data, while other values are not so precise but still meet the requirements of the present investigation. According to our knowledge, this mathematical model of the bronchial epithelium is the first in the literature that is applicable for the simultaneous quantification of radiation exposure of cells and nuclei in cellular dosimetry calculations. Alpha-particle hits of cell nuclei and cell doses of six different cell types were computed as a function of radiation exposure (i.e., the number of decays per unit surface) at the most heavily affected parts of deposition hot spots in the bronchial airways.

The biological consequences of chronic radiation exposures with locally high dose rates were quantified by the adaptation of a mutagenesis and a carcinogenesis model. The results showed that modelling at the tissue level can enhance our knowledge about the biological effects of ionizing radiation, but at the same time pointed out the necessity of investigations at even higher levels of biological organization. Mutation induction at the tissue level has a completely different dose rate dependence than various cellular dosimetric quantities and individual cells' responses. On the basis of the shape of mutation induction curves, three different dose rate ranges can be distinguished.

It was found here that acceleration of cell turnover due to cell inactivation is not only a significant contributor to, but a basic determinant of mutation induction in surviving progenitor cells in case of protracted exposures to densely ionizing radiation. This kind of bystander effect is important even at moderate or high doses where classic bystander effects are negligible compared to direct effects. By investigating the role of accelerated cell turnover, we drew attention to the significance of radiation burden of nonprogenitor cells in carcinogenesis, which is not considered by dosimetric models applied in radiation protection. The significance of accelerated cell turnover suggests that *in vitro* experiments on cell cultures underestimate considerably the mutation induction rate per unit exposure rate in case of multicellular organisms chronically exposed to densely ionizing radiation.

In addition, a threshold of daily tissue dose for chronic exposures to  $\alpha$ -particles was found, at which the tissue regeneration capacity of progenitor cells is exhausted (i.e., they cannot divide frequently enough to replace inactivated cells). To enhance the local tissue regeneration capacity, it seems plausible and it is supported by experimental data that the response of the tissue to the protracted exposure to high dose rate radiation is progenitor cell hyperplasia. The exhaustion of local tissue regeneration capacity and local hyperplasia beyond a threshold dose rate are suggested to be a possible reason for the inverse dose-rate effect (which disappears at low-dose rates or low cumulative doses) observed in the epidemiology of lung cancer among uranium miners. Lung cancer formation among uranium miners exposed to high radon progeny concentrations is suggested to be driven by completely different mechanisms than other types of carcinogenesis induced by radiation.

Importantly, some of the output values of the mutagenesis model are in good agreement with the results of other *in vitro* experiments without any parameter tuning. In other cases where existing experimental results are not appropriate to verify model predictions, new experiments were proposed.

With the example of radon progeny, it was shown that inhomogeneity cannot be and need not be considered in the current system of radiation protection, because the relationship between absorbed dose, equivalent dose, effective dose and nominal risk are linear. In addition, it is suggested that nonlinearity in low dose effects is less significant in case of inhaled radon progeny than in case of radiation sources producing homogeneous exposures.