

Vedecká rada Fakulty matematiky, fyziky a informatiky
Univerzita Komenského v Bratislave

RNDr. Radoslav Böhm

Autoreferát dizertačnej práce

**Modelovanie radiačného rizika indukovaného radónom
a zdrojmi Augerových elektrónov**

na získanie vedecko-akademickej hodnosti philosophiae doctor

v odbore doktorandského štúdia:

11-24-9 jadrová a subjadrová fyzika

Bratislava, 2003

Dizertačná práca bola vypracovaná v externej forme doktorandského štúdia na Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK

Predkladateľ: RNDr. Radoslav Böhm
FMFI UK, Mlynská dolina
842 48 Bratislava

Školiteľ: Doc.RNDr.Karol Holý, CSc.
FMFI UK, Mlynská dolina
842 48 Bratislava

Oponenti:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Autoreferát bol rozoslaný:
Obhajoba dizertačnej práce sa koná:oh
pred komisiou pre obhajobu dizertačnej práce v odbore doktorandského štúdia
vymenovanou predsedom spoločnej odborovej komisie

11-24-9 jadrová a subjadrová fyzika
na Fakulte matematiky, fyziky a informatiky UK, Mlynská dolina, 842 48 Bratislava

Predseda spoločnej odborovej komisie:
Prof. RNDr. Jozef Masarik, DrSc.
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky Univerzity Komenského
Mlynská dolina 42, 842 48 Bratislava

OBSAH

ÚVOD	2
1. CIELE DIZERTAČNEJ PRÁCE	3
2. TEÓRIA A METÓDY	4
2.1 Dozimetria a mikrodozimetria produktov premeny radónu.	4
2.1.1 Modely popisujúce rakovinové riziko.....	4
2.1.2 Pľúcne modely.....	5
2.1.3 Mikrodozimetrické modely	6
2.1.4 Kalibrácia mikrodozimetrických modelov a predikcia rizika.....	10
2.2. Dozimetria a mikrodozimetria Augerových elektrónov.....	12
2.2.1 Účinky Augerových elektrónov na úrovni DNA.	12
2.2.1.2 Priamy účinok Augerových žiaričov.....	13
2.2.1.3 Nepriamy účinok Augerových žiaričov	14
2.2.2 Radiačné účinky Augerových elektrónov na bunkovej a tkanivovej úrovni.....	15
3. DOSIAHNUTÉ VÝSLEDKY	16
3.1 Dozimetria a mikrodozimetria produktov premeny radónu	16
3.2 Dozimetria a mikrodozimetria zdrojov Augerových elektrónov.	20
4. ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	21
5. ZOZNAM PUBLIKOVANÝCH PRÁC SÚVISIACICH S DIZERTÁCIOU	23
SUMMARY	28

ÚVOD

V súčasnosti sa venuje veľká pozornosť ochrane zdravia obyvateľstva pred ionizujúcim žiarením ako aj jeho použitiu na terapeutické účely. Najvýraznejšie radiačné účinky dosahujú častice s vysokou hodnotou LET, medzi ktoré patria produkty premeny radónu a Augerove elektróny, ktoré sú súčasťou záujmu tejto práce.

Podľa údajov UNSCEAR (United Nations Scientific Committee of the Effects of Atomic Radiation) prírodné zdroje žiarenia sa podieľajú viac ako 80 % na celkovej radiačnej záťaži obyvateľstva. Najväčší príspevok z prírodnej radiačnej expozície pochádza z inhalácie krátkožijúcich produktov ^{222}Rn a ^{220}Rn , ktoré sa koncentrujú na pomerne malú plochu dýchacích ciest, ožarujú bazálne bunky pľúcneho epitelu a tým zvyšujú pravdepodobnosť poškodenia DNA s následným vznikom zhubného nádoru.

Po 2. svetovej vojne sa s rozvojom uránového priemyslu začala upriamovať celosvetová pozornosť na epidemiologické výskumy výskytu rakoviny pľúc v skupinách baníkov. Tieto štúdie potvrdili, že expozícia radónu v podzemí zvyšuje riziko vzniku rakoviny pľúc. V 70. rokoch sa pozornosť preniesla aj na pobytové priestory, keďže v niektorých lokalitách boli zistené vysoké koncentrácie radónu. Hodnota prírastku pľúcnej rakoviny vo vnútorných priestoroch bola veľmi nízka a zaťažená veľkou neistotou. Pobytové štúdie preto slúžia len na verifikáciu rizika odvodeného z iných zdrojov, najčastejšie z epidemiologických dát baníkov. Biologické a fyzikálne rozdiely medzi prostredím v baniach a pobytových priestoroch však znemožňujú priamu extrapoláciu rakovinového rizika baníkov do oblasti nízkych expozícií, ktoré zodpovedajú expozíciám bežnej populácie.

Tkanivová dávka inhalovaného radónu, torónu a jeho produktov premeny sa nedá merať priamo a preto je potrebné ju počítať pomocou modelov. S rozvojom výpočtovej techniky, s pribúdajúcimi informáciami o morfológii dýchacieho traktu a s hlbším pochopením mechanizmov depozície, clearingu v pľúcach sa neustále spresňujú výsledky získané jednotlivými modelmi. Dávka však nie je vhodnou veličinou na charakterizovanie biologických účinkov ionizujúceho žiarenia. Podľa mnohých štúdií rakovina má monoklonárny pôvod a preto bunková úroveň je kľúčová pre jej predikciu. S rozvojom mikrodozimetrických metód vzniklo množstvo modelov, ktoré umožňujú teoreticky popisovať závislosť dávky a účinku a sú použiteľné aj pre radónovú problematiku.

Keďže aj fajčenie ovplyvňuje významným spôsobom pravdepodobnosť vzniku rakoviny pľúc, v súčasnosti sa venuje veľká pozornosť rozlíšeniu radónového rizika fajčiarov a nefajčiarov ako aj skúmaniu synergického efektu medzi expozíciou dcérskymi produktmi radónu a fajčením. Vhodným prostriedkom pri týchto analýzach je počítačové modelovanie, ktoré dokáže simulovať rôznu geometriu dýchacích ciest a tým reálnejšie ohodnotiť radónové riziko v závislosti od fajčiarskeho statusu.

Častice s vysokou ionizačnou schopnosťou nemusia byť len predmetom záujmu z hľadiska radiačnej ochrany pred onkologickými ochoreniami ale paradoxne môžu slúžiť aj pre rádioterapeutické účely t.j. na likvidáciu a deštrukciu nádorového tkaniva, bez poškodenia okolitých zdravých štruktúr. V prípadoch, keď je zhubný nádor lokalizovaný v blízkosti kritických orgánov (miecha, oči, ľadviny, pľúca a pod.), alebo priamo v životne dôležitom orgáne mozgu, nie je väčšinou možné aplikovať karcinoleťálnu dávku bez značného alebo dokonca fatálneho poškodenia zdravých tkanív. Jediné známe rádioterapeutické metódy, ktoré poskytujú nádej pre takýchto pacientov sú založené na selektívnej absorpcii energie v tumore využitím vysokoionizujúcich častíc.

Na základe mikrodozimetrických výpočtov sa ukazuje, že rádionuklidy rozpadajúce sa elektrónovým záchytnom s následnou emisiou nízkoenergetických elektrónov by mohli byť ďalšou alternatívou liečenia tumorov. Vznikajúce Augerove elektróny sa vyznačujú relatívne nízkou energiou (50 eV) a teda aj krátkym doletom (do 25 nm). Vysoká hustota deponovanej energie v malom objeme významným spôsobom poškodzuje bunky. V súčasnej diagnostickej nukleárnej medicíne sa Augerove žiariče bežne používajú kvôli ich fyzikálnym vlastnostiam (emitujú gama žiarenie s energiami vhodnými na detekciu gama kamerou), dostupnosti a ich schopnosti naviazať sa na rôzne nosiče a tým umožniť diagnostiku rôznych orgánov. Pri určovaní radiačnej záťažnej spojenej s takýmito vyšetreniami sa príspevok od nízkoenergetických Augerových žiaričov, počítaný klasickou MIRD metódou, berie s váhovacím faktorom ako pre beta žiarenie, teda rovné 1. Rádiobiologickými experimentami ako aj teoretickými výpočtami sa zistilo, že ich biologický účinok po zabudovaní do jadra resp. DNA je porovnateľný s alfa časticami.

Z tohto dôvodu sme si za ďalší zo základných cieľov dizertačnej práce stanovili určenie rádiotoxicity Augerových žiaričov na rôznych dozimetrických úrovniach (DNA, bunka, tkanivo). Tento problém je riešený dozimetrickými ako aj mikrodozimetrickými metódami.

1. CIELE DIZERTAČNEJ PRÁCE

Odobovanie energie ionizujúceho žiarenia bunkám, tkanivu a ľudským orgánom sú fyzikálne problémy, ktoré tvoria základ dozimetrie a mikrodozimetrie ionizujúceho žiarenia. Napriek ich značnému rozvoju v posledných desaťročiach, ostávajú stále aktuálne otázky súvisiace so správnym kvantifikovaním radiačného rizika.

Pri stanovení cieľov dizertačnej práce sa vychádzalo z potrieb riešenia niektorých úloh dozimetrie a mikrodozimetrie častíc s vysokou hodnotou LET. Zamerali sme sa na produkty premeny radónu a Augerove elektróny. Pri stanovení konkrétnych cieľov sme vychádzali z potrieb riešenia úloh radónovej problematiky v Slovenskej republike ako aj celosvetových trendov riešenia tejto problematiky pre pobytové a banské priestory. Snažili sme sa prispieť k upresneniu radiačnej záťažnej bežnej populácie a k vyhodnoteniu biologických účinkov produktov premeny ^{222}Rn na pľúcny epitel.

Problematika bola súčasťou dvoch VEGA grantových úloh riešených na Katedre jadrovej fyziky Fakulty matematiky, fyziky a informatiky Univerzity Komenského v Bratislave.

Pri stanovení cieľov v oblasti Augerových elektrónov sme vychádzali z potrieb Ústavu preventívnej a klinickej medicíny, kde sa riešila problematika zameraná na určenie rádiotoxicity Augerových žiaričov používaných na diagnostické a terapeutické účely v nukleárnej medicíne. Táto časť výskumu bola ukončená a odpublikovaná v roku 2001.

Ciele dizertačnej práce boli stanovené nasledovne :

- Štúdium interakcie produktov premeny radónu s pľúcnym tkanivom
- Odhad radiačnej záťaže a zhodnotenia rizika vzniku rakoviny z expozície radónom a jeho dcérskych produktov v banských a pobytových priestoroch
- Odhad radiačnej záťaže a zhodnotenie rakovinového rizika z expozície radónom a jeho dcérskymi produktmi pre fajčiarov a nefajčiarov
- Určenie rádiotoxicity Augerových žiaričov používaných na diagnostické a terapeutické účely v nukleárnej medicíne

2. TEÓRIA A METÓDY

2.1 Dozimetria a mikrodozimetria produktov premeny radónu.

2.1.1 Modely popisujúce rakovinové riziko.

V minulosti bolo vyvinutých množstvo modelov popisujúcich vzájomný vzťah medzi radónovou expozíciou a rizikom vzniku rakoviny pľúc. Išlo predovšetkým o empirické modely, založené na fitovaní rakovinového rizika baníkov rôznymi funkciami, najčastejšie lineárnymi alebo kvadraticko-lineárnymi. Presnosť modelov bola limitovaná obmedzeným množstvom dát, ktoré sa neustále dopĺňali o nové informácie a sumarizovali.

Pre stanovenie možnej zdravotnej ujmy z expozície radónu v pobytových priestoroch sa v súčasnosti používa model odporúčaný BEIR VI [1], ktorý patrí medzi relatívne modely. Model je založený na rozsiahlej analýze 11 baníckych kohort, vypracovaných Lubinom [2]. Podľa tejto štúdie relatívne riziko vzniku rakoviny z inhalácie radónu možno s dostatočnou presnosťou fitovať nasledovnou funkciou:

$$RR = 1 + \beta(w_{5-14} + \Theta_{15-24} w_{15-24} + \Theta_{25+} w_{25+}) \phi_{age} \gamma_z \quad (1)$$

kde ϕ_{age} , γ_z , sú faktory modifikujúce radiačnú odozvu podľa dosiahnutého veku a expozičnej rýchlosti z . Parameter β reprezentuje smernicu závislosti riziko-expozícia. Nakoľko latentná doba pre vznik

rakoviny je minimálne 5 rokov expozícia bola rozdelená do troch skupín: w_{5-14} , w_{15-24} , w_{25+} (θ_{5-14} , θ_{15-24} , θ_{25+}), ktoré predstavujú expozície kumulované pred 5-14, 15-24, 25 a viac rokmi.

2.1.2 Pľúcne modely

Dávky absorbované v pľúcnom tkanive z inhalácie radónu a jeho produktov premeny nie je možné merať priamo. Vieme ich odhadnúť alebo vypočítať pomocou rôznych dozimetrických modelov. Medzi najnovšie patrí kompartmentový model ICRP 66, ktorý bol prijatý v roku 1993 [3, 4]. Model je reprezentovaný 5 anatomickými regiónmi. Vonkajšie dýchacie cesty (ET) sú rozdelené na ET₁-prednú nosovú časť a ET₂, do ktorej patrí nosohltan, hltan a hrtan. Hrudná časť je zložená z bronchiálneho regiónu BB (generácie 0-8), bronchiolárneho regiónu bb (generácie 9-15) a alveolárneho regiónu AI.

Povrch dýchacích ciest je pokrytý ochrannou vrstvou hlienu, ktorý je oddelený od epitelu pásmom riasiniek. Pri vdychovaní sa v tejto oblasti zachytávajú dcérske produkty radónu, ktoré sú nestabilné. Po rádioaktívnej premene emitujú alfa častice s rôznym dobehom: približne 48 μm pre 6 MeV a 71 μm pre 7.7 MeV častice ²¹⁸Po a ²¹⁴Po. Ich vysoká ionizačná schopnosť a dobeh im umožňuje zasiahnuť a radiačne poškodzovať sekretorické bunky (umiestnené v bronchiálnom epitele v hĺbke 10-40 μm bronchiálnom), prípadne bazálne (umiestnené v hĺbke 35-50 μm) [7].

Model uvažuje 4 cesty čistenia:

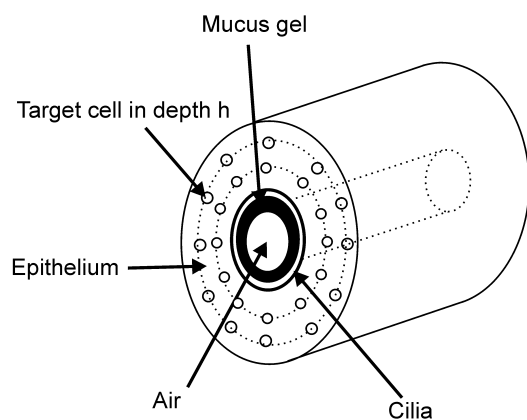
- transport do tráviaceho traktu GI a lymfatických regiónov,
- absorpcia do krvi,
- vyfukovanie typické pre región ET₁
- redistribúcia produktov premeny smerom k trachei tzv. clearing-efekt.

Uvedené fyzikálne a biologické procesy, ktoré sa zúčastňujú na redistribúcii produktov premeny, sme popísali diferenciálnymi rovnicami 1. rádu a vytvorili matematický model, slúžiaci na výpočet povrchovej aktivity produktov premeny radónu v pľúcach. Pri výpočte sme zohľadnili dva typy atmosféry (pobytovú a banskú). Pre pobytové priestory sme predpokladali multimodálne časticové spektrum viazanej frakcie s tromi módmí [5]:

- nukleárneho módu, ktorého AMAD (Activity Median Aerodynamic Diameter) je medzi 10 nm a 100 nm;
- akumulatívneho módu s $AMAD \in (100,400)\text{nm}$;
- „coarse“ módu s $AMAD \in (1,4)\mu\text{m}$.

Neviazanú frakciu sme podľa odporúčaní aerosólovej skupiny CEC reprezentovali log-normálnym rozdelením s $AMAD = 0.9\text{ nm}$ a s disperziou $\sigma = 0.5$. Atmosféra v baniach má iné fyzikálne parametre ako pobytové priestory. Podľa [6] možno viazanú aj neviazanú frakciu nahradiť unimodálnym modelom s veľkosťou $AMAD = 0.250\ \mu\text{m}$ a s disperziou $\sigma = 1.3$ resp.

$AMAD = 0.0011 \mu m$, $\sigma = 1.5$. V našich výpočtoch sme predpokladali, že vplyvom hygrokopizácie priemer vdychovaných častíc vzrastie 1.5 krát. Brali sme do úvahy rôzne typy ľudskej činnosti ako



Obr. 1 Geometrický model

napríklad oddych, spánok, práca. Simulovali sme rôzne scenáre dýchania a rôzne vlastnosti ovzdušia, ktoré osoby vdychovali.

Na určenie dozimetrických charakteristík (koeficientu kvality Q , dávky absorbovanej jadrami terčových buniek a pod.) sme vytvorili geometrický model, znázornený na obr.1. Priedušky a priedušnice sme nahradili valcovými trubkami, ktorých vnútorný povrch bol pokrytý vrstvou mucosu a riasiniek. Jadrá terčových buniek sme aproximovali sférami

s priemerom $5 \mu m$. Rozmiestnili sme ich do pľúcneho tkaniva, pričom sme zvažili dva typy ich distribúcie:

- homogénnu podľa ICRP 66 [3] (bazálne bunky sú rovnomerne rozmiestnené v hĺbke 35–50 μm , sekretorické bunky v hĺbke 10–40 μm);
- heterogénnu podľa Mercera [7] (sekretorické bunky sú rozmiestnené takmer homogénne v hĺbke 20–50 μm , pričom bazálne bunky dosahujú výrazné maximum medzi 40 a 50 μm .)

Samotné zdroje alfa častíc ^{218}Po , ^{214}Po sa nachádzali v mucusovej a riasinkovej vrstve, pričom ich koncentrácia zodpovedala hodnotám, ktoré sme vypočítali ICRP 66 modelom. Predpokladali sme rôzne hrúbky hlienovej vrstvy v dýchacích cestách v závislosti od fajčiarskeho statusu. U fajčiarov bola dôsledkom dráždenia dýchacích ciest podstatne väčšia a dosahuje až 15–35 μm . Pre bežnú populáciu $5 \mu m$. Distribúcia produktov premeny radónu vo vrstve hlienu bola homogénna alebo exponenciálna (lepšie simuluje difúzne procesy vo vnútri pľúc). Pri exponenciálnej sme predpokladali, že koncentrácia ^{214}Po a ^{218}Po klesne na polovicu v hĺbke $h_{1/2} = 6 \mu m$.

Interakciu alfa častíc s bunkami pľúcneho tkaniva sme simulovali metódou Monte Carlo. Pri nasimulovaní trajektórie produktov premeny radónu sme zisťovali polohy zasiahnutých jadier v jednotlivých hĺbkach bronchiálneho tkaniva a zaznamenávali sme príspevky alfa častíc k celkovým mikrodozimetrickým spektrám, ktoré predstavovali vstupné dáta pre mikrodozimetrické modely.

2.1.3 Mikrodozimetrické modely

Podľa mnohých štúdií rakovina má monoklonárny pôvod a preto bunková úroveň je kľúčová pre jej predikciu. Experimentálne a teoretické nástroje na študovanie zmien prebiehajúcich na úrovni buniek poskytuje mikrodozimtria [8, 9]. Mikrodozimetrické modely síce nepopisujú kompletný proces karcinogenézy, ktorý je v súčasnosti na istej úrovni poznania, ale objasňujú vplyv niektorých parametrov (dávka, dávková rýchlosť) participujúcich na vzniku rakoviny pľúc.

Track structure model

Vstupnými dátami na výpočet radiačného rizika v rôznych hĺbkach pľúcneho tkaniva sú v tomto modeli okrem rádiosenzitívnych parametrov m , κ a σ_0 získané v *in vitro* štúdiu aj energetické spektrá alfa častíc $\Phi(E)$ (^{214}Po a ^{218}Po). Frakciu prežívajúcich buniek S po zasiahnutí ťažkým iónom možno určiť z rovnice:

$$S = \exp\left[-\int \sigma_0 \eta_i \Phi(E) dE\right] \quad (2)$$

kde η_i reprezentuje pravdepodobnosť inaktívácie bunky.

Parametre z^* , β závisia od energie E alfa častice, ktorej pokojová hmotnosť je m_0 :

$$\beta_i = \sqrt{1 - \left(\frac{m_0 c^2}{E_i + m_0 c^2}\right)^2} \quad (3)$$

$$z^* = z \left[1 - \exp(-125 \beta / z^{2/3})\right] \quad (4)$$

$$\eta = \left[1 - \exp(-z^{*2} / \chi \beta^2)\right]^m \quad (5)$$

Pre transformáciu možno použiť podobné vzťahy:

$$T = 1 - \exp\left[-\int \sigma_0 P \Phi(E) dE\right] \quad (6)$$

kde

$$P = \left[1 - \exp(-z_{eff}^2 / \chi \beta^2)\right]^m \quad (7)$$

pričom do vzťahov treba dosadiť rádiosenzitívne parametre vzťahujúce sa na transformáciu.

Model prahovej mernej energie

Model prahovej mernej energie [10] je založený na predpoklade, že sledovaný biologický účinok (napr. inaktívacia bunky) sa prejaví pri prekročení prahovej hodnoty mernej energie z_0 v terči. Merná energia z je daná súčtom merných energií prislúchajúcich jednotlivým aktom depozície, ktorých počet je pri danej dávke D náhodný. Ak $z \geq z_0$ bunka je inaktivovaná, v opačnom prípade sa bunka môže onkologicky transformovať. Množstvo transformovaných buniek $T(D)$ je úmerné frakcii ¹glancing buniek $G(D)$:

$$T(D) = \alpha G(D) \quad (8)$$

pričom parameter α nezávisí od dávky D . Predpoklad je korektný pri jednorazových zásahoch terča, ktoré sú typické pre nízke expozície.

¹ glancing bunky sú bunky, v ktorých ionizujúce žiarenie deponovalo menšiu časť energie ako je hraničná z_0

LET model

V tomto modeli vstupným parametrom pre výpočet radiačného rizika bolo LET spektrum $f(LET, z)$ alfa častíc pri danej mernej energii z , v terčových bunkách. Využili sme experimentálne určené frakcie onkologickej transformácie T , a frakcii prežívajúcich buniek S [11, 12], ktoré sme fitovali polynómami 2. stupňa:

$$S * T(LET, z) = a(LET) + b(LET) * z + c(LET) * z^2 \quad (9)$$

$$S(LET) = d(LET) + e(LET) * \exp(-z / \lambda) \quad (10)$$

Metódou najmenších štvorcov sme vypočítali koeficienty (a, b, c, d, e, λ) . Rovnicami (9) a (10) sme pretransformovali LET spektrá na radiačnú odozvu pľúcneho tkaniva.

Bystander model

Bunky zasiahnuté ionizujúcimi časticami vysielajú do svojho okolia signály vedúce k onkologickej odozve nezasiahnutých buniek. Uvedenú bunkovú komunikáciu nazývame tzv. „bystander efektom“ ktorý sa prejavuje aj v prípadoch, keď sú bunky od seba dostatočne vzdialené. Onkologická odozva buniek pri ožarovaní alfa časticami nevzrastá s množstvom prijímaných „bystanderových“ signálov a už pri malých fluenciách ionizačných častíc dochádza k jej saturácii.

Pravdepodobnosť transformácie z prežívajúceho bunkového spoločenstva TS pozostáva z dvoch zložiek: transformácie priamo zasiahnutých buniek a z transformácie priamo nezasiahnutých buniek N , radiačne poškodených prostredníctvom Bystander efektu. Ak pravdepodobnosť prežitia bunky po prechode alfa časticou je q potom :

$$TS = vq\langle N \rangle \exp(-(1-q)\langle N \rangle) + \sigma \exp(-\langle N \rangle) \quad (11)$$

Pre pravdepodobnosť onkologickej transformácie na jednotku prežívajúcej frakcie vyplýva:

$$TF = vq\langle N \rangle + \sigma \exp(-q\langle N \rangle) \quad (12)$$

Priamo ožiarená bunka vysiela B signál iba obmedzenému počtu susedných neožiarených buniek (napr. k -tím) z ktorých iba malá časť σ je senzitívna. Pravdepodobnosť P_1 , že aspoň jedna z nich je zasiahnutá aspoň raz vyjadruje nasledovná rovnica:

$$P_1 = 1 - \exp[-k\langle N \rangle] \quad (13)$$

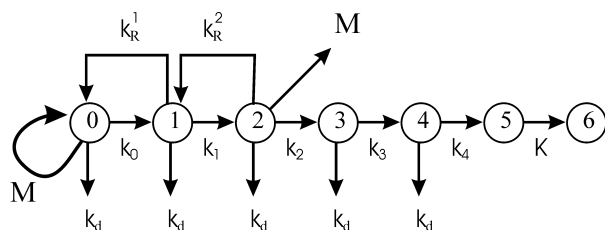
Táto rovnica zároveň modifikuje výraz pre výpočet pravdepodobnosti onkologickej transformácie TF:

$$TF = vq\langle N \rangle + \sigma [1 - \exp(-k\langle N \rangle)] \exp(-q\langle N \rangle) \quad (14)$$

State-vector model

State-vector model popisuje proces transformácie buniek do štádia ich nekontrolovaného rastu [13, 14], pričom uvažuje s medzibunkovými interakciami ovplyvňujúcimi ich karcinogénnu potenciú. Vychádza z predpokladu, že bunky musia prejsť šiestimi rôznymi etapami, aby dosiahli konečný stav

– nádor. Prechodové rýchlostné konštanty sú funkciami dávkovej rýchlosti. Schéma modelu s prechodovými rýchlosťami je znázornená na obr. 2.



Obr. 2. Schéma State-vector modelu.

Stav 0 reprezentuje normálnu nepoškodenú bunku. Po ožiarení dochádza k poškodeniu DNA (napr. dvojzlom) a prechodu do štádia 1. Bunka dosiahne štádium 2 pri ďalšom zlome DNA a vzájomnou interakciou oboch poškodení sa dostane do stavu 3. Štvrtý prechod (vedúci do stavu 4) je výsledkom

mitózy. Bunka v stave 4 je považovaná za plne iniciovanú.

Podmienkou pre prechod do stavu 4 je strata proliferačnej schopnosti buniek v jej bezprostrednom okolí. Strata proliferačnej schopnosti narušuje bunkovú komunikáciu v rámci lokalizovaného spoločenstva uzatváraním medzibunkových spojení, čím zbavuje iniciovanú bunku v stave 4 rastovej kontroly. To vedie k vytvoreniu preneoplastického poškodenia (lézie), označovaného ako stav 5.

Záverečný prechod (do stavu 6) označovaný ako progresia, je rast tohto poškodenia do pravého nádoru. Prechod zahŕňa kinetiku rastu a odumierania buniek v rámci nádoru. Štádium 6 je finálne. Reparačné procesy sa objavujú v prvej a druhej fáze transformácie.

Dvojmutačný model

Schéma je zobrazená na obr. 3. Predpokladali sme, že normálna somatická bunka (S) musí podstúpiť dve mutácie, aby sa stala malignou. Počet somatických buniek lineárne narastá s vekom pričom v dospelosti (20 rokov) dosahuje maximálnu hodnotu $H_1^{\max} = 10^7$ buniek:

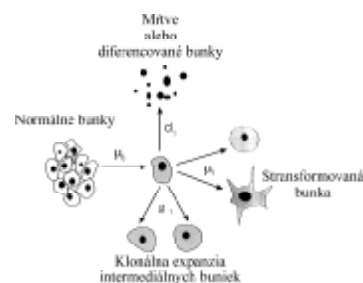
Mutačné rýchlosti v jednotlivých štádiách sme počítali podľa nasledovných rovníc:

$$\mu_0 = P_1 * K_{mucus} * X * \exp(P_7 * K_{mucus} * X) + P_3 * S * \exp(P_8 * S) + P_6 \quad (15)$$

$$d_1 = P_5 * \exp(P_2 * X * K_{mucus}) \quad (16)$$

$$g_1 = P_4 \quad (17)$$

pričom konštanty P_i sme určili z epidemiologických dát Lubina o relatívnom riziku vzniku rakoviny pľúc, minimalizovaním χ^2 .



Obr. 3 Schéma dvojmutačného modelu.

2.1.4 Kalibrácia mikrodozimetrových modelov a predikcia rizika

Účinky ionizujúceho žiarenia na pľúčne tkanivo v danej hĺbke závisia nielen od pravdepodobnosti radiačných odoziev buniek (transformácia) ale aj od koncentrácie terčových jadier. Z tohto dôvodu sme pre rôzne expozície W a hrúbky mucusu zadefinovali odozvnú funkciu $R_{mucus}(W)$, ktorú sme získali sumáciou príslušných radiačných odoziev v jednotlivých hĺbkach pľúc váhovaných distribučnou funkciou výskytu terčových jadier $p(i)$:

$$R_{mucus}(W) = \sum_{i \in \left\{ \begin{array}{l} 10 \mu\text{m}, 15 \mu\text{m}, 20 \mu\text{m}, \\ 25 \mu\text{m}, 30 \mu\text{m}, 35 \mu\text{m}, \\ 40 \mu\text{m}, 45 \mu\text{m}, 50 \mu\text{m} \end{array} \right\}} \left\{ p(i) \left[\int_0^\infty ST_{i,mucus} f_{i,mucus}(\Omega) d\Omega \right] \right\} \quad (18)$$

$f_{i,mucus}(\Omega)d\Omega$ reprezentuje pravdepodobnosť, že v danej hĺbke i je pravdepodobnosť transformácie z prežívajúcej frakcie buniek v intervale $ST \in (\Omega, \Omega + d\Omega)$. Frakcie prežitia ako aj transformácie sa počítali biologickými modelmi popísanými vyššie. Funkcia $f_{i,mucus}(\Omega)d\Omega$ bola pre jednotlivé expozície a hrúbky hlienovej vrstvy počítaná geometrickým modelom.

Biologické odozvy $R_{mucus}(W)$ charakterizujú radiačný účinok produktov premeny radónu na pľúcny epitel, ale neurčujú relatívne riziko vzniku rakoviny pľúc. Bolo preto potrebné nájsť vhodné dáta, ktoré by nakalibrovali biologickú odozvu na výpočet relatívneho rizika RR. Údaje o výskyte rakoviny pľúc v závislosti od kumulatívnej expozície možno v súčasnosti získať z dvoch zdrojov dát. Ide predovšetkým o:

- epidemiologické štúdie zahrňujúce riziko vzniku rakoviny pľúc obyvateľov pobytových priestorov,
- epidemiologické štúdie zahrňujúce riziko vzniku rakoviny pľúc pracovníkov uránových a rudných baní.

Epidemiologické štúdie o výskyte rakoviny pľúc obyvateľov v pobytových priestoroch sú zaťažené veľkými neistotami a teda nevhodné na kalibráciu. Z tohoto dôvodu sme uprednostnili druhý zdroj dát. Použili sme údaje zozbierané Lubinom, ktorý štatisticky analyzoval výskyt rakoviny pľúc v 11 kohortách [2]. Kohorty pokrývali široký expozičný interval a zahrňovali 65000 baníkov s viac ako 2700 úmrtiami na rakovinu pľúc.

Pri kalibrácii sme predpokladali, že v baníckej skupine sa nachádza $w_{nosmoker}$ nefajčiarov s hrúbkou mucusovej vrstvy $11 \mu\text{m}$ a zvyšok sú fajčiari $w_{smoker} = (1 - w_{nosmoker})$ s hrúbkou mucusovej vrstvy $30 \mu\text{m}$. Odozvná funkcia pre takúto skupinu baníkov Y_{mine} bola daná sumou radiačných odoziev R , váhovaných zastúpením fajčiarov a nefajčiarov:

$$Y_{mine}(W) = w_{nosmoker} * R_{11\mu\text{m}}(W) + (1 - w_{nosmoker}) * R_{30\mu\text{m}}(W) \quad (19)$$

Index radiačnej funkcie R vyjadruje hrúbku mucusovej vrstvy, W je kumulatívna expozícia.

Predpokladali sme, že radiačná odozva Y_{mine} je úmerná výskytu rakoviny pľúc vyvolanou produktami premeny radónu L_{excess} :

$$L_{excess}(W) = \alpha * Y_{mine}(W) \quad (20)$$

a pre relatívne riziko vyplýva:

$$RR(W) = \frac{O + L_{excess}(W)}{O} = 1 + \frac{L_{excess}(W)}{O} = 1 + \frac{\alpha}{O} Y_{mine}(W) = 1 + \beta * Y_{mine}(W) \quad (21)$$

kde O predstavuje očakávaný výskyt rakoviny v baníckej populácii, β je kalibračná konštanta.

Priebeh relatívneho rizika $RR(W)$ od kumulatívnej expozície sme získali z epidemiologických dát Lubina a odozovú funkciu Y_{mine} sme vypočítali mikrodozimetrickými modelmi. Kalibračná konštanta β bola určená metódou najmenších štvorcov, pričom jednotlivé údaje boli váhované prevrátenou hodnotou kvadrátu neistoty. Pri kalibrácii mikrodozimetrických modelov bolo problematické získať presné informácie o zastúpení fajčiarov, pretože záznamy o fajčiarskych návykoch baníkov boli nekompletné a vo väčšine kohort chýbali. Pri kalibrácii sme preto zohľadnili široký interval fajčiarskych návykov: $w_{smoker} \in \{0.7; 0.8; 0.9\}$.

Expozičný čas terčových buniek závisí od ich proliferačnej doby τ nie je zhodný s expozičným časom pľúcneho tkaniva. Proliferačná doba buniek znižuje celkové radiačné zaťaženie buniek a preto patrí medzi významné parametre, ktoré vstupujú do biologických modelov. Pri výpočte odozovej funkcie sme ju zohľadnili nasledovným spôsobom:

$$Y_{mine}(W) = w_{nosmoker} * R_{11\mu m}(W * \frac{\tau}{\bar{\tau}_{exp} * 365}) + (1 - w_{nosmoker}) * R_{30\mu m}(W * \frac{\tau}{\bar{\tau}_{exp} * 365}) \quad (22)$$

Do modelov (multistage) simulujúcich celú dynamiku bunky je tento parameter τ priamo zakomponovaný.

Na výpočet relatívneho rizika rakoviny pľúc $RR(s, w)$, ktoré závisí od kumulatívnej expozície w a fajčiarskeho statusu s ($s=0$ nefajčiar a $s=1$ fajčiar), sme vytvorili matematický model z kombinácie aditívneho:

$$RR_{aditívny}(s, w) = RR(s, 0) + RR(0, w) - 1 \quad (23)$$

a multiplikatívneho rizikového modelu:

$$RR_{multiplikatívny}(s, w) = RR(s, 0) * RR(0, w) \quad (24)$$

$RR(s, 0)$ reprezentuje relatívne riziko z fajčenia a $RR(0, w)$ relatívne riziko z radónovej expozície. Podľa kalibračnej rovnice (21) pre relatívne riziko z expozície $RR(w)$ platí:

$$RR(w) = [1 + \beta * Y_{mine}(w)] \quad (25)$$

Zastúpenie aditívneho a multiplikatívneho modelu na celkovom relatívnom riziku $RR(s, w)$ sme charakterizovali zmiešavacím faktorom λ :

$$RR(s, w) = [RR_{aditívny}(s, w)]^\lambda * [RR_{multiplikatívny}(s, w)]^{1-\lambda} = [RR(s, 0) * RR(0, w)]^\lambda [RR(s, 0) + RR(0, w) - 1]^{1-\lambda} \quad (26)$$

Pre samotné radiačné riziko $RR(w)$ vyplýva:

$$RR(w) = \frac{RR(s, w)}{RR(s, 0)} = [1 + \beta * Y_{\min e}(w)]^\lambda \left[1 + \frac{\beta}{RR(s, 0)} Y_{\min e}(w) \right]^{1-\lambda} \quad (27)$$

Vyšetrili sme aditívny ako aj multiplikatívny model samostatne a na základe kalibrácie sme predikovali prídavné riziko na jednotku expozície pre baníkov, baníkov-fajčiarov a baníkov-nejfajčiarov.

Rôzne expozičné podmienky v baniach a v domoch ako aj iné fajčiarske návyky znemožňujú priamu extrapoláciu pravdepodobnosti vzniku rakoviny pľúc baníkov k enviromentálnym expozíciám. Mikrodozimetrické modely sú však schopné zohľadniť všetky významné vplyvy na radiačnú odozvu. Do modelov sme zakomponovali aj vplyv modifikujúcich faktorov (vek, dĺžka ožarovania a doba, ktorá uplynula od expozície „time since exposure“), ktoré korigovali radiačnú odozvu nasledovne:

$$RR(w) = [1 + \gamma * \Omega * Y_{\text{home}}(w)] \quad (28)$$

pričom:

$$\Omega = \frac{\sum_{i=1}^5 \frac{1}{5} \left[\exp\left(-\frac{\ln 2}{13.8}(T - iT_0)\right) \frac{1}{T_0} \int_{(i-1)T_0}^{iT_0} \left(\exp\left(-\frac{\ln 2}{15}t\right) dt \right) \right]}{\left[\exp\left(-\frac{\ln 2}{13.8}(T - 6)\right) \int_0^6 \left(\exp\left(-\frac{\ln 2}{15}t\right) dt \right) \right]} \quad (29)$$

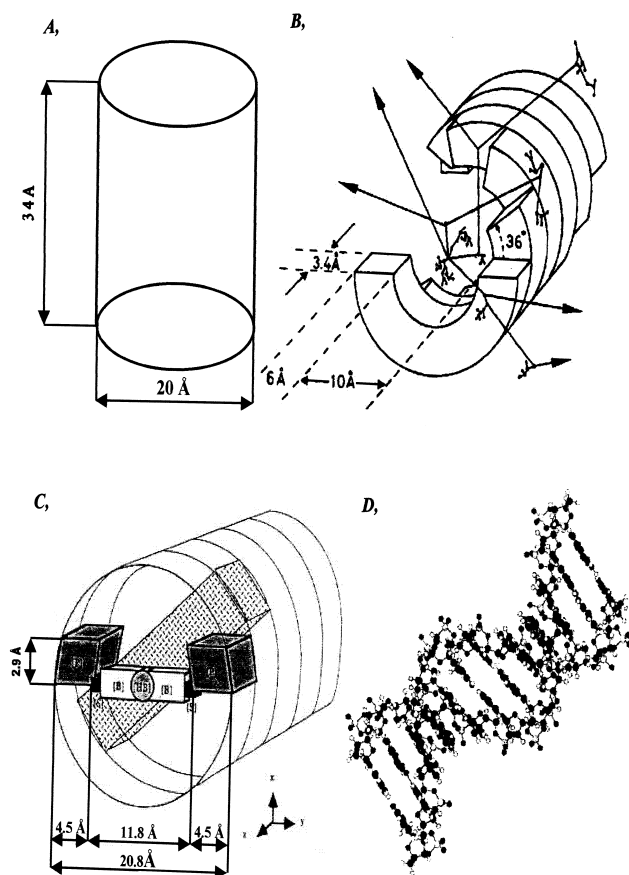
kde T je celkový ožarovací čas v rokoch, $T_0 = 5$ rokov.

2.2. Dozimetria a mikrodozimetria Augerových elektrónov

2.2.1 Účinky Augerových elektrónov na úrovni DNA.

Pri vyšetřovaní rádiotoxicity Augerových žiaričov na úrovni DNA sme molekulu nahradili nasledovnými modelmi:

1. Cylindrický model s priemerom 2 nm a výškou 3.4 nm reprezentujúci 10 párov báz. Každá báza pozostáva z disku, ktorý má hrúbku 0,34 nm. Model je pre svoju jednoduchosť veľmi často používaný v rôznych prácach (obr. 4a).
2. Dvojzávitnicový model DUPLEX [15], reprezentovaný cylindrom s priemerom 2.3 nm. Objem valca je rozdelený na centrálny región s priemerom 1 nm, ktorý pripadá bázam a je ohraničený dvomi polkružnicami reprezentujúcimi fosfátové mostíky cukru. Susedné nukleotidy sú vzájomne otočené o 36° (obr. 4b) Štruktúrally model DNA [16, 17], v ktorom jednotlivé časti nukleotidu (kyselina fosforečná, deoxyribóza a bázy) sú nahradené jednoduchými geometrickými útvarmi (obr. 4c). Každý útvar reprezentuje skupinu atómov, na ktorých môže deponovaná energia spôsobiť zmenu, alebo poškodenie. Priemer helixu je asi 2 nm, celý reťazec sa kompletne otočí o 360° na dĺžke 3.4 nm, čo reprezentuje 10 párov báz. Dva protiľahlé nukleotidy sú spojené vodíkovými väzbami. Model DNA má tvar valca s vonkajším priemerom 2.08 nm a výškou



Obr.4 Modely DNA.

závislou na počte párov nukleotidov. Nukleotidy sú rozdelené do troch častí - fosfodiesterová väzba (P), cukor deoxyribóza (S) a báza (B) - adenín, guanín, tymín, cytozín a vodíkové väzby sú uvažované ako valcový tvar medzi dvoma komplementárnymi bázami.

2.2.1.2 Priamy účinok Augerových žiaričov

Priestorové rozloženie ionizačných a exitačných eventov pozdĺž dráhy ionizujúceho žiarenia ovplyvňuje významným spôsobom ich biologický účinok. Štruktúry DNA sú najviac poškodzované malými ionizačnými klastermi s priemerom niekoľkých nanometrov, ktoré obsahujú 2-3 ionizačné eventy. Vysoká lokálna koncentrácia deponovanej energie v týchto prípadoch spôsobuje hustú

koncentráciu, čo následne môže znemožniť účinnú reparáciu poškodení DNA. Pri formovaní malých klasterov sú najefektívnejšie nízkoenergetické elektróny (≈ 100 eV), ktorých energie sú porovnateľné s energiami Augerových elektrónov [16].

Rádiotoxicitu sme kvantifikovali výpočtom jednoduchých a dvojných zlomov, ktoré sú považované za významné radiačné poškodenie DNA. Pri odhade produkcie jednoduchých zlomov (ssb) sme museli zvoliť kritérium deponovania určitej prahovej energie v citlivej oblasti fosfodiesterovej väzby, ktorej prerušenie sa pokladalo za jednozlom. Existencia prahovej energie vyplýva zo skutočnosti, že za počiatok potenciálnych chemických zmien vedúcich k prerušeniu fosfodiesterovej väzby sa považuje ionizácia, pre ktorú je potrebná energia väčšia ako 12.6 eV. V literatúre sa možno stretnúť s rôznymi prahovými energiami 17.5 eV [19], alebo 20.0 eV [17]. Charlton a Humm [15] na základe experimentálnych dát Martina a Haseltineho ktorí merali relatívny počet jednozlomov ako funkciu vzdialenosti bázových párov od miesta rozpadu ^{125}I dospeli k hodnotám 17.5 - 22.5 eV.

Pri výpočtoch sme predpokladali, že pri deponovaní energie väčšej ako 17.6 eV nastáva prerušenie molekulárnej väzby medzi atómami DNA a vzniká jednoduchý zlom. Ak vzájomná vzdialenosť dvoch jednozlomov na protiahlych vláknach bude menšia ako 10 párov, nastávajú

nereparačné poškodenia DNA tzv. dvojlzomy. Nasimulovali sme interakciu Augerových elektrónov s látkovým prostredím, určili sme rozloženie depozičných bodov, otestovali kritéria na ssb a dsb.

2.2.1.3 Nepriamy účinok Augerových žiaričov

Dôležitú zložku pri odhade radiačného rizika tvorí nepriamy účinok, reprezentovaný predovšetkým difúziou *OH radikálov na štruktúry DNA. Programom ETRACK [18] sme simulovali interakciu elektrónov s látkovým prostredím a sledovali priestorové rozloženie jednotlivých interakcií a energií, ktoré boli deponované v týchto miestach. Predpokladali sme, že *OH radikály sú tvorené s pravdepodobnosťou $p = 1$ pri uvoľnení energie väčšej ako 12.6 eV (čo je minimálna potenciálna energia ionizácie vody v kvapalnom stave), alebo pri excitácii, pri ktorých sú energie vyššie ako 7.4 eV (minimálna energia excitácie) a to s pravdepodobnosťou $p = 7/8$ [19]. Všetky depozičné body splňujúce horeuvedené kritéria reprezentovali počiatočnú polohu difundujúcich *OH radikálov.

Proces difúzie produktov rádiolýzy od začiatku fyzikálneho štádia po koniec chemického štádia možno najvernejšie simulovať metódou Monte Carlo. Metóda je spojená s veľkými nárokmi na strojový čas.

V našej práci sme difúziu radikálov riešili analyticky, pomocou trojrozmernej difúznej rovnice:

$$\frac{dp}{dt} = D \cdot \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) \cdot p, \quad (r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}), \quad (30)$$

kde D je difúzna konštanta *OH radikálu.

Predpokladali sme [20, 21], že dva reaktanty $A(^*OH)$ a $B(\text{DNA})$ difundujúce v roztoku s difúznymi konštantami D_A , D_B , vzájomne zreagujú, ak sa nachádzajú v reakčnom rádiuse r_{AB} , pre ktorý platí nasledovná rovnica :

$$r_{AB} = \frac{k}{4\pi(D_A + D_B)N_A} \quad (31)$$

kde k je reakčná rýchlostná konštanta a N_A je Avogadrova konštanta, $D_B = 0$. Tieto hodnoty sú veľmi malé v porovnaní so strednou vzdialenosťou difúzie *OH radikálov (od niekoľkých nanometrov až po niekoľko desiatok nanometrov).

V bunkovom prostredí sa znižuje počet *OH radikálov v dôsledku ich rekombinácie, čo možno vyjadriť z doby života τ_l (8.7 ns) nasledovnou rovnicou:

$$\int_0^{\infty} p(r, t) \cdot dr = \exp(-\lambda t), \quad \lambda = \frac{1}{\tau_l} \quad (32)$$

Riešením rovníc (30) a (32) pre funkciu $p(r, t)$ platí:

$$p(r, t) = \left(\frac{1}{4\pi Dt} \right)^{\frac{3}{2}} \cdot \exp\left(-\left(\frac{r^2}{4Dt} + \lambda t\right)\right) \quad (33)$$

Pravdepodobnosť, že *OH radikál v čase τ predifunduje vzdialenosť r možno vyjadriť časovým integrálom

$$P(r, \tau) = \int_0^{\tau} p(r, t) dt \quad (34)$$

Za parameter τ sme zvolili približne desaťnásobok doby života ($\tau = 80$ ns). pretože proces difúzie možno považovať v tom čase za skončený.

Integrál (34) sme numericky integrovali metódou Runge-Kutha a vypočítali sme pravdepodobnosť dodifundovania *OH do oblasti s objemom dV

$$P(r + dr) = \frac{P(r, \tau) dV}{P^*} \quad (35)$$

kde

$$P^* = \int_0^{\infty} P(r, \tau) dV = 4\pi \int_0^{\infty} r^2 P(r, \tau) dr \quad (36)$$

Na modelovanie terčovej štruktúry bol použitý model 3 (obr. 4c) pracujúci s trojrozmernými koordinátami jednotlivých atómov segmentu B formy DNA s dĺžkou desiatich párov báz [16]. Pri simulovaní interakcie *OH s DNA sme brali do úvahy rôznu rádiosenzitivitu atómov DNA na reakcie s *OH radikálmi získané ziskane pulznou rádiolýzou. Za senzitivne miesta sa považovali: atóm C(4) v oblasti cukru, ktorý reaguje vždy; atómy C(2), C(4), C(5) a C(8) adenínu a guanínu, ktoré reagujú s rovnakými pravdepodobnosťami 0.25; atómy C(5), C(6) a CH_3 tymidínu, reagujúce s pravdepodobnosťami 0.6, 0.3 a 0.1 a atómy C(5) a C(6) cytozínu s pravdepodobnosťami 0.4 a 0.6.

Algoritmus na simuláciu interakcie OH s DNA a výpočet jedno a dvojlomov môžeme zhrnúť do nasledovných bodov:

1. Načítali sme súradnice radikálov pred samotnou difúziou a vypočítali ich vzdialenosť od jednotlivých terčových atómov.
2. Otestovali sme, či sa daný radikál nenachádza v reakčnom rádiuse terčových atómov DNA. Ak sa nachádzal v reakčnom rádiuse viacerých atómov predpokladali sme, že zreagoval s najbližším.
3. V opačnom prípade sme určili pravdepodobnosť $P(r+dr)$, že reaktanty DNA a *OH sa dostanú do reakčnej vzdialenosti.
4. Generátorom náhodných čísel sme rozhodli o vzniku ssb a teda o poškodení DNA, ktoré sme zaznamenali.

2.2.2 Radičné účinky Augerových elektrónov na bunkovej a tkanivovej úrovni

Výpočet deponovanej energie na rôznych subbunčných úrovniach sme vykonali pre jednoduchý model bunky so sférickou geometriou. Rozmery bunky zodpovedali približne rozmerom bunky Chinese hamster V79 ($R_j = 4 \mu m$ a $R_b = 5 \mu m$). Výber iného tvaru (elipsa) nemá signifikantný vplyv

na vypočítané parametre. Žiarič bol homogénne rozmiestnený v jednotlivých subbunčných štruktúrach.

Tkanivo ľudského orgánu sme modelovali veľkým multicelulárnym klasterom, v strede ktorého bola umiestnená terčová bunka. Medzibunkový priestor ako aj samotné bunky predstavovali potenciálny zdroj ionizujúceho žiarenia. Absorbovaná dávka sa počítala v závislosti od pomeru koncentrácie rádionuklidov v extra a intra priestore ako aj od frakcie značených buniek. Bunky boli usporiadané v hexagonálnej štruktúre, pričom každá z nich mala 12 susedov. Hexagonálnu sústavu sme považovali za realistickejšiu ako kubickú, ktorá sa tiež používa. Extracelulárny priestor v tejto geometrii zaberá 26% z celého orgánu. Dávka absorbovaná terčovou bunkou je zložená z príspevkov od susedných buniek, od extracelulárneho priestoru a od samotnej bunky. Pri výpočtoch sme brali do úvahy rôznu schopnosť buniek toho istého tkaniva akumulovať rádiofarmakum, ako aj heterogénne rozloženie rádionuklidov v tkanive.

3. DOSIAHNUTÉ VÝSLEDKY

Dosiahnuté výsledky možno rozdeliť do dvoch skupín, na výsledky dosiahnuté v dozimetrii a mikrodozimetrii produktov premeny radónu a výsledky dosiahnuté v dozimetrii a mikrodozimetrii zdrojov Augerových elektrónov.

3.1 Dozimetria a mikrodozimetria produktov premeny radónu

Z výsledkov vyplynulo:

- terčové bunky pľúcneho tkaniva v pobytových priestoroch sú vo všetkých generáciách zaťažené približne rovnakou dávkou. Terčové bunky horných dýchacích ciest baníkov absorbujú asi 1.7 krát väčšiu dávku ako bunky dolných dýchacích ciest. Podľa údajov [3] sa rakovina u baníkov objavuje predovšetkým v prieduškách (60% prípadov v horných a 40% v dolných dýchacích cestách), čo by mohlo súvisieť s množstvom deponovanej energie v tejto oblasti.
- bežne používané hodnoty koeficientov kvality Q pre alfa častice dcérskych produktov radónu (ICRU 40 $Q=25$) sú naddimenzované a v skutočnosti sa pohybujú v intervale $Q < 17$, v závislosti od typu buniek, ich priestorovej distribúcie ako aj regiónu v dýchacích cestách. Pre bronchiálnu oblasť: $Q_{\text{exp,homo}} \approx 13-17$; $Q_{\text{exp,hetero}} \approx 11-13$; $Q_{\text{lin,homo}} \approx 15-16$; $Q_{\text{lin,homo}} \approx 13-16$ pre bronchiálnu $Q \approx 18-19$. Alfa častice majú v bronchiálnej oblasti menší radiačný účinok ako v bronchiálnej. Pri homogénnej distribúcii terčových buniek dochádza k väčšiemu radiačnému poškodeniu ako pri heterogénnej. Pri odhade R_n rizika pre verejnosť a pre baníkov je potrebné vzhľadom na rôznu geometriu dýchacích ciest zohľadniť nárast faktora kvality do 20%.

- rôzne expozičné podmienky v baniach a pobytových priestoroch sú z hľadiska depozície energie alfa častíc produktov premeny radónu ekvivalentné a konverzný faktor $K \approx 1$.
Pre bronchiálnu oblasť pri exponenciálnej distribúcii produktov premeny ^{222}Rn , $K=0.94$;
Pre bronchiálnu oblasť pri lineárnej distribúcii produktov premeny ^{222}Rn , $K=0.85$;
Pre bronchiálnu oblasť pri exponenciálnej distribúcii produktov premeny ^{222}Rn $K=0.87$;
Pre bronchiálnu oblasť pri lineárnej distribúcii produktov premeny ^{222}Rn $K=0.97$.
- efektívna dávka pre pobytové priestory pri kumulatívnej expozícii $0.18 \text{ WLM rok}^{-1}$ zodpovedá 1.7 mSvrok^{-1}
- Vypočítané konverzné faktory pre bane a pobytové priestory, v závislosti od distribúcie produktov premeny radónu v hliene (exponenciálna-EXP, lineárna-LIN), fajčiarskeho statusu a typu terčových buniek (sekretorické, bazálne) sú zhrnuté v nasledovnej tabuľke:

BB	Status	Konverzné faktory [mGy/WLM]			
		LIN		EXP	
		Sekretorické	Bazálne	Sekretorické	Bazálne
BANE	nefajčiari	20.21	8.63	20.37	8.91
	fajčiari	9.33	3.52	8.08	1.56
	baníci	11.51	4.54	10.54	3.03
DOMY	nefajčiari	12.76	5.3	12.89	5.7
	fajčiari	5.7	2.08	5.09	0.99
	populácia	9.79	3.95	9.61	3.72

Pri predikcii radónového rizika v banských a pobytových priestoroch sme použili rôzne mikrodozimetrické modely. Študovali sme interakcie produktov premeny radónu s pľúcnym tkanivom a dospeli sme k nasledovným záverom:

- homogénne distribuované sekretorické bunky sú atakované alfa časticami asi 1,5 krát častejšie ako pri heterogénnej distribúcii, v prípade bazálnych buniek na ich distribúcii nezáleží. Vzhľadom na podstatne väčší počet bazálnych buniek v pľúcnom epiteli homogénna a heterogénna distribúcia nemá významnejší vplyv na predikciu radónového rizika. Pri bežných expozíciách v domácnostiach sú niekoľkonásobné interakcie alfa častíc so sekretorickými a bazálnymi jadrami málo pravdepodobné. Z 2000-3000 bazálnych (alebo z 1000 sekretorických) jadier je za jeden rok zasiahnuté alfa časticami približne jedno terčové jadro.
- Za predpokladu, že bunkové zásahy sú mierou indukcie rakoviny pľúc, pomer medzi rádiosenzitivitami bazálnych a sekretorických buniek je 1.6. Bazálne bunky možno z tohoto hľadiska považovať za senzitivnejšie na indukciu rakoviny.

- Lineálna energia v LET spektrách produktov premeny ^{222}Rn nepresahuje $400 \text{ keV}/\mu\text{m}$ a maximá sa objavujú medzi $100\text{-}200 \text{ keV}/\mu\text{m}$.
- Pri predikcii radónového rizika je potrebné uvažovať s proliferačnou dobou z relatívne širokého intervalu, pričom najoptimálnejšie hodnoty ležia v intervale $\tau = \langle 10,600 \rangle d$.
- Výber proliferačnej doby nemá vplyv na výber hraničnej energie, ktorá určuje energetickú hranicu, po prekročení ktorej sa terčová bunka inaktivuje. Prahovú energiu možno voliť z intervalu $z_0 \in (0.5, 0.9)\text{Gy}$.
- Bystander efekt má v radónovej problematike oveľa menší vplyv ako v *in-vivo* štúdiách. Počet buniek citlivých na bystanderovu odozvu závisí od frakcie fajčiarov v kalibračných dátach a pohybuje sa v intervale $k \in (0.0, 7.4)$.
- Štatistickými testami na hladine významnosti $\alpha = 0.05$ sa nebolo možné zamietnuť hypotézu o aditívnom pôsobení produktov premeny radónu a fajčením. Multiplikatívna ako aj aditívna väzba medzi produktami premeny radónu a fajčením bola rovnocenná.
- Pomer prírastku rakoviny pľúc na jednotku expozície ERR/WLM medzi nefajčiarskymi a fajčiarskymi skupinami je podľa multiplikatívneho modelu:

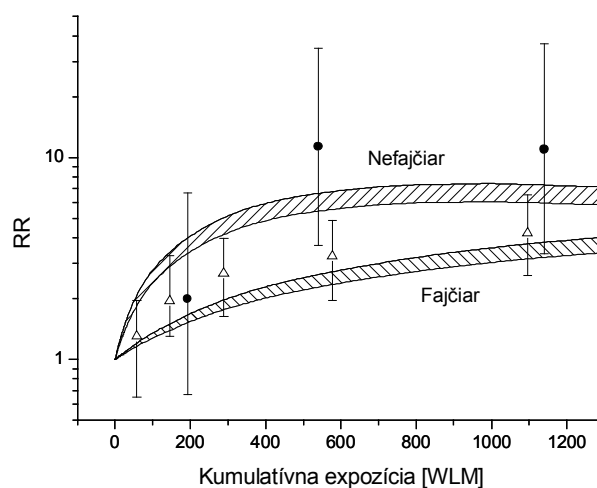
$$\left[\frac{(ERR/WLM)_{nosmoke}}{(ERR/WLM)_{smoke}} \right] \approx 2 - 3$$

- Ak predpokladáme, že kalibračné dáta obsahovali 20% nefajčiarov, potom prírastky rakovinového rizika na jednotku expozície v banských priestoroch v závislosti na fajčiarskom statuse (do expozície 600 WLM) sú nasledovné:

$$\text{Fajčiar : } (ERR/WLM)_{smoker} = (2.4\text{-}4.1) 10^{-3} \text{ WLM}^{-1}$$

$$\text{Nefajčiar : } (ERR/WLM)_{nonsmoker} = (4.2\text{-}10.7) 10^{-3} \text{ WLM}^{-1}$$

$$\text{Pre priemerného baníka do expozície 100WLM: } (ERR/WLM)_{banik} = (0.49\text{-}0.79) \% \text{WLM}^{-1}$$



Obr.5 Priebeh RR pre fajčiarov a nefajčiarov porovnaný s epidemiologickými dátami (● - nefajčiari, Δ - fajčiari)

Vypočítaná závislosť relatívneho rizika RR od kumulatívnej expozície pre fajčiacich a nefajčiacich baníkov zodpovedá epidemiologickým dátam a je porovnaná na obr. 5..

- V pobytových priestoroch závisí prírastok rizika na jednotku radónovej koncentracie od predpokladanej distribúcie produktov premeny radónu v hliene a fajčiarskeho statusu:

$$(ERR/ Bq m^{-3})_{\text{smoker,exp}} = (0.3-0.9) 10^{-3} Bq^{-1}m^3$$

$$(ERR/ Bq m^{-3})_{\text{nonsmoker,exp}} = (1.1 -3.5) 10^{-3} Bq^{-1}m^3$$

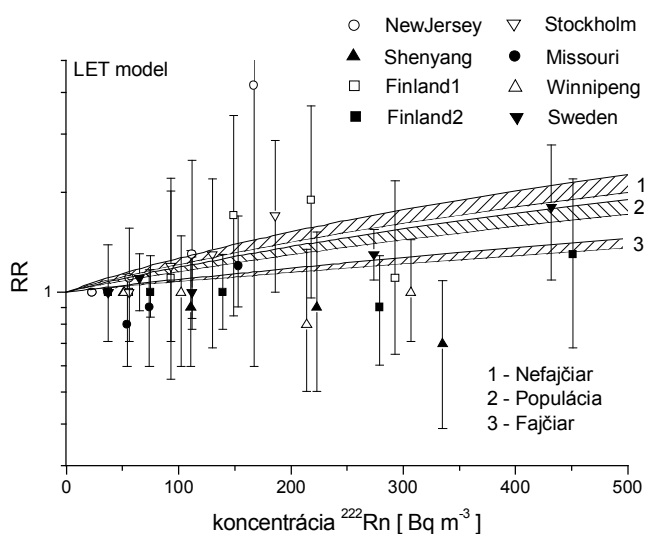
$$(ERR/ Bq m^{-3})_{\text{population,exp}} = (0.9-2.5) 10^{-3} Bq^{-1}m^3$$

$$(ERR/ Bq m^{-3})_{\text{smoker,lin}} = (0.4-1.2) 10^{-3} Bq^{-1}m^3$$

$$(ERR/ Bq m^{-3})_{\text{nonsmoker,lin}} = (1.0-2.6) 10^{-3} Bq^{-1}m^3$$

$$(ERR/ Bq m^{-3})_{\text{population,lin}} = (0.8-2.1) 10^{-3} Bq^{-1}m^3$$

Vypočítaná závislosť relatívneho rizika RR od koncentrácie radónu zodpovedá epidemiologickým dátam a pre fajčiacu a nefajčiacu populáciu je znázornená na obr.6.



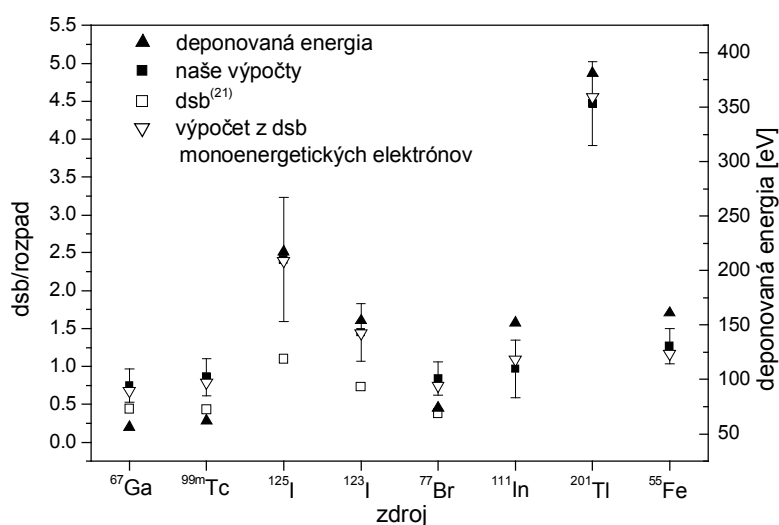
Obr.6 Priebeh RR v pobytových priestoroch pre fajčiarov, nefajčiarov a populáciu v závislosti od kumulatívnej expozície. Závislosť je porovnaná s epidemiologickými dátami.

- Pri homogénnom rozložení terčových buniek pravdepodobnosť ich inaktivácie a transformácie s hĺbkou v pľúcnom epitele mierne klesala. Pri heterogénnom rozložení terčových buniek pravdepodobnosť oboch efektov stúpa a dosahuje svoje maximum v hĺbke 45 μm . Pri nízkych expozíciách je riziko rovnomerne rozložené v oblasti 35-45 μm , s nárastom kumulatívnej expozície dochádza k presúvaniu radiačnej záťaže smerom k hlbšie položeným bunkám. Distribúcia buniek má vplyv na hĺbkové rozloženie radiačného rizika, ale neovplyvňuje celkové riziko.
- citlivosť bazálnych buniek na jednotku v nich absorbovanej dávky je približne 3.4-11.2 vyššia v porovnaní so sekretorickými bunkami. Z tohto dôvodu bude potrebné prehodnotiť hodnoty váhovacích koeficientov terčových buniek v ICRP 66, kde sú považované z hľadiska citlivosti za rovnocenné.

- Mikrodozimetrické modely sú užitočným a vhodným prostriedkom pre predikciu radónového rizika pre pobytové a banské prostredie a umožňujú analyzovať vplyv fajčiarskych návykov na radónové riziko.

3.2 Dozimetria a mikrodozimetria zdrojov Augerových elektrónov.

Augerove žiariče emitujúce pri svojej premene nízkoenergetické elektróny, predstavujú významnú alternatívu pre liečenie tumorov v budúcnosti. V súčasnosti sa hľadajú vhodné nosiče schopné zabudovať zdroje Augerových žiaričov v dostatočnom množstve do DNA (alebo aspoň do ich bezprostrednej blízkosti) a tak využiť lokálnu depozíciu energie pre terapeutické účely. V predkladanej práci sme analyzovali rádiotoxicitu týchto žiaričov na rôznych dozimetrických úrovniach (DNK, bunka, tkanivo). Transport elektrónov sme simulovali metódou Monte Carlo použitím programu ETRACK. Program bol otestovaný a porovnaný s inými kódmi, pričom vo všetkých testoch zameraných na parametre rozhodujúce pri posudzovaní rádiotoxicity ionizujúceho žiarenia sa osvedčil.



Obr. 7 Počet dvojlomov pre jednotlivé Augerove žiariče porovnaný s prácou [15]. V obrázku sú zároveň zobrazené energie deponované v sfére s priemerom 2 nm ako aj počty dsb určené z príspevkov monoenergetických elektrónov.

V dozimetrickej časti DNA sme zistili, že elektróny s počiatočnou energiou $\approx 100 \text{ eV}$ vykazujú vysokú účinnosť pri vytváraní lokálnych poškodení DNK a preto pri simulácii Augerových kaskád treba venovať pozornosť práve na tieto energetické skupiny. Vyšetřili sme rádiotoxicitu ôsmich žiaričov (^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I , ^{123}I , ^{77}Br , ^{111}In , ^{201}Tl , ^{55}Fe) pričom sme použili tri rôzne podrobné modely DNK. Po zabudovaní týchto žiaričov priamo do báz DNK sme počítali počet jednoduchých a dvojitých zlomov DNK spôsobených priamym aj nepriamym účinkom ionizujúceho žiarenia. Z našich štúdií vyplýva významný podiel nepriameho účinku na celkovom radiačnom poškodení (80%). Podľa našich výpočtov ^{201}Tl , ^{125}I a ^{123}I sú rádionuklidmi s najvyššou rádiotoxicitou a preto sa zdajú byť najvhodnejšími kandidátmi na terapiu tumorov. Naše výsledky sme porovnali s inými publikáciami

[15, 22, 23]. Aj napriek veľkým fluktuáciám v počtoch dvojjzlovov počítaných v malých terčikoch sme dosiahli dobrú zhodu. Zistili sme, že rádiotoxicitu možno určovať aj z počtu dvojjzlovov vypočítaných z príspevkou monoenergetických elektrónov, ktoré sa podieľajú na spektre Augerových žiaričov. Zároveň hodnota energie deponovaná v malom objeme (vo sfére s priemerom 2 nm) je tiež vhodným parametrom na vzájomné porovnávanie rádiotoxicity (obr.7).

V bunkovej dozimetrii sme sa zamerali na vplyv rôznej subbunečnej distribúcie Augerových žiaričov na dávku v jadre, ktoré je všeobecne považované za rádiosenzitívny terč bunky. Ignorovanie priestorovej distribúcie rádiofarmák na subbunečnej úrovni vedie na jednej strane k podhodnocovaniu dávky v jadre (v prípade jeho lokalizácie v jadre), na druhej strane k preceneniu (ak je žiarič lokalizovaný v cytoplazme alebo membráne). Augerove žiariče, lokalizované mimo jadra, sú veľmi vhodné pre diagnostické účely (kedy je hlavným cieľom získať diagnostickú informáciu s maximálnou možnou minimalizáciou radiačnej záťaže na vyšetrovaný orgán) a tiež pre rádioterapiu v prípade ich selektívneho zabudovania do jadra buniek tumoru.

V tkanivovej dozimetrii sme potvrdili, že MIRD formalizmus je pre výpočet dávky Augerových žiaričov nepoužiteľný. Dávka na jednotlivé bunky tvoriace tkanivo pochádza od samoabsorpcie ako aj od premeny rádionuklidov lokalizovaných v okolitých bunkách a od žiaričov lokalizovaných v extracelulárnom priestore. Samoabsorbovaná dávka (S_{self}), na rozdiel od hodnoty S_{cross} , v dôsledku krátkeho doletu Augerových elektrónov významne závisí od rozmerov buniek a spôsobu distribúcie rádionuklidu v danom orgáne. Konvenčná dozimetria mierne nadhodnocuje absorbované dávky (ak je zdroj Augerových elektrónov umiestnený v cytoplazme alebo v membráne) a v niektorých prípadoch až rádovo podhodnocuje absorbovanú dávku v jadre (ak je zdroj Augerových elektrónov umiestnený priamo a len v jadre bunky). Preto je nevhodná na odhad biologických účinkov Augerových žiaričov. V prípade, keď je rádionuklid lokalizovaný prevážne v medzibunkovom priestore, konvenčná a bunková dozimetria sa takmer nelíšia.

4. ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

- 1 National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI). National Academy Press, Washington, DC, 1999.
- 2 Lubin, J., H., Boice, Jr., J., D., Edling, Ch., Hornung, R., W., Howe, G., R., Kunz, G., R., Kusiak, R., A., Morrison, H., I., Radford, E., P., Samet, J., M., Tirmarche, M., Woodward, A., Yao, S., X., Pierce, D., A.: Lung Cancer in Radon-Exposed Miners and Estimation of Risk From Indoor Exposure. In: Journal Of The National Cancer Institute 87 (11), 1995, s. 817-827.
- 3 Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, ICRP66, 1994.

- 4 Bailey, M., R.: The new ICRP model for the respiratory tract In: Radiation Protection Dosimetry, Vol. 53, Nos 1-4, Nuclear Technology Publishing, 1994, s. 107-114.
- 5 Marsh, J., W., Birchall, A.: Sensitivity analysis of the weighted equivalent lung dose per unit exposure from radon progeny. In: Radiat. Prot. Dosim. 87 (3), 2000, s. 167-178.
- 6 Comparative Dosimetry Radon in Mines and Homes. National Research Council, Washington, 1991.
- 7 Mercer, R., R., Russel, M., L., Crapo, J., D.: Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. In: Health Physics, Vol. 61, No.1, USA, 1991, s. 117-13
- 8 Sedlák, A.: Mikrodozimetrie a její aplikace, 1989
- 9 Ivanov, V., I.: Mikrodozimetria, Energoatomizdat, Moskva, 1988
- 10 Sedlák, A.: Microdosimetric approach to the problem of lung cancer induced by radon progeny. In: Health Physics, Vol. 70, 1996.
- 11 Miller, R., C., Richards, M., Brenner, D., J., Hall, E., J., Jostes, R., Hui, T., E., Brooks, A., L.: Comparison of oncogenic transformation by accelerator-produced monoenergetic alpha particles and by polyenergetic alpha particles from radon progeny. In: Radiat. Res. 146, 1996, s. 75-80.
- 12 Miller, R., C., Marino, A., Brenner, D., J., Martin, S., G.: The biological effectiveness of radon-progeny alpha particles. II. Oncogenic transformation as a function of linear energy transfer. In: Radiat. Res. 142, 1995, s. 54-60.
- 13 Crawford-Brown, D., J.: Generalized state - vector model of radiation carcinogenesis to consideration of dose rate. In: Mathematical Biosciences 115, 1993, s. 123-144.
- 14 Crawford-Brown, D., J., Hofmann, W.: A generalized state-vector model for radiation- induced cellular transformation. In: Int. J. Radiat. Biol. 57 (2), 1990, s. 407-423.
- 15 Humm, J., L.: A new calculational method to assess the therapeutic potential of Auger Electron emission. In: Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 17, 1989, s. 351-360.
- 16 Pinak, M.: Theoretical computational simulation of DNA damage by ionizing radiation. Doctoral dissertation, Department of Quantum Engineering and System Science, The University of Tokyo, 1994.
- 17 Piňák M., Ito, A.: Energy Deposition in Structural Parts of DNA by Monoenergetic Electrons. In: Journal of Radiation Research, 34, 1993, s.221-234.
- 18 Ito, A.: Electron track simulation for microdosimetry, from monte carlo transport of electrons and photons. Plenum Publishing Corporation, 1988.
- 19 Tomita, H., Kai, M., Kusama, T., Aoki, Y., Ito, A.: Monte Carlo simulation of DNA strand breaks induced by monoenergetic electrons using higher-order structure model of DNA. In: Int. Radiat. Biol. 66, 1994, s.669-682.
- 20 Michalik, V. et al.: Calculation of Hydroxyl Radical Attack on Different Forms of DNA. In: Journal of Biomolecular Structure & Dynamics 13 (3), 1995, s. 565-575.

- 21 Michalik, V. et al : Calculated radiosensitivities of different forms of DNA in solution. In: Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B 105, 1995, s. 328-331.
- 22 Wright, H., A., et al : Calculations of physical and chemical reactions with DNA in aqueous solution from Auger Cascades. In: Radiation Protection Dosimetry, Vol. 31 No.1/4, 1990, s. 59-62.
- 23 Pomplun, A.: A new DNA target model for track structure calculations and its first application to ^{125}I Auger electrons. In: Int. J. Radiat. Biol. 59, 1991, s. 625-642.

5. ZOZNAM PUBLIKOVANÝCH PRÁČ SÚVISIACICH S DIZERTÁCIOU

Vedecké práce v zahraničných karentovaných časopisoch

Böhm, R., Nikodemova, D., Holý, K. Use of various microdosimetric models for the prediction of radon induced damage in human lungs. In: Radiat. Prot. Dosim. 104 (2), 2003, s. 127-137

Ftáčniková, S., **Böhm, R.** Monte Carlo calculations of energy deposition on cellular, multicellular and organ level for Auger emitters. In: Radiation. Prot. Dosim. 92(4), 2000, s. 279-288

Ohlasy (1):

[01] 2002 Unak P., Targeted tumor radiotherapy, BRAZ. ARCH. BIOL. TECHN. 45: 97-110
Sp. Iss. SI SEP

Ftáčniková, S.- **Böhm, R.** Monte Carlo calculations of energy deposition in DNA for Auger emitters. In: Radiat. Prot. Dosim. 92(4), 2000, 269-278

Holý, K., **Böhm, R.**, Polášková, A., Štelina, J., Holá, O., Sýkora, I.: Average daily and annual courses of ^{222}Rn concentration in some natural medium. In: J.Radioanal. Nucl. Chem. Articles - 209, 2, 1996, 315 – 323

Ohlasy (1):

[01] 2002 Oberlander E.A., Brenninkmeijer C.A.M., Crutzen P.J., et al.: 3. Geophys. Res. – Atmos. 107 (D14), art.no. 4206 (2002)

Böhm, R., Nikodemova, D., Fulöp, M., et al. Monte Carlo simulation of Cf-252 dose distribution brachytherapy , In: Med Phys 23 (5),1996 s. 707-712

Ohlasy (1)

1997 Wierzbicki, JG, Zamenhof, R., Med. Phys. 24 (8), 1319-1319 (1997)

Vedecké práce v domácich nekarentovaných časopisoch

Holý, K., Matoš, M., **Böhm, R.**, Stanys, T., Holá, O., Polášková, A.: Results of long-term measurement of ^{222}Rn volume activity in soil air. In: APUC.- 40, 1999, s. 95-103

Vedecké práce v zahraničných recenzovaných vedeckých zborníkoch

Holý, K., Chudý, M., Šivo, A., Richtáriková, M., **Böhm, R.**, Polášková, A., Holá, O., Vojtyla, P., Bosá, I.: ^{222}Rn and $^{14}\text{CO}_2$ concentrations in the surface layer of the atmosphere. Isotope aided studies of atmospheric carbon dioxide and other greenhouse gases – Phase II, In: IAEA – TECDOC-1269, IAEA Vienna, Austria, 2002, s. 59 - 68

Publikované pozvané referáty na zahraničných vedeckých konferenciách

Holý, K., **Böhm, R.**, Matoš, M., Polášková, A., Holá, O.: Study of ^{222}Rn variations in the soil air (lecture). Summer School on Environmental Radioactivity (Chapter 8), Mojmirovce, Slovakia, September 14-18, 1998., In: Zborník. EAWAG Duebendorf, Switzerland (1998)

Holý, K., **Böhm, R.**, Polášková, A., Holá, O.: Long-term measurement of ^{222}Rn concentrations in outdoor atmosphere (lecture). Summer School on Environmental Radioactivity (Chapter 9), Mojmirovce, Slovakia, September 14-18, 1998., In: Zborník. EAWAG Duebendorf, Switzerland (1998)

Publikované príspevky na zahraničných vedeckých konferenciách

Holý, K., **Böhm, R.**, Polášková, A., Holá, O.: Variations of ^{222}Rn concentration in the Bratislava air. IRPA 9, 1996 International Congress on Radiation Protection, Viedeň 14.4.-19.4.1996, In: Conference Proceedings. IAEA Vienna, Austria. ÖVS - 2, 1996, s. 176 - 178

Holý, K., Vojtyla, P., Chudý, M., Šivo, A., **Böhm, R.**, Richtáriková, M., Polášková, A. : Investigation of ^{14}C and ^{222}Rn variations in atmosphere and soil air. ,IAEA Research Meeting on „ Isotope - aided studies of atmospheric carbon dioxide and other greenhouse gases“ Phase II, Vienna 28.-31.10.1996 ,In: Conference Proceedings. IAEA Vienna, Austria. (1996) nestr.

Holý, K., **Böhm, R.**, Polášková, A., Holá, O.: Results of long-term measurement of ^{222}Rn concentrations in outdoor atmosphere: IRPA Regional Symposium on Radiation Protection in Neighbouring Countries of central Europe, Prague 8.9-12.9.1997, In: Conference Proceedings. Praha: ČVUT, 1997, s. 121-124

Holý, K., **Böhm, R.**, Matoš, M., Polášková, A., Holá, O.: Study of ^{222}Rn variations in the soil air: IRPA Regional Symposium on Radiation Protection in Neighbouring Countries of central Europe, Prague 8.9-12.9.1997, In: Conference Proceedings. Praha: ČVUT , 1997, s. 117 – 120

Ftáčniková, S., **Böhm, R.**: Monte Carlo Calculation of Energy Deposition from High LET Radiation and their Application in BNCT, Proc. of IRPA Regional Congress on Radiation Protection in Central Europe Radiatiopn Protection And Health, Dubrovnik, Croatia 20-25 May 2001, ISBN 953-96133-3-7

Publikované príspevky na domácich vedeckých konferenciách

Holý, K., **Böhm, R.**, Beláň, T., Polášková, A., Holá, O., Florek, M., Chrapan, J.: Sledovanie ^{222}Rn vo vonkajšej atmosfére. VA SNP Liptovský Mikuláš, 1994. ,In: Zborník. VA SNP-2 (1994) 185 – 193

Holý, K., **Böhm, R.**, Polášková, A., Štelina, J. : Variations of ^{222}Rn concentration in outdoor atmosphere and in soil air. 19th Radiation Hygiene Days, Jasná pod Chopkom 20.-23.11.1995. In: Conference Proceedings. – Bratislava. (1995) 129 – 131

Ohlasy (2):

1998 Mojzeš A. Conf. Proc. of the 21st Rad. Hyg. Days, Jasná pod Chopkom, Slovakia. (1998), 240

1999 Mojzeš A. Zborník konf. „1. Štiavnické dni“, Banská Štiavnica. (1999), 132

2002 Mojzeš A. Zborník konf. „4. Banskoštiavnické dni“, Banská Štiavnica. (2002), 132

Holý, K., **Böhm, R.**, Matoš, M., Polášková, A., Holá, O.: Výsledky trojročného kontinuálneho monitorovania objemovej aktivity ^{222}Rn v pôdnom vzduchu a prístupy k interpretácii jej variácií. 1. konferencie „Rádioaktivita v životnom prostredí“, Spišská Nová Ves 21.-22.10 1997, In: Zborník. - Spišská Nová Ves: URANPRES (1997) 49-51

Ohlasy (1):

[04] 1999 Mojzeš A. Zborník konf. „1. banskoštiavnické dni“, Banská Štiavnica. 1999, 132

Holý, K., **Böhm, R.**, Bosá, I., Polášková, A., Holá, O.: ^{222}Rn concentration in the outdoor atmosphere and its relation to the atmospheric stability. 21st Radiation Hygiene Days Jasná pod Chopkom 23.-27.11.1998 , In: Conference Proceedings. – Bratislava: Nuclear Regulatory Authority of SR (1998) 213-216

Holý, K., Matoš, M., **Böhm, R.**, Stanys, T., Holá, O., Polášková, A.: Analysis of the average daily radon variations in the soil air. 21st Radiation Hygiene Days, Jasná pod Chopkom, 23.-27.11.1998 ,In: Conference Proceedings. – Bratislava: Nuclear Regulatory Authority of SR (1998) 233-236

Böhm, R., Nikodémová, D., Holý, K.: Dosimetric and microdosimetric approach for the estimation of radon-induced damages in human lungs. XXIV. Days of Radiation Protection. In: Conference Proceedings (ISBN 80-88806-26-27), Demänovská dolina, Slovak Republic, (2001) 9-12

Holý, K., Bosá, I., **Böhm, R.**– Polášková, A., Holá, O.: Analysis of the daily ^{222}Rn courses in the surface layer of the atmosphere. 3. Banskoštiavnické dni 2001. In: Zborník prednášok (ISBN 80-88682-56-8), ISK Senec (2002) 105-118

Abstrakty príspevkov zo zahraničných konferencií

Holý, K., **Böhm, R.**, Beláň, T., Polášková, A.: The variation of atmospheric radon concentration (abstract). Workshop on Harmonisation of East-West Radioactive Pollutant Measurement, Standardisation of Techniques Considerations of Socio-Economic Factors. Eötvös University Budapest and Brusel University London, Budapest, 1994.,In: Conference Abstracts.-Budapest (1994)

Holý, K., Chudý, M., Šivo, A., Richtáriková, M., **Böhm, R.** Polášková, A., Bosá, I., Holá, O.: Variations of ^{14}C and ^{222}Rn in the atmosphere (lecture). 22. Days of Radiation Hygiene, Jáchymov, 16.-18.11.1999 ,In: Conference Abstracts. – Praha: Vydavatelství postgrad vzděávání ve zdravotn. (1999) 40

Böhm, R., Nikodémová, D., Holý, K.: The microdosimetry of radon decay products in the respiratory tract (lecture). 22. Days of Radiation Hygiene, Jáchymov 16.-18.11.1999. In: Conference Abstracts. – Praha: Vydavatelství postgrad vzděávání ve zdravotn. (1999) 13

Böhm, R., Nikodémová, D., Holý, K.: Use of various microdosimetric models for the prediction of radon induced lung cancer. XXV. Days of Radiation Hygiene. In: Conference Abstracts (ISBN 80-01-02651-5), Jáchymov, Czech Republic (2002) 13

Ftáčniková, S.- **Böhm, R.**_Monte Carlo Calculations Of Energy Deposition On Cellular And Dna levels, XXII. Days of Radiation Hygiene.In: Conference Abstracts, Jáchymov, Czech Republic (2000)

Ftáčniková, S.- **Böhm, R.**_Monte Carlo calculations of energy deposition from high LET radiation and their application in BNCT, XXII. Days of Radiation Hygiene.In: Conference Abstracts, Jáchymov, Czech Republic (2000)

Böhm, R., Nikodémová D., Holý K.: The prediction of lung cancer risk from exposure to Rn progeny by microdosimetric models.,The IRPA regional congress on radiation protection in neighbouring countries of central Europe, 2003

Holý, K., Bosá I., Polášková A., **Böhm R.**, Holá O., Ondo-Eštok D.: Ten years of continual monitoring of Rn concentration in Bratislava atmosphere, The IRPA regional congress on radiation protection in neighbouring countries of central Europe, 2003

Správy o vyriešených vedeckovískumných úlohách

Chudý, M., Holý, K., Šivo, A., Vojtyla, P., Ďurana, L., Polášková, A., **Böhm, R.**, Beláň, T., Richtáriková, M.: Investigation of ^3H , ^{14}C , ^{85}Kr and ^{222}Rn Variations in the Bratislava Air. Progress Report for the IAEA Vienna (Research Programme „Isotope Variations of Carbone Dioxide and Other Trace Gases in the Atmosphere), Research Contract No. 5609/RB, UK-JF-114/94, Bratislava 1994.- 29

Ohlasy (1):

[03] 2002 Tenu A., Davidescu F., Cuculeanu V. In: IAEA-TECDOC-1269, IAEA Vienna, Austria, 2002, 41

Chudý, M., Povinec, P., Holý, K., Šivo, A., Vojtyla, P., Polášková, A., Richtáriková, M., **Böhm, R.**, Futas, M., Ďurana, L., Grguľa, M., Beláň, T., Levaiová, D., Čechová, A.: Investigation of ^3H , ^{14}C , ^{85}Kr and ^{222}Rn Variations in the Bratislava Air. ,In: Final Report for the IAEA Vienna. Research Contract No. 5609/RB, UK-JF-119/95, Bratislava 1995.- 53

Vojtyla, P., Chudý, M., Holý, K., Šivo, A., Polášková, A., Richtáriková, M., **Böhm, R.**, Petruš, P., Futas, M.: Investigation of ^{14}C and ^{222}Rn Variations in Atmosphere and Soil in Slovakia., In: Progress Report for the IAEA Vienna. Research Contract No. 9093/RB, UK-JF-124/97, Bratislava 1997.- 43

Holý, K., Chudý, M., Šivo, A., Richtáriková, M., Polášková, A., **Böhm, R.**, Bosá, I., Holá, O., Stanys, T., Petruš, P., Vojtyla, P.: Investigation of ^{14}C and ^{222}Rn Variations in Atmosphere and Soil in Slovakia. ,In: Final Report for the IAEA Vienna. Research Contract No. 9093/RB, UK-JF-129/99, Bratislava, MFF UK: [s.n.], 1999.- 109

SUMMARY

This thesis follows the national and worldwide radon research and application Auger radionuclides in nuclear medicine.

Results of this thesis can be summarised into several points:

- For the prediction of cancer risk following the exposure, it is also necessary to consider the mean cycle time of target cells. From our analyses it can be concluded that the mean cycle time of target cells should exceed 100 days.
- The value of excess relative risk is for smokers $ERR/WLM = (2.4-4.1) 10^{-3} WLM^{-1}$ and that of the nonsmokers $ERR/WLM = (4.2-10.7) 10^{-3} WLM^{-1}$, considering the underground medium. Excess relative risk for the nonsmokers $ERR/(Bq m^{-3}) = (1.0-3.5) Bq^{-1} m^3$ and for smokers $ERR/(Bq m^{-3}) = (0.3-1.2) 10^{-3} Bq^{-1} m^3$ is supposed in dwellings
- Microdosimetric models are very helpful and suitable for prediction of the radon risk for underground conditions, as well as for indoor radon risk evaluation and they are also able to take into account the influence of the smoking habit.
- The spatial distribution of energy deposition events and their magnitude is an essential input to evaluate the effects of radiation on biological systems. Therefore, for the calculation of deposited energy from the DNA incorporated Auger emitters, it is necessary at the DNA level to employ the MC calculation. In an effort to save computer time and memory it is possible to use the fitted function for monoenergetic electrons for estimation of at least relative radiotoxicity. The value of energy deposited in a small volume (sphere of diameter 2 nm) can be considered as a first estimation of an Auger emitter's radiotoxicity.