

**FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY
UNIVERZITY KOMENSKÉHO V BRATISLAVE**

DIZERTAČNÁ PRÁCA

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

Doktorand: RNDr. Radoslav BÖHM
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK

Školiteľ: Doc. RNDr. Karol HOLÝ, CSc.
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK

Bratislava, 2003

Rád by som sa poďakoval svojim spolupracovníkom a kolegom za pomoc pri zostavovaní a tvorbe dizertačnej práce, osobitne však:

Svojemu školiťovi Doc. RNDr. Karolovi Holému, CSc. za jeho stály záujem a účinnú pomoc počas doktorandského štúdia, za vytvorenie priaznivých podmienok na realizáciu tejto práce.

RNDr. Denise Nikodemeovej, PhD., za dlhoročnú spoluprácu a neustály záujem.

RNDr. Soni Ftáčnikovej, PhD za spoluprácu pri riešení problematiky spojenej s Augerovými elektrónmi.

Ing. Marie Běgusovej, PhD za prečítanie rukopisu, cenné pripomienky a morálnu podporu.

Mgr. Miroslavovi Šedivému a Mgr. Janke Merešovej za ochotu a technickú pomoc.

Všetkým svým blízkým, kteří mi držia palce a ktorým túto prácu venujem.

Obsah

1. Úvod.....	4
I. CIELE DIZERTAČNEJ PRÁCE.....	7
II. DOZIMETRIA A MIKRODOZIMETRIA PRODUKTOV PREMENY RADÓNU.....	8
1. Radón a jeho dcérske produkty.....	8
1.1 Základné vlastnosti radónu.....	8
1.2 Zdroje radónu	9
2. Biologické riziko radónu a jeho produktov premeny.....	10
2.1 Radón a jeho premenové produkty - potenciálny zdroj rakoviny pľúc.....	10
2.1.1 Spôsoby hodnotenia radiačného rizika vzniku rakoviny pľúc.....	11
2.1.2 Modely popisujúce rakovinové riziko.....	14
2.2 Radón a thorón - potenciálny zdroj vzniku leukémie	17
3. Modely popisujúce rakovinové riziko z fajčenia	17
4. Pľúcne modely.....	19
4.1 Kompartmentové modely.....	20
4.2 Stochastické modely	22
4.3 Porovnanie rôznych prístupov k určovaniu bronchiálnej dávky.....	22
4.3.1 Morfometria pľúcnych modelov.....	23
4.3.2 Časticová depozícia	24
4.3.3 Clearing model	26
5. Pľúcna dozimetria.....	27
5.1 Terčové bunky pre indukciu rakoviny.....	27
5.2 Fyzikálne procesy a parametre produktov premeny ^{222}Rn	28
5.2.1. Voľná a viazaná frakcia.....	28
5.2.2. Fyzikálne procesy v dýchacích cestách.....	30
5.2.3. Spektrá rozdelenia aktivity podľa veľkosti častíc.....	31
6. Výpočet dozimetrických charakteristík.....	33
6.1. Povrchová aktivita produktov premeny ^{222}Rn v dýchacích cestách.....	33
6.2. Dávka	35
6.2.1. Geometrický model.....	35
6.3. Faktor kvality Q.....	39
6.3. Ekvivalentná dávka.....	43
7. Mikrodozimetrické modely	46
7.1 Teória stopy žiarenia.....	46
7.1.1 Pravdepodobnosť biologických odoziev	50

7.1.2 Energetické spektrá alfa častíc ^{214}Po a ^{218}Po	50
7.2 Model prahovej mernej energie.....	52
7.2.1 Mikrodozimetrické spektrá $f(z,D)$	53
7.3 Modely duálnej akcie a LET modely.....	55
7.3.1 LET spektrá.....	57
7.4 Bystander model.....	59
7.4.1 Pravdepodobnosť zásahov terčových buniek.....	61
7.5 Viacstupňové modely karcinogenézy.....	63
7.5.1 State-Vector Model.....	64
7.5.1.1 Časový priebeh buniek v jednotlivých štádiách.....	66
7.5.2 Dvojmutačný model.....	68
8. Kalibrácia mikrodozimetrických modelov.....	70
8.1 Odozvoivá funkcia.....	70
8.2 Kalibračné dáta.....	71
8.3 Kalibračná rovnica.....	72
8.4 Výber biologických parametrov na kalibráciu.....	73
8.4.1 Proliferačná doba.....	73
8.4.1.1 Vplyv hraničnej energie a proliferačnej doby na výpočet RR.....	74
8.4.2 Analýza bystanderového efektu.....	75
9. Výpočet relatívneho rizika vzniku rakoviny pľúc u baníkov.....	77
9.1 Vplyv fajčenia a produktov premeny radónu na riziko vzniku rakoviny pľúc.....	77
9.1.1 Sub-multiplikatívny model.....	78
9.1.2 Aditívny a multiplikatívny model.....	80
9.2 Pravdepodobnosť biologickej odozvy v závislosti od hĺbky pľúcneho tkaniva.....	90
9.3 Senzitivita bazálnych a sekretorických buniek.....	91
10. Korekcie na režim ožarovania.....	92
10.1 Frakcie deliacich sa buniek.....	92
10.2 Čas uplynutý od expozície („time since exposure“efekt).....	93
10.3 Expozičná rýchlosť.....	94
11. Relatívne riziko vzniku rakoviny pľúc pre bežnú populáciu.....	96
11.1 Radiačné riziko populácie.....	97
11.2 Porovnanie výsledkov s epidemiologickými štúdiami.....	101
III. DOZIMETRIA A MIKRODOZIMETRIA AUGEROVÝCH ŽIARIČOV.....	104
1. Augerove elektróny a ich použitie.....	104
1.1 Augerove elektróny.....	104
1.2 Použitie Augerových žiaričov v nukleárnej medicíne a rádiobiologickom výskume.....	105
2. Parametre ovplyvňujúce výpočet dozimetrických veličín.....	106

2.1	Radiačné spektrá.....	107
2.2	Metóda výpočtu absorbovanej energie.....	107
2.2.1	Analytické metódy.....	107
2.2.2	Metóda Monte Carlo.....	108
2.2.2.1	Porovnanie deponovanej energie v terčoch simulujúcich štruktúru DNA.....	109
2.2.3.	Deponovaná energia bodového žiariča.....	110
3.	Rôzne úrovne dozimetrie Augerových elektrónov (voľba terčových objemov).....	113
3.1	Dozimetrická úroveň - DNA.....	113
3.1.1	Priamy účinok Augerových žiaričov.....	116
3.1.2	Nepriamy účinok Augerových žiaričov.....	120
3.2	Dozimetrická úroveň - BUNKA.....	125
3.3	Dozimetrická úroveň - TKANIVO.....	132
IV.	ZHRNUTIE VÝSLEDKOV.....	139
1.	Dozimetria a mikrodozimetria produktov premeny radónu.....	139
2.	Dozimetria a mikrodozimetria Augerových elektrónov.....	142
	Záver.....	143
	Zoznam použitej literatúry.....	145
	NAJPOUŽÍVANEJŠIE SKRATKY.....	153
	Vybrané veličiny a jednotky používané v radónovej problematike.....	153
	DODATOK:.....	155

1. 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 rozpadové produkty 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 krátko žijúcich produktov ^{222}Rn a ^{220}Rn , pri ktorej sa koncentrujú na pomerne malú plochu dýchacích ciest, ožarujú bazálne bunky pľúcneho epitelu a tým zvyšujú pravdepodobnosť poškodenia DNA s následným vznikom zhubného nádoru.

Radón začal byť spájaný s nadmerným výskytom rakoviny pľúc až začiatkom 20. storočia. V roku 1879 Härtling a Hesse diagnostikovali z pitevných správ výrazný nárast pľúcnej rakoviny, ktorá sa stala bežnou chorobou baníkov („Schneeberger Bergkrankheit“) podobne ako tuberkulóza.

Po 2. svetovej vojne s rozvojom uránového priemyslu sa začala venovať celosvetová pozornosť epidemiologickým výskumom 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, pretože v niektorých lokalitách sa zistili vysoké koncentrácie radónu. Hodnota prírastku pľúcnej rakoviny vo vnútorných priestoroch bola veľmi nízka a zaťažená veľkou chybou. 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 rozpadových produktov sa nedá merať priamo a preto je potrebné ju počítať modelmi. S rozvojom výpočtovej techniky s pribúdaním informácií o morfológii dýchacieho traktu, s hlbším pochopením mechanizmov depozície a 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 monoklonálny pôvod a preto bunková úroveň je kľúčová pre jej predikciu. S rozvojom mikrodozimetrových metód vzniklo množstvo modelov, ktoré umožňujú teoreticky popisovať závislosť dávka – účinok a sú použiteľné pre radónovú problematiku.

Keďže fajčenie ovplyvňuje významným spôsobom pravdepodobnosť vzniku rakoviny pľúc, v súčasnosti sa venuje veľká pozornosť na rozlíšenie radónového rizika fajčiarov a nefajčiarov ako aj skúmaniu synergického efektu medzi expozíciou dcérskym produktom 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 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 karcinoletálnu 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 záchyтом 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 záťaže 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. Podľa ICRP doporučení sa pri výpočte dávkového ekvivalentu tkaniva uvažuje o váhovacom faktore 10 pre deterministické a 20 pre stochastické účinky. V súčasnosti sa hľadajú vhodné nosiče schopné zabudovať zdroje Augerových žiaričov do DNA (alebo aspoň do ich bezprostrednej blízkosti) a tak ich použiť pre potreby rádioterapie. Radiačné riziko sa v týchto prípadoch nedá hodnotiť podľa MIRD formalizmu. V predkladanej práci je možné zoznámiť sa s určením rádiotoxicity Augerových žiaričov na rôznych dozimetrických úrovniach (DNA, bunka, tkanivo). Tento problém je potrebné riešiť použitím nielen metód dozimetrie, ale hlavne mikrodozimetrických prístupov. Aj z tohto dôvodu je nutné venovať dozimetrii a mikrodozimetrii pozornosť.

Predkladaná práca rieši problémy spojené s modelovaním radiačného rizika indukovaného vysokoionizujúcimi časticami a to rozpadovými produktami ^{222}Rn a Augerovými elektrónmi. Táto problematika bola súčasťou grantových úloh riešených na katedre jadrovej fyziky v Bratislave a oddelenie radiačnej hygieny na Ústave preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave.

Práca je rozdelená na dva samostatné tematické celky: na dozimetriu a mikrodozimetriu rozpadových produktov radónu a dozimetriu a mikrodozimetriu Augerových elektrónov.

V prvej kapitole sú stanovené ciele dizertačnej práce. Druhá kapitola sa zaoberá fyzikálnymi vlastnosťami radónu a jeho zdrojmi v prírode. Tretia kapitola popisuje biologické riziká spojené s inhaláciou radónu a jeho rozpadových produktov. Podáva prehľad o spôsoboch hodnotenia rakovinového rizika. Vzhľadom na synergický efekt medzi expozíciou dcérskym produktom radónu a fajčením tretia kapitola sme venovali modelom popisujúcimi riziko z fajčenia. V štvrtnej a piatej kapitole nájdeme prehľad pľúcnych modelov zameraných na výpočet absorbovanej dávky, ktoré sú porované s rôznymi hľadiskami (morfometria, časticová depozícia a clearing efektu). Dozimetrické charakteristiky ako napr. dávka, dávkový ekvivalent, faktor kvality sú pre rôzne geometrie dýchacích ciest vypočítané v šiestej kapitole. Mikrodozimetrické modely použité na predikciu radónového rizika v baniach a pobytových priestoroch sú popísané v siedmej kapitole, v ktorej nájdeme aj vypočítané mikrodozimetrické spektrá. V ôsmej kapitole je popísaný spôsob kalibrácie mikrodozimetrických modelov pomocou epidemiologických údajov o výskyte rakoviny pľúc v baniach. Kalibrácia bola uskutočnená pre rôzne zastúpenia fajčiarov v kalibračných skupinách. V ôsmej kapitole sa uskutočnil výber biologických parametrov vstupujúcich do mikrodozimetrických modelov, medzi ktoré patrila proliferačná doba, hraničná energia pre inaktiváciu terčových buniek ako aj vplyv bystanderového efektu. V deviatej kapitole je vypočítané relatívne riziko vzniku rakoviny pľúc pre baníkov a sú tu analyzované sub-multiplikatívne, multiplikatívne ako aj aditívne väzby medzi expozíciou dcérskym produktom radónu a fajčením. V kapitole je zhodnotený aj priebeh radiačného rizika v pľúcnom epiteli. Keďže podľa epidemiologických analýz sa pravdepodobnosť vzniku rakoviny pľúc mení od expozičných podmienok, desiatu kapitolu sa venuje vplyvu proliferačnej doby, času uplynutému od poslednej expozície ako aj expozičnej rýchlosti na radiačnú odozvu pľúc. Posledná kapitola určuje riziko pre bežnú populáciu ako aj pre fajčiarov a nefajčiarov.

V časti venovanej Augerovým elektrónom sa v prvej kapitole zoznámime so základnými vlastnosťami týchto častíc, v druhej s parametrami vplývajúcimi na výpočet dozimetrických veličín a v poslednej kapitole s výsledkami dosiahnutými pri odhade radiačného rizika na rôznych dozimetrických úrovniach.

Práca sa končí zhrnutím získaných .

V dodatku práce nájdeme ďalšie príspevky autora pri riešení problémov dozimetrie a mikrodozimetrie častíc s vysokým LET, spojených s bórovou záchyťovou terapiou.

I. 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 rozpadové produkty 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 záťaže bežnej populácie a k vyhodnoteniu biologických účinkov rozpadových produktov ^{222}Rn na pľúcny epitel. Problematika bola súčasťou dvoch VEGA grantových úloh riešených na katedre jadrovej fyziky Matematicko-fyzikálnej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave. Pri stanovení cieľov v oblasti Augerových elektrónov sme vychádzali z potrieb ústavu preventívnej a klinickej medicíny, kde sa riešil spojených s určovaním rádiotoxicity Augerových žiaričov používaných na diagnostické a terapeutické účely v nukleárnej medicíne.

Ciele dizertačnej práce boli stanovené nasledovne :

- Štúdium interakcie rozpadových produktov radónu v pľúcnom tkanivom
- Odhad radiačnej záťaže a zhodnotenia rakovinového rizika z expozície radónu a jeho dcérskych produktov v baníckych a pobytových priestoroch
- Odhad radiačnej záťaže a zhodnotenia rakovinového rizika z expozície radónu a jeho dcérskych produktov pre fajčiarov a nefajčiarov
- Určenie rádiotoxicity Augerových žiaričov používaných na diagnostické a terapeutické účely v nukleárnej medicíne

II. DOZIMETRIA A MIKRODOZIMETRIA PRODUKTOV PREMENY RADÓNU

1. Radón a jeho dcérske produkty

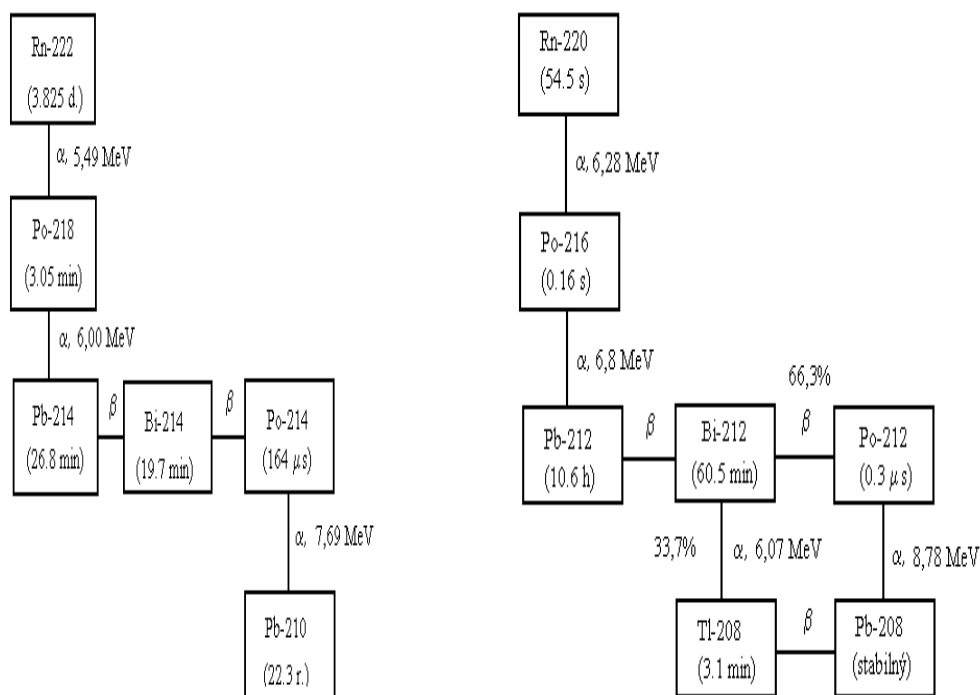
1.1 Základné vlastnosti radónu

Radón (protónové číslo 89) je za normálnych atmosferických podmienok bezfarebný plyn bez chuti, zápachu a vône. Spomedzi inertných plynov má najväčšiu atómovú hmotnosť, najvyšší bod topenia, varu, kritickú teplotu, ako aj kritický tlak. Jeho rozpustnosť s nárastom teploty rastie. Vzhľadom na nízky ionizačný potenciál (10.7 eV) je schopný tvoriť zlúčeniny s niektorými prvkami napr. s fluórom [R1]. ^{222}Rn môže difundovať do iných materiálov ako je voda, vzduch, a preto ho môžeme nájsť vo všetkých prírodných zložkách ako geologické podložie, podzemné priestory, voda, v ovzdušie a tiež aj v ľudské obydlia.

V prírode existujú tri izotopy radónu: ^{219}Rn (aktinón), ^{220}Rn (torón), ^{222}Rn (pod pojmom radón sa myslí práve tento izotop). Všetky sú alfa rádioaktívne. Ich materským prvkom je rádium (pre ^{219}Rn - ^{223}Ra , pre ^{220}Rn - ^{224}Ra , pre ^{222}Rn - ^{226}Ra).

^{219}Rn (aktinón) patrí do premenového radu, ktorý začína ^{235}U . Dôsledkom jeho nízkeho percentuálneho zastúpenia v prírodnom uráne ($1:10^5$) a krátkej doby polpremeny je koncentrácia tohto izotopu a jeho produktov premeny malá, vo vonkajšej atmosfére takmer nemerateľná. V dozimetrii a environmentálnej fyzike sa mu preto nevenuje pozornosť. Radón ^{222}Rn je produktom premenového radu ^{238}U a torón je produktom premenového radu ^{232}Th . Izotopy radónu, podobne ako inertné plyny, nie sú nebezpečné. K radiačnej záťaži človeka prispievajú hlavne krátkožijúce produkty premeny (Obr. 1.1). Na rozdiel od radónu sú to kovy, ktoré sa pri vdychovaní usadzujú na povrchu dýchacích ciest vo viazanej (aerosolová frakcia) alebo v „atomárnej“ forme (voľná frakcia). Aerosolová frakcia sa objavuje predovšetkým v prieduškách a priedušnici, voľná sa môže dostať až do pľúcnych mechúrikov. Pri postupnej premene zachytených jadier dochádza k poškodeniu jednotlivých častí buniek (najvýznamnejšie k narušeniu DNA).

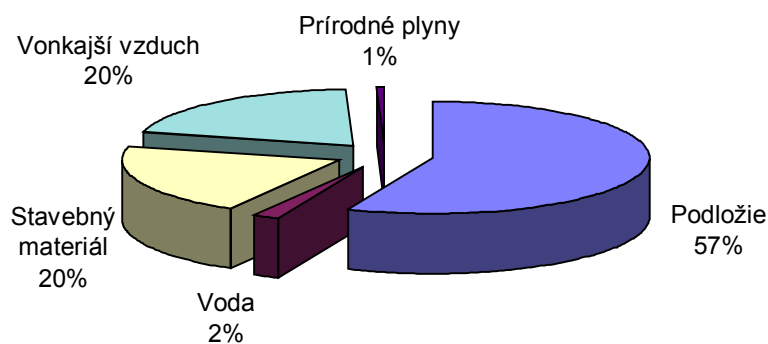
Premenové produkty radónu a torónu možno rozdeliť do dvoch skupín: krátkožijúce (^{218}Po , ^{214}Pb , ^{214}Bi) s dobou polpremeny menej ako 30 minút a dlhožijúce (^{210}Pb , ^{210}Bi , ^{210}Po). Torónové dcérske produkty sú krátkožijúce, z dozimetrického hľadiska medzi najvýznamnejšie patrí ^{212}Pb s dobou polpremeny 10,6 h. Radón tvorí viac ako 50% z celkovej radiačnej záťaže obyvateľstva, torón asi 3 %.



Obr. 1.1 a) Rozpadová schéma ^{222}Rn . b) Rozpadová schéma ^{220}Rn .

1.2 Zdroje radónu

Hlavným zdrojom izotopov radónu vo vonkajšej atmosfére je pôda a horniny, ktoré zvyčajne obsahujú ich materský prvok rádium. Merné aktivity rádia v pôde sa pohybujú v rozmedzí $10\text{--}50\text{ Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$ [R2], v horninách je to asi $50\text{ Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$, v pieskovcoch obsahujúcich urán je to $500\ 000\text{ Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$ [R3] a v morskej vode je to $10^{-4}\text{ Bq}\cdot\text{kg}^{-1}$. Uvoľnený radón a torón po rádioaktívnej premeny vstupujú difúziou alebo konvekciou do atmosféry, v ktorej sú redistribuované rôznymi meteorologickými procesmi.



Obr.1.2 Podiel prísunu radónu do budovy z jednotlivých zdrojov

Objemová koncentrácia radónu vo vnútornej atmosfére býva obvykle vyššia ako vo vonkajšej atmosfére, čo je spôsobené pomalou výmenou vzduchu a tým, že vnútorná atmosféra je vlastne obalená ďalším zdrojom radónu – stenami. Stavebné materiály majú pôvod v zemskej kôre, kde je

vysoký obsah uránu a teda aj rádia. Najvýznamnejší príspevok radónu v pobytových priestoroch pochádza z pôdneho vzduchu, ktorý môže k celkovej aktivite prispievať až 57%. Priemerné percentuálne zastúpenie jednotlivých zdrojov radónu v bytovom priestore je znázornené na obr.1.2.

Radón a torón sa do vnútorných priestorov dostávajú predovšetkým difúziou a prúdením z okolitých vrstiev zemskej kôry, transportom z hlbších vrstiev cez tektonické zlomy a staré banské šachty, difúziou zo stavebných materiálov a v menšej miere z vody a prírodných plynov. V Slovenskej republike veľkú časť územia zaberajú jadrové pohoria, ktoré sa vyznačujú zvýšeným množstvom tzv. kyslých uránových hornín [R3]. Zdroje emanácie radónu môžeme nájsť aj v neogénnych nížinách, kde v dôsledku tektonických zlomov vystupuje radón z hlbších podložných vrstiev. V praxi sa stretávame s hodnotami OAR v pôdnom vzduchu v rozsahu od jednotiek až po stovky $\text{kBq}\cdot\text{m}^{-3}$.

Koncentrácia radónu a jeho produktov premeny sa mení v čase. Závisí to predovšetkým od meteorologických procesov, ktoré urýchľujú alebo spomaľujú uvoľňovanie ^{222}Rn z pôdy. Meraniu koncentrácie radónu v jednotlivých prostrediach, analýze variácii sme sa podrobnejšie zaoberali vo viacerých prácach [R4, R5, R6, R7, R8].

Keďže stabilita povrchových vrstiev atmosféry je závislá od slnečnej radiácie a rýchlosti vetra, aktivitu ^{222}Rn je možno použiť ako identifikátor stability. Dôležitou motiváciou týchto štúdií je súvislosť medzi správaním sa zlučením vplyvajúcich na zmenu globálnej a regionálnej klímy (CO_2 , CH_4) a radónu s jeho premenovými produktmi. Touto problematikou sme sa zaoberali v [R7].

2. Biologické riziko radónu a jeho produktov premeny

2.1 Radón a jeho premenové produkty - potenciálny zdroj rakoviny pľúc

Podľa údajov UNSCEAR [R10] radónu a jeho dcérske produkty dosahujú až 55% z celkového ožarovania obyvateľstva. Vdychovaný vzduch sa očisťuje od aerosólov a tým dochádza ku koncentrácii dcérskeho radónu na pomerne malej ploche povrchu dýchacích ciest. Bazálne a sekretorické bunky, ktoré sú považované za principiálny terč pre indukciu rakoviny priedušiek, sú v dosahu alfa častíc emitovaných dcérskeho produktmi. Trvalým a intenzívnym ožarovaním sa môže po určitom čase zmeniť prirodzená výmena bazálnych buniek na malígne bujnenie. Premenovacie produkty radónu možno preto považovať za významný karcinogénny faktor, ktorý predstavuje vážne riziko pre bežnú populáciu.

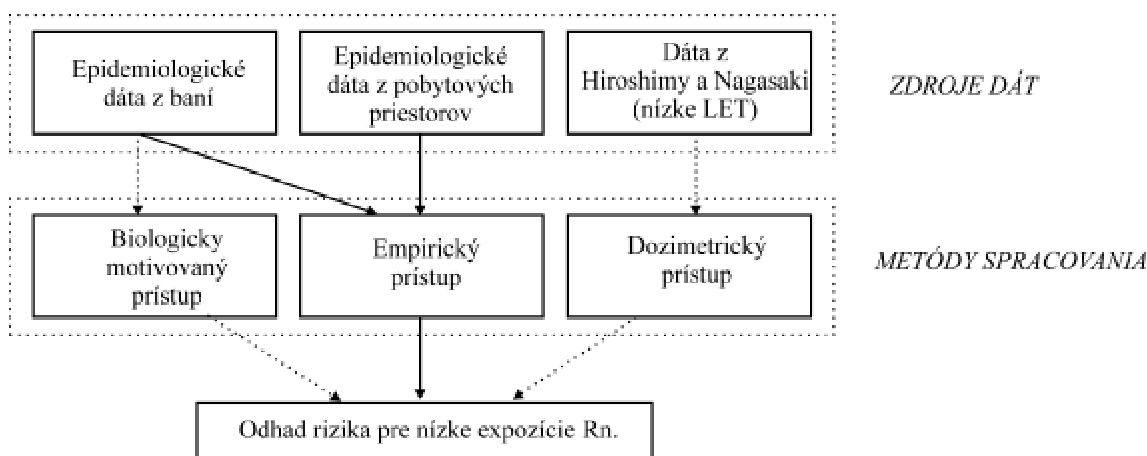
Radón začal byť spájaný s nadmerným výskytom rakoviny pľúc až začiatkom 20. storočia. V roku 1879 Härtling a Hesse diagnostikovali z pitevných správ výrazný nárast pľúcnej rakoviny, ktorá sa stala bežnou chorobou baníkov („Schneeberger Bergkrankheit“) podobne ako tuberkulóza. Ludewig a Lorenzer za 45 rokov po tomto objave upozornili, že incidencia rakoviny môže byť spôsobená vysokými koncentraciami radónu v baniach. Trvalo ďalších 30 rokov, kým sa za hlavnú príčinu namiesto radónu označili jeho premenové produkty. Súčasná epidemiologická štúdia potvrdzuje, že vo všetkých podzemných baniach (USA, bývalom Československu, Francúzsku, Kanade, Švédsku, Číne,

Anglicku a ďalších), v ktorých sú baníci exponovaní premenovými produktmi radónu, sa štatisticky významne zvýšil výskyt rakoviny pľúc [R11, R12]. V posledných desiatich rokoch sa vyskytlo mnoho epidemiologických štúdií zameraných na zistenie korelácie medzi expozíciou radónu a nárastom výskytom rakoviny pľúc v pobytových priestoroch. Napriek značným rozdielom vo výsledkoch väčšina analýz potvrdila túto koreláciu [R13, R14].

Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny [R5] označila radón za pôvodcu rakoviny pľúc.

2.1.1 Spôsoby hodnotenia radiačného rizika vzniku rakoviny pľúc.

Na určenie radónového rizika v oblasti expozícií typických pre bežnú populáciu sa používajú rôzne zdroje dát, ktoré možno analyzovať nasledovnými prístupmi (obr. 2.1):



Obr.2.1 Metodológia určovania radónového rizika pri nízkych expozíciách

- dozimetrickým prístupom (t.j. využitím analýzy radiačných účinkov atómovej bomby v Hiroshime a Nagasaki)
- empirickým prístupom (t.j. štatistickou analýzou epidemiologických dát baníkov a obyvateľov pobytových priestorov)
- biologickým prístupom (t.j. biologicky motivovanou analýzou epidemiologických dát baníkov)

Empirický prístup

Riziko vzniku pľúcnej rakoviny sa pre bežnú populáciu odhaduje vo väčšine prípadov extrapoláciou výskytu rakoviny pľúc pri veľkých, prípadne stredných expozíciách, do oblasti environmentálnych expozícií [R1]. Potrebné údaje sú získavané predovšetkým z troch hlavných zdrojov:

- epidemiologických štúdií zahrňujúcich pracovníkov uránových a rudných baní
- epidemiologických štúdií zahrňujúcich obyvateľov pobytových priestorov
- epidemiologických štúdií laboratórnych pokusov na zvieratách

Štatistické metódy na analýzu týchto dát (kohort) sa začínali rýchle rozvíjať od roku 1970 a boli použité pri vyhodnocovaní rakovinového rizika už v [R16]. Empirické dáta sa sumarizujú v multidimenziálnych tabuľkách, ktoré obsahujú informácie o radiačnom riziku (incidencia, resp. mortalita rakoviny) v závislosti od veku, kumulatívnej expozície, expozičnej rýchlosti a pod. Počet sledovaných eventov sa popisuje Poissonovým rozdelením.

Do empirických modelov treba zakomponovať predpoklady o tvare dávka-účinnosť a ďalších faktorov, vplyvujúcich na radiačné riziko (vek, expozičná rýchlosť a pod). Tieto informácie sa získavajú z pokusov na zvieratách, bunkách alebo z biologických modelov. Empirické modely sú jednoduché, flexibilné a pri malom množstve predpokladov poskytujú biologicky vierohodné výsledky.

Za posledných desať rokov sa okrem baníckych kohort získali epidemiologické údaje o výskyte rakoviny pľúc (spôsobenej inhaláciou produktov premeny ^{222}Rn) v obytných priestoroch. Z tohto hľadiska by mohli byť považované za najdôležitejšie informácie pri vyhodnocovaní rakovinového rizika v obytných priestoroch, pretože priamo popisujú vplyv žiarenia na bežnú populáciu, ktorá je predmetom záujmu. Hodnota prírastku pľúcnej rakoviny vo vnútorných priestoroch je však veľmi nízka a pri priamom určení (z epidemiologických dát z obytných priestorov) je zaťažená veľkou neistotou. Obytné štúdie poskytujú malú možnosť pre skúmanie vplyvu fajčenia poprípade iných faktorov na celkové riziko a slúžia len na verifikáciu rizika odvodeného z epidemiologických dát baníkov. Súbor sa neustále dopĺňajú a kompletizujú.

Stanoviť radónové riziko vzniku pľúcnej rakoviny z epidemiologických štúdií na zvieratách je omnoho zložitejšie ako zo štúdií na baníkoch. Súvisí to predovšetkým v rozdielnej stavbe, veľkosti a rádiosenzitivite dýchacích ciest zvierat a ľudí. Nespornou výhodou takýchto experimentov je presná kontrola ožarovacieho režimu, ktorá umožňuje jednoznačné určenie parametrov ožarovania (predovšetkým expozičnej rýchlosti, expozície, aerosólových spektier,...) čo v prípade baníckych kohort nie je možné. Experimenty so zvieratami pomáhajú pri kvalitatívnom popise expozícia-biologický účinok bežnej populácie.

Dozimetrický prístup

Ďalšou možnosťou pre odhad radónového rizika je využitie analýz radiačných účinkov atómovej bomby v Hiroshime a Nagasaki. Výhodou tohto prístupu je veľké množstvo radiologických dát (pozbierných od prežívajúcich osôb) za 45 ročné obdobie, ktoré poskytujú informácie o biologických účinkoch žiarenia v širokom rozsahu dávok, pre rôzne pohlavia (deti, muži, ženy). Tieto údaje však zachytávajú účinky žiarenia s nízkou hodnotou LET (gama), čo nezodpovedá dcérskeho produktom radónovej premeny.

Dozimetrický prístup je založený na výpočte efektívnej dávky použitím faktora kvality a tkanivovej dávky. Bronchiálna dávka sa určuje prostredníctvom dozimetrických modelov pľúc.

Hodnota faktora kvality Q je zdrojom mnohých polemík a v literatúre sa stretáme s rôznymi údajmi [R17].

Efektívna dávka odvodená z účinkov atómovej bomby je 2-3 krát menšia [R18, R19] ako dávka odhadnutá dozimetrickým modelom ICRP66 [R20]. Birchall vylúčil, že táto disproporcia by mohla byť spôsobená nepresnosťami parametrov vstupujúcich do ICRP66, resp. v spôsobe určovania dávky. Podľa [R19] by to mohlo znamenať, že RBE pre alfa častice indukujúce rakovinu je oveľa nižšie ako sa v súčasnosti uvažuje ($Q \approx 10$).

Ďalšia práca, ktorá sa zaoberala porovnávaním účinkov A bomby a produktov premeny radónu je práca Littla [R21]. Epidemiologické dáta sa analyzovali modelom [R22], obsahujúcim neznáme koeficienty. Ich hodnoty sa určili minimalizovaním chyby kvadrátu. Podľa týchto štúdií sa v Japonskej kohorte (v porovnaní s baníckou) znižuje ERR oveľa rýchlejšie s časom uplynutým od expozície, s vekom, v ktorom nastala expozícia a s dosiahnutým vekom. Ak sa však do oboch analýz zakomponovali iba muži, rozdiely medzi kohortami sa stali štatisticky nevýznamné. Little odvodil pre Japonskú kohortu konverzný faktor $1.8 \cdot 10^{-2}$ (95% CI $6.1 \cdot 10^{-3}$, $1.1 \cdot 10^{-1}$) Sv WLM⁻¹, ktorý bol porovnateľný s hodnotou získanou pľúcny modelom ICRP66 [R20] $1.72\text{--}2.25 \cdot 10^{-2}$ Sv WLM⁻¹. Little pri výpočte nezohľadňoval vplyv dávkovej rýchlosti a predpokladal, že konverzný faktor reprezentuje oblasť nízkych radónových expozičných rýchlostí.

Biologický a mikrodozimetrický prístup

Významným nedostatkom dozimetrického prístupu je predpoklad, že všetky bunky bronchiálneho epitelu obdržia rovnakú dávku. V skutočnosti však pri nízkych expozíciách iba malá časť terčových jadier bude zasiahnutá prechádzajúcimi alfa časticami. Pri každom priamom zásahu sa v jadre deponuje relatívne vysoké množstvo energie, na rozdiel od nezasiahnutých buniek, ktoré ostávajú nepoškodené. Následným zvyšovaním dávky sa zväčšuje počet zasiahnutých buniek, ale energia absorbovaná jednotlivými bunkami sa nemení (ak vylúčime niekoľkonásobné zásahy). Okrem toho existuje veľa dôkazov, že rakovinové ochorenie vzniká z poškodenia jednotlivých buniek (t.j. má monoklonárny pôvod) a preto by sa malo hodnotiť z mikrodozimetrickej (bunkovej) úrovne. Mikrodozimetrický prístup hodnotenia radónového rizika je založený na konvertovaní „bunkových“ spektier (energie, LET a pod) na biologické účinky (transformácia, mutácia, chromozónálna aberácia, atď.).

Do skupiny biologických modelov možno zaradiť aj tzv. modely viacerých etáp (multistage modely) ktoré popisujú jednotlivé kroky karcinogénneho procesu od deponovania energie až po vznik rakoviny. Doterajšie poznatky nám neumožňujú celkom uspokojivo vysvetliť mechanizmus karcinogenézy indukovanej radónom a zjednodušenia, ktoré sú do modelov zakomponované, sú zdrojom neistôt. Biologické parametre popisujúce kinetiku buniek, sa získavajú nepriamym spôsobom z rádiobiologických *in vitro* dát, ktoré predstavujú ďalšie nepresnosti pri určovaní radiačného rizika.

Napriek uvedeným nedostatkom sa predpokladá, že biologický prístup nahradí v budúcnosti empirický.

2.1.2 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. Medzi významnejšie modely patrili [R11]:

- NRC (National Research Council - 1980), predpokladal lineárnu závislosť medzi expozíciou a nárastom rakovinových ochorení. Riziko bolo kategorizované do 4 skupín podľa dosiahnutého veku (menej ako 35r, 35-49,50-65, viac ako 65r). Pri expozíciu 1 WLM sa odhadovalo, že v skupine 10^6 osôb vznikne (0,10,20,30) prípadov. Model neuvažoval faktor fajčenia.
- NCRP (National Council on Radiation Protection and Measurements - 1984) model predpokladal zriedkavý výskyt rakoviny pľúc pred 40 r. a latentnú dobu incidencie tohto ochorenia 5 rokov. Ide o prvý model, v ktorom sa počíta s poklesom rizika s časom po expozícii. Model uvažoval aditívny vplyv fajčenia a radiácie na celkové rakovinové riziko.
- ICRP (International Commission on Radiobiological Protection - 1987) vychádzal z jednoduchého lineárneho vzťahu medzi relatívnym rizikom a expozíciou: $RR(w) = 1 + \beta w$, kde w je kumulatívna expozícia korigovaná na latentnú dobu 10 rokov a prírastok relatívneho rizika na jednotku expozície: $\beta \approx 0.007 / \text{WLM}$. Zo štúdií účinkov A bomby a dozimetrických úvah model predpokladal väčšie radónové riziko pre mladšie osoby (do 20 rokov) a pre túto vekovú skupinu stanovil $\beta \approx 0.021 / \text{WLM}$. Model počíta s multiplikatívnym vplyvom fajčenia a radiácie na celkové rakovinové riziko.
- BEIR IV analyzoval regresnými metódami epidemiologické dáta zo štyroch baní: Colorado, Ontario, Beaverlodge, Sweeden. Z analýz vyplynulo, že rakovinové riziko nevzrastá lineárne s expozíciou, ale závisí od času, ktorý uplynul od expozície ako aj od veku jedinca. Hoci počet prípadov rakoviny nebol vo všetkých baniach rovnaký, odhadol, že rakovinové riziko bude dvojnásobné pri expozícii 75 WLM. Analýza kombinovaného efektu fajčenia a radónu indikovala sub-multiplikatívny vzťah medzi týmito karcinogénnymi faktormi.

Súčasný model BEIR VI

Pre stanovenie možnej zdravotnej ujmy z expozície radónu v pobytových priestoroch sa v súčasnosti používa model odporúčaný BEIR VI [R11], ktorý patrí medzi relatívne modely. Model je založený na rozsiahlej analýze 11 baníckych kohort, ktoré pokrývajú širokú škálu baníckych prostredí,

s rôznymi intervalmi pôsobenia radónu, z rôznych krajín sveta (Colorado, Nové Mexiko, Francúzsko, Austrália, Česká republika, Kanada, Švédsko, Čína), ktorú so svojimi kolegami vypracoval Lubin [R12]. Lubinova štúdia potvrdzuje pre všetky študované kohorty lineárnu závislosť medzi relatívnym rizikom a expozíciou do hodnoty kumulatívnej expozície 200 WLM. V oblasti vysokých expozícií (dáta z Coloráda) relatívne riziko nadobúdalo konkávny tvar. Lubin preskúmal aj vplyv rôznych faktorov, modifikujúcich rakovinové riziko (vek, expozičná rýchlosť, čas uplynutý po ožiarení, expozičná doba, ...) a prišiel k záveru, že RR epidemiologických dát baníkov možno s dostatočnou presnosťou fitovať nasledovnou funkciou:

$$RR = 1 + \beta(w_{5-14} + \Theta_{15-24} w_{15-24} + \Theta_{25+} w_{25+}) \theta_{age} \gamma_z \quad (2.1)$$

z čoho pre prírastok relatívneho rizika ERR vyplýva:

$$ERR = \beta(w_{5-14} + \Theta_{15-24} w_{15-24} + \Theta_{25+} w_{25+}) \theta_{age} \gamma_z \quad (2.2)$$

Parameter β reprezentuje smernicu závislosti riziko-expozícia. Nakoľko latentná doba pre vznik rakoviny je minimálne 5 rokov a biologický účinok produktov premeny klesá s časom po ožiarení, 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.

Relatívne riziko ERR klesá s narastajúcim vekom ako aj s narastajúcou expozičnou rýchlosťou, čo zohľadňujú faktory ϕ_{age} , γ_z , ktoré modifikujú radiačnú odozvu podľa dosiahnutého veku a expozičnej rýchlosti z . Na základe podrobných analýz boli vypracované dva modely označované ako „exposure age concentration“ (model zohľadňujúci veľkosť koncentrácie radónu) alebo „exposure age duration“ (model zohľadňujúci dĺžku expozície). Tieto modely sa líšia iba modifikujúcim faktorom γ_z .

Relatívny koeficient rizika, ktorý udáva vzťah medzi expozíciou a množstvom prípadov pľúcnej rakoviny v sledovanej skupine sa podľa týchto štúdií pre baníkov pohybuje od 0,5 do 3 % na 100 WLM.

Extrapolácia rizika z oblasti vysokých expozícií do oblasti nízkych expozícií

Biologické a fyzikálne rozdiely medzi prostredím v baniach a pobytočných priestoroch znemožňujú priamu extrapoláciu rakovinového rizika baníkov do oblasti nízkych expozícií, ktoré zodpovedajú expozíciám bežnej populácie. Pre ilustráciu uveďme aspoň niektoré z nich:

Baníci sú vystavení vysokým expozíciám relatívne krátke obdobie ($\bar{t}_{exp} \approx 6r$) na rozdiel od bežnej populácie, ktorá je exponovaná počas celého života hoci malými dávkami. Stredná hodnota expozície baníkov je približne 162 WLM, celoživotná kumulatívna expozícia obyvateľov $0,2 \text{ WLM} \cdot 70 = 14 \text{ WLM}$ čo zodpovedá rádovému rozdielu. Stredná expozičná rýchlosť ($162 \text{ WLM} / 6 \text{ rok} \cong 27 \text{ WLM} / \text{rok}$) je v baniach asi o dva rády vyššia ako v pobytočných priestoroch ($0,2 \text{ WLM} / \text{rok}$). Aerosólové zloženie baní sa významne líši od zloženia v pobytočných priestoroch, čo má za následok rôzne mechanizmy depozície častíc v pľúcach. Medzi oboma skupinami existujú značné rozdiely vo

fajčiarskych návykoch (väčšina baníkov fajčí) ako aj sociálnom zložení (medzi baníkmi nenájdeme ženy alebo deti).

Na rozšírenie modelu BEIR VI do oblastí, zodpovedajúcej expozíciám typickým pre bežnú populáciu, boli prijaté nasledovné predpoklady:

Predpoklad o dávke

Fyzikálne a biologické rozdiely v exponovaní baníkov a bežnej populácie by mohli viesť pri rovnakej radónovej expozícii k rôznym dávkam v pľúcnom tkanive. Na porovnanie tejto dávky bol zavedený konverzný faktor K definovaný nasledovným výrazom:

$$K = \frac{D_h / (WLM)_h}{D_m / (WLM)_m} \quad (2.3)$$

kde D_h (D_m) je dávka a WLM_h (WLM_m) expozícia v pobytových priestoroch (baniach). Podľa [R11] dávka pripadajúca na jednotku expozície je pre obe prostredia rovnaká $K=1$. V literatúre sa stretáme aj s nižšími hodnotami v intervale od 0,6 do 1,0 [R16].

Predpoklad o expozičnej rýchlosti

Analýza banických dát v prípade vysokých expozícií dokázala inverzný efekt medzi expozičnou rýchlosťou a radiačnou odozvou. Uvedený jav bol sledovaný v *in vivo* ako aj *in vitro* experimentoch, v ktorých sa bunky ožarovali alfa časticami. Vo všeobecnosti sa predpokladá, že efekt je vyvolaný viacnásobným zásahom terčových buniek alfa časticami, a preto ho v oblasti nízkych dávok (pobytové priestory) možno zanedbať. Takéto závery boli potvrdené aj epidemiologickými štúdiami Lubina [R24].

Predpoklad o tvare expozícia-riziko

Alfa častica prechodom cez jadro spôsobuje nereparovateľné genomické zmeny v bunkách. Pri nízkych expozíciách je väčšina terčových buniek nezasiahnutá alfa časticami a iba veľmi malá časť je zasiahnutá práve raz. Viacnásobný zásah terčových buniek v tejto oblasti možno zanedbať.

Zvyšovaním bronchiálnej dávky sa lineárne zväčšuje počet zasiahnutých buniek. Na základe hypotézy monoklonárneho pôvodu väčšiny rakovín (t.j. rakovina pochádza z poškodenia jednej bunky) sa predpokladá lineárny, bezprahový vzťah medzi rizikom vzniku rakoviny pľúc a radónovou expozíciou. Lineárna závislosť bola potvrdená (okrem teoretických úvah) aj dostupnými meta-analýzami výskytu rakoviny pľúc v pobytových priestoroch [R13, R14].

Predpoklad o pohlaví

Model pľúcného rizika BEIR VI bol odvodený z analýzy epidemiologických kohort baníkov, ktoré tvorili výhradne muži. BEIR VI neuvažuje s rozdielnou rádiosenzitivitou jednotlivých pohlaví a odporúča priame rozšírenie modelu z baníkov na ženy a deti.

Efekt fajčenie-radón

Vzájomný vzťah medzi fajčením a radiáciou je značne komplikovaný a možno ho charakterizovať ako sub-multiplikatívny: celkové riziko je väčšie ako suma parciálnych rizík, ale menšie ako ich súčin. Hoci nemožno dostatočne presne charakterizovať vzájomný vplyv fajčenia a radiácie, na základe dostupných dát sa preferuje multiplikatívny vzťah medzi týmito činiteľmi. Keďže fajčenie predstavuje významný faktor ovplyvňujúci radónové riziko, budeme mu venovať zvláštnu kapitolu.

2.2 Radón a thorón - potenciálny zdroj vzniku leukémie

Mnohé práce, ktoré sa zaoberajú odhadom radónového rizika skúmajú vzťah medzi radónovou expozíciou a rakovinou pľúc, podceňujú riziko pre ostatné orgány. Epidemiologické štúdie z Anglicka [R25] dokazujú, že u detí do 14 rokov sa nevyskytuje rakovina pľúc, ale leukémia, pričom vo veku 15-29 rokov je výskyt leukémie až 14 krát väčší v porovnaní s rakovinou pľúc. Pri hodnotení rizika z inhalácie izotopmi radónu a jeho premenovými produktmi, je preto nutné zisťovať dávku v tkanivách obsahujúcich hematopoietické bunky (t.j. terčové bunky pre leukémiu). Kostná dreň obsahuje spomínané bunky, spolu s tukovými. Ich vzájomný pomer sa mení s vekom, pretože červená dreň je nahrádzaná tukovou hmotou. ^{222}Rn je inertný plyn, rýchlo difunduje cez alveolné membrány do krvi a z odtiaľ je transportovaný do ostatných orgánov. Transportný čas ^{222}Rn je v porovnaní s dobou polpremeny malý. Jeho vysoká rozpustnosť v tuku (16 krát väčšia ako v ostatných orgánoch) spôsobuje ukladanie do tukového tkaniva kostnej drene, ktorú exponuje nielen svojimi rádioaktívnymi premenami, ale aj vzniknutými alfa časticami dcérskych produktov. ^{222}Rn nepredstavuje významné riziko pre pľúca, ale pre kostnú dreň. Z krátkožijúcich izotopov je významný ^{214}Po , ktorý je v rovnováhe s ^{214}Bi a jeho dávkový príspevok je najväčší v prvom roku života. Pri inhalácii dlhožijúcich produktov, dochádza k akumulácii ^{210}Pb (má podobné vlastnosti ako vápnik v kostiach), ktorý sa rozpadá na ^{210}Po . Dominantným príspevkom dávky [R25] malých detí je thorón a jeho premenové produkty. Tento inertný plyn má menšiu schopnosť (v porovnaní s radónom) dosiahnuť kostnú dreň. Jeho dcérsky produkt ^{212}Pb (s polčasom 10.6h) pri relatívne nízkych koncentráciách však exponuje dreň veľmi efektívne. Maximálna hodnota od thorónu a jeho dcérskych produktov sa dosahuje v prvom roku života, pričom celková dávka je najväčšia v piatom roku života. Súvisí to zrejme s vysokou respiračnou depozíciou v tomto veku. Plod a deti sú rádiosenzitívnejšie ako ostatná populácia[R26].

3. Modely popisujúce rakovinové riziko z fajčenia

Zhubné nádory pľúc tvoria v súčasnosti vo vyspelých krajinách asi štvrtinu ochorení a tretinu úmrtí na všetky zhubné nádory u mužov. Viac než 80% týchto úmrtí je spôsobených fajčením, ktoré je najčastejšou príčinou smrti na svete. Podľa rozsiahlych epidemiologických štúdií sa riziko rakoviny

pľúc zvyšuje priamo úmerne s počtom vyfajčených cigariet a úmrtnosť na toto ochorenie rastie zhruba priamo úmerne dĺžke trvania fajčenia: zdvojnásobenie trvania doby fajčenia z 10 na 20 rokov zvyšuje pri nemennej dennej spotrebe cigariet počet nových prípadov rakoviny pľúc šesťnásťkrát. Mortalita fajčiarov cigariet je 1,7 krát vyššia ako nefajčiarov. Ďalším dôležitým parametrom je vek, v ktorom sa fajčenie zahájilo. Čím mladšia je daná osoba v období, kedy začne fajčiť, tým väčšie je riziko vzniku rakoviny.

Na modelovanie rakovinového rizika z fajčenia sa využívajú dva prístupy:

- biologicky motivovaný
- popisný (epidemiologický)

Biologicky motivované modely simulujú biologické mechanizmy vedúce k vzniku rakoviny pľúc. V popisných modeloch sa štatistickou analýzou dostupných epidemiologických dát vyberá tvar krivky, ktorá najreálnejšie popisuje závislosť medzi relatívnym rizikom RR a karcinogénnymi faktormi (napr. vek, pohlavie, počet vyfajčených cigariet, ...). Validita modelov sa overuje štatistickými testami na epidemiologických dátach. Popisné modely sú dostatočne flexibilné a relatívne jednoduché.

Doll a Peto [R27] analyzovali relatívne riziko celoživotných fajčiarov RR s konštantnou spotrebou cigariet. Incidencia rakoviny pľúc I v tejto skupine vzrastala s druhou mocninou vyfajčených cigariet za deň x a s 4,5 mocninou dosiahnutého veku t :

$$I = 0.273x10^{-12}(x+6)^2(t-22.5)^{4.5} \quad (3.1)$$

Pri fixovanom veku pre RR platí:

$$RR_{smoking} = \left(\frac{x+6}{6}\right)^2 \quad (3.2)$$

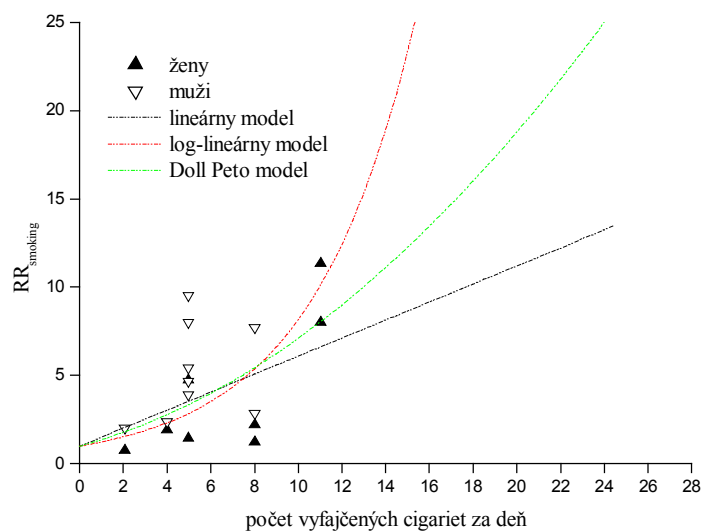
V literatúre sa stretáme aj s ďalšími popisnými modelmi napr. s lineárnym

$$RR_{smoking} = 1 + 0.51x \quad (3.3)$$

alebo log-lineárnym:

$$RR_{smoking} = \exp(0.21x) \quad (3.4)$$

Na obr.3.1 sú porovnané relatívne riziká výskytu rakoviny pľúc $RR_{smoking}$ mužov a žien s jednotlivými popisnými modelmi.



Obr.3.1 Relatívne riziko výskytu rakoviny pľúc z fajčenia RR_{smoking} v závislosti od počtu vyfajčených cigariet. Riziko je predikované lineárnym, log-lineárnym a Doll Petovým modelom. (▲, ▽ - epidemiologické dáta).

4. 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. Hodnoty z nich odvodené sa v niektorých prípadoch značne odlišujú. S pribúdaním informácii o morfológii dýchacieho traktu, depozícii aerosólov a clearingu sa modely neustále vyvíjajú a zjednocujú.

Pľúcne modely podľa charakteru výpočtu delíme na dve základné skupiny:

- deterministické (všetky vstupné parametre sú počas výpočtu konštantné),
- stochastické (hodnoty vstupných parametrov majú náhodný charakter, sú popísané distribučnými funkciami a počas výpočtu sa menia).

Oba typy majú svoje prednosti aj nevýhody. Stochastické modely reálnejšie popisujú procesy v pľúcnach, umožňujú študovať vplyv biologických a environmentálnych variácií na výslednú dávku, poskytujú odhad štatistických chýb. Deterministické modely sú jednoduchšie, potrebujú menej strojového času. Vo väčšine prípadov sa jedná o kompartmentové typy, pracujúce v stacionárnej aproximácii. Voľbou vhodných kompartmentov dokážu zohľadniť (na rozdiel od stochastických) difúzne procesy v rámci dýchacích ciest bronchiálneho tkaniva, a tak reálnejšie určiť priestorové rozloženie aktivity v epitele a v hliene. Deterministické modely možno čiastočne doplniť aj o stochastický princíp [R28]. Výpočet depozície sa potom prevádza niekoľkokrát za sebou, pričom biologické parametre pľúc sa náhodne vyberajú metódou Monte-Carlo. Štatistickým vyhodnotením výsledkov sa dá získať informácia aj o chybách, ktorú bežné kompartmentové modely neposkytujú.

4.1 Kompartmentové modely

V minulosti bolo vypracovaných mnoho kompartmentových modelov, ktoré sa líšia počtom a štruktúrou jednotlivých kompartmentov a najmä filozofiou clearingu.

Medzi najnovšie modely zaoberajúce sa pľúcnou dozimetriou patrí kompartmentový model ICRP 66, ktorý bol prijatý v roku 1993 [R29]. Ide o aktualizáciu staršieho typu ICRP 30, ktorého pôvod siaha až do roku 1960. Model ICRP 66 je použiteľný pre širokú verejnosť (deti 3 mesačné, 1, 5, 10, 15 ročné, a dospelí), môže sa aplikovať na odhad dávok z expozície rádioaktívnych častíc ako aj plynov (^{222}Rn a jeho produktov premeny). Na rozdiel od ICRP 30 rozlišuje rôznu rádiosenzitivitu jednotlivých tkanív, a teda lepšie popisuje možné biologické dôsledky inhalácie. Model ICRP 66 je reprezentovaný 5 anatomickými regiónmi (obr.4.1), ktoré sú vybrané na základe rádiobiologických úvah. Za terčové bunky sú považované bazálne bunky epitela v oboch ET regiónoch, bazálne a sekrečné bunky v bronchiálnom epiteli. Depozícia aerosolov v jednotlivých regiónoch závisí od mnohých podmienok (veľkosť, tvar a hustota inhalovaných častíc, anatomických, fyziologických parametrov a pod.).

Medzi ďalšie kompartmentové modely patrí model Herlay a Pasternacka [R30, R31], ktorý počíta dávku absorbovanú citlivými bazálnymi bunkami, umiestnenými v hĺbke $22\ \mu\text{m}$ pod povrchom bronchiálneho epitela. Dávka je závislá na pohlaví, veku, rýchlosti dýchania, od veľkosti aerosolov apod. Dávkový príkon je vyjadrený vzťahom [R32]:

$$D = c_{ui} f_{ui} C_1 + c_{ai} (1 - f_{ui}) C_1 + c_2 C_2 + c_3 C_3 \quad (4.1)$$

kde C_i ($i=1,2,3$) sú koncentrácie dcérskych produktov, f_{ui} je voľná frakcia ^{218}Po a c_i sú parametre charakterizujúce model. Ignoruje sa odstraňovanie aerosolov krvnou cestou a celý proces čistenia je reprezentovaný transportom hlienu.

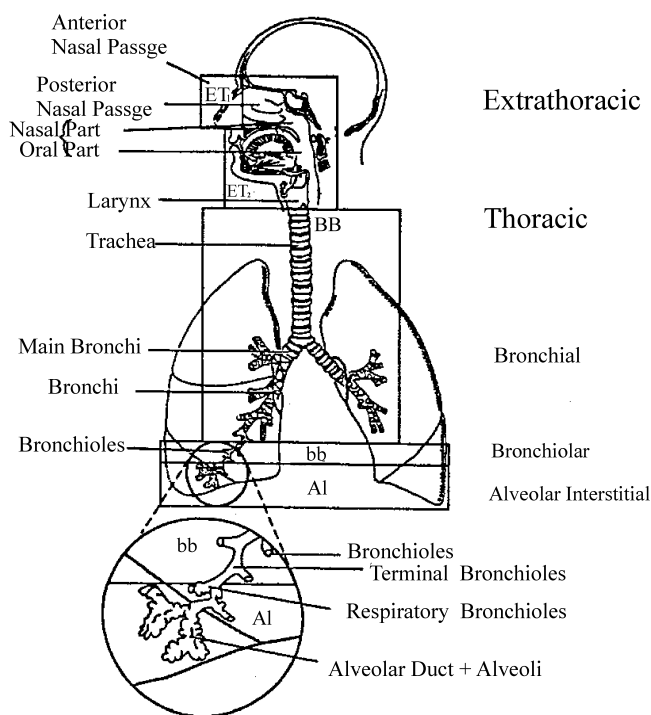
Jacobi a Eisfeld [R33] vo svojom modeli vychádzajú z podobných predpokladov ako predchádzajúci autori. Pri výpočte ešte navyše zahrnuli príspevky od voľných frakcií ^{214}Pb a ^{214}Bi a uvažovali čistenie krvnou cestou.

Model A.C. Jamesa [R33, R34] používa morfológický model pľúc navrhnutý Mercerom [R35]. Dávkový príkon je z modelu stanovený vzťahom :

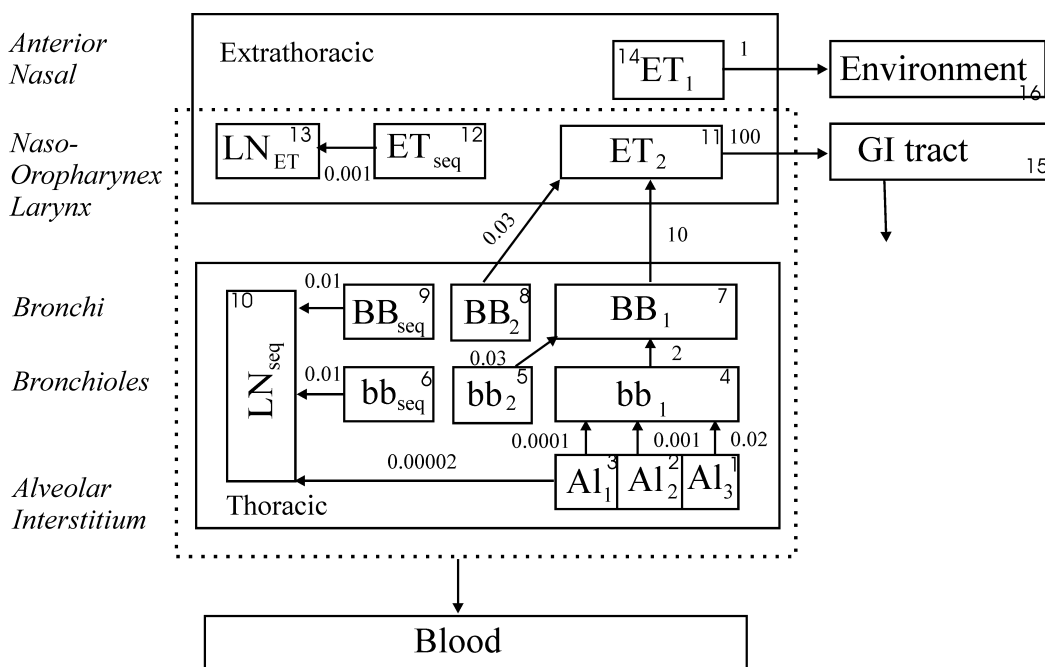
$$D = [c_u f_u + c_a (1 - f_u)] C_{EOAR} \quad (4.2),$$

kde f_u je voľná frakcia dcérskych produktov, c_u , c_a sú koeficienty charakterizujúce model, C_{EOAR} je ekvivalentná objemová aktivita radónu. Premenné produkty sa dostávajú do krvi z hlienu difúznym spôsobom cez epitel.

V literatúre sa možno stretnúť s modelom NCRP [R36], ktorý je štruktúrou podobný ICRP 66, ale má menší počet kompartmentov a inú filozofiu clearingu.



Obr.4.1 .Schéma respiračného traktu.



Obr.4.1b Model respiračného traktu. (V obrázku sú znázornené rýchlostné konštanty v d^{-1} a jednotlivé kompartmenty sú číslované)

4.2 Stochastické modely

Stochastické modely sú vzhľadom na ich komplikovanosť v pľúcnej dozimetrii používané ojedinele. Za najvýznamnejšieho reprezentanta tejto kategórie sa považuje program IDEAL-2. Prvá verzia [R37, R38] sa objavila v roku 1985, pričom sa neustále zdokonaľovala [R39]. Kódom sa študovali rôzne biologické a environmentálne variácie.

Každý častici [R40] sa Metódou Monte Carlo náhodne vyberie jedna z veľkého množstva možných ciest. Počet generácií medzi tracheou a pľúcnym mechúrikom je náhodný, ako aj dĺžka, polomer dýchacej cesty a vetviaci uhol. Model predpokladá asymetrickú stavbu pľúc. Uvažujú sa 3 depozičné mechanizmy :

- sedimentácia,
- Brownov pohyb,
- zotrvačnosť.

Depozičné pravdepodobnosti sú počítané analytickými formulami. História častice je ukončená poklesom štatistickej váhy na vopred stanovenú úroveň. Modeluje sa symetrický dýchací režim, objem pľúc sa lineárne zväčšuje (zmenšuje) pri vdychovaní (vydychovaní). Častica vstupuje do dýchacieho traktu v ľubovoľnom čase. Depozičné formuly pre nosný a ústny režim sú prevzaté empirickým fitovaním experimentálnych dát, do ktorých nevstupujú individuálne morfológické parametre. Clearing model predpokladá, že stredná rýchlosť hlienu v trachei je 5.5 mm min^{-1} , pričom v ostatných vetvách je úmerná $\frac{l}{d}$ (l je dĺžka, d priemer vetvy). Oneskorenie transportu v bifurkálnej oblasti v dôsledku narušenia clearingu je pre každú časticu náhodne generované z intervalu 0 až 30 min. Pomalá frakcia f_s s polčasom života 10 dní klesá lineárne s priemerom častíc. Transport častíc v mucuse sa sleduje po ich rádioaktívnu premenu.

4.3 Porovnanie rôznych prístupov k určovaniu bronchiálnej dávky

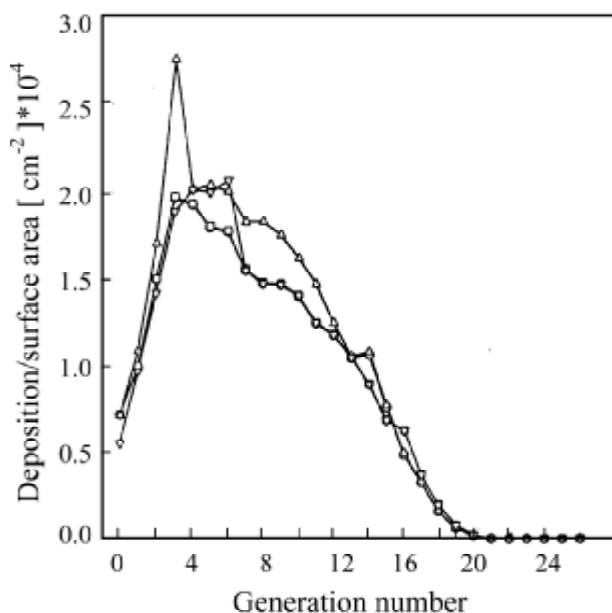
Bronchiálna dávka závisí od viacerých faktorov, ktoré možno rozdeliť do troch skupín :

- fyzikálne faktory (t.j. charakteristika aerosólov, voľná a viazaná frakcia dcérskych produktov radónu a torónu, rovnovážny faktor a pod),
- biologické (vek, expozícia, poloha terčových buniek, clearing)
- faktory aktivity (rýchlosť dýchania a spôsob dýchania).

Mnohé z nich sú priamo merateľné. Iné vychádzajú z teoretických predpokladov o morfológii, priebehu jednotlivých fyzikálnych a biologických dejov. V súčasných dozimetrických modeloch možno nájsť rozdielne filozofické prístupy. V nasledovnej kapitole v stručnosti porovnáme jednotlivé modelovacie metódy z hľadiska 1. pľúcnej morfometrie, 2. depozície častíc a 3. clearing efektu.

4.3.1 Morfometria pľúcnych modelov

Dávky absorbované v pľúcach závisia predovšetkým od anatomickej štruktúry dýchacích ciest. Prvé morfologické modely Findeisena a Landahlava [R41] pochádzali z 50 rokov a umožňovali teoretický výpočet dávky. Takto určené depozície v porovnaní s experimentálnymi údajmi boli nadhodnotené v alveolnej a podhodnotené tracheo-bronchiálnej oblasti. Postupným spresňovaním a zdokonaľovaním merania morfologických parametrov pľúcnych odliatkov mŕtvol vzniklo niekoľko ďalších modelov. Všetky mali podobné usporiadanie, ale líšili sa veľkosťami, štruktúrou a počtom dýchacích ciest. Za priekopníka modernej pľúcnej morfometrie je považovaný Weibel [R42], ktorý v 1963 navrhol symetrický dichotomický model pozostávajúci z 23 generácií. Vzhľadom na svoju jednoduchosť je často používaný aj v súčasnosti. Olsonsov model na rozdiel od Weibela predpokladá menší počet dýchacích ciest vo vyšších generáciách. Medzi novšie modely s asymetrickou ale ešte stále dichotomickou stavbou pľúc patrí model Yeha a Schuma [R43]. Obsahuje údaje o vetviacich uhloch a pod.



Obr.4.2 Depozícia na jednotku plochy danej generácie pre 4 morfometrické typy pľúc, pri inhalácii častíc s veľkosťou 10 nm : (○) morfometria 1; (□) morfometria 2; (△) morfometria 3; (▽) morfometria 4 podľa textu.

Pre porovnanie odchýliek spojených s rôznymi morfometriami uvádzame na obr.4.2 priebeh depozície častíc pre 4 modely (resp. ich kombinácií):

- generácia 0-13 - James [R44],
generácia 14-23 - Haefi-Bluer a Weibel [R45];
- generácia 0-15 - James [R44];
generácia 16-26 [R41];
- generácia 0-13 - Weibel [R42],
generácia 14-23 - Haefi-Bluer a Weibel [R45];
- generácia 0-26 National Research Council [R34].

V zátvorkách sú odkazy na jednotlivé morfometrie, pričom všetky objemy sú normované na jednotnú pľúcnu kapacitu 3000 ml. Obr.4.2 [R46] porovnáva výsledky výpočtov pre častice 10 nm, vdychované v 4s cykle. Napriek tomu, že priebeh depozície v jednotlivých generáciách má podobný charakter, depozície vztiahnuté na jednotku plochy sa v bronchiálnej časti zreteľne od seba odlišujú. Za hlavnú príčinu tohto javu možno považovať rôzne dĺžky dýchacích ciest v jednotlivých modeloch (pretože porovnávané modely sú normované na jednotnú zvyškovú kapacitu pľúc 3000 ml). Na základe týchto, ale aj iných teoretických a experimentálnych štúdií [R47, R48] sa ukazuje, že modely s kratšími dĺžkami horných dýchacích ciest zvyšujú depozíciu v pulmoárnom

regiónne. Je to spôsobené väčšou penetráciou aerosólového objemu do tejto oblasti. Totálne depozície pre všetky pľúcne modely sú síce takmer rovnaké, ale rozdiely v regionálnych depozíciách sa môžu líšiť od seba až o 20%. Zvýšenie dávky v pulmoárnej oblasti je potom kompenzované jej znížením v tracheálnej oblasti. Vplyv rôznej morfológie na depozíciu častíc sa potvrdil aj v iných prácach, napr. [R48], kde sa analyzovali výsledky zo stochastického modelu.

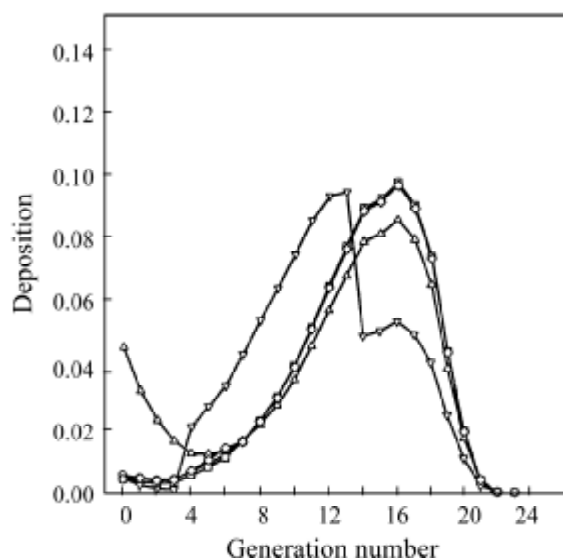
Ďalším zdrojom chýb je počet generácií v dýchacom trakte (mení sa v intervale 11-23). Deterministické modely na rozdiel od stochastických nie sú schopné zohľadniť túto skutočnosť a pracujú zväčša s 20-23 generáciami. V [R48] sa porovnávali depozície určené zo stochastického a deterministického modelu pre tú istú morfometriu Yeha a Schuma a zistilo sa, že rozdielna distribúcia v počte generácií má za následok zvýšenie depozície vo vyšších generáciách, pričom takmer neovplyvňuje totálnu depozíciu.

Rožmery pľúcnych modelov sú založené na morfológických meraniach úplne rozťahnutých pľúc. Počítanie depozície častíc za normálnych dýchacích podmienok vyžaduje prispôsobenie pľúcnych rozmerov. Prevádza sa to rôznymi škálovacími technikami napr. Horsfieldovou, Raabeho alebo Habitovou metódou [R46]. Všetky vedú k zvýšeniu pľúcnej depozície.

4.3.2 Časticová depozícia

Depozícia je proces zachytávania produktov premeny stenami dýchacích ciest. Závisí od mnohých biologických parametrov ako aj od dynamiky toku vzduchu v pľúcach. Charakter prúdenia určuje Reynoldove číslo Re , ktoré sa mení v širokom rozpätí od 100 do 2500. Prúdenie môže byť laminárne alebo turbulentné. K prechodu (z laminárneho na turbulentné) dochádza pri $Re \approx 2200$. Tok v prvých generáciách, podľa uvedenej klasifikácie, nemožno považovať ani za laminárny ani za turbulentný. So zvyšovaním celkového prierezu dýchacích ciest sa Reynoldovo číslo znižuje a prúdenie sa stáva laminárnym. Na nestabilitu toku výrazne vplyva hrtan, nerovnomerný povrch pľúc ako aj ich asymetrický tvar. Dynamikou toku v pľúcach sa zaoberalo viacero prác. Medzi teoretické patrí predovšetkým Ingham [R49], ktorý odvodil analytický vzťah pre depozíciu častíc. Vychytávanie aerosólov popísal difúznou rovnicou s cylindrickou symetriou. Rovnicu riešil analyticky, za predpokladu parabolickej distribúcie rýchlosti toku. Martonen [R50] odvodil inú depozičnú formulu, v ktorej sa snažil rozlišovať predpokladaný profil vzduchu ako aj stupeň laminarity. V generácii 0-3 uvažoval turbulentný tok, v ostatných regiónoch laminárny s parabolickým profilom, pričom každý režim charakterizoval inou rovnicou. Martin a Jacobi [R51] experimentálne testovali difúziu rádioaktívnych aerosólov. Pripravili ich naviazaním ^{212}Pb na okolité aerosóly s priemerom $AMD = 0.2 - 0.4 \mu\text{m}$. Experimentálne simulovali inhaláciu aj exhaláciu a merali expozičné krivky. Pri nízkych tokoch $v \leq 1 \text{ l min}^{-1}$ depozícia bola výrazne vyššia pri inhalácii ako pri exhalácii. Fitovaním experimentálnych dát odvodili vzťah pre depozíciu. Depozície určené Martinom a Jacobim sú pre nižšie generácie výrazne vyššie ako u Inghama, čo je práve spôsobené zvýšením sekundárneho toku

pri turbulentných podmienkach. Podobný experimentálno-teoretický prístup zvolili dvojice Cohen a Asgharian. Yu a Cohen [R52] prehodnotili dovtedajšie experimentálne výsledky a depozičnú formulu vyjadrili cez parametre toku vzduchu: Schmidtovo a Reynoldovo číslo. Cohen [R52] testoval získané formuly s experimentálnymi depozičiami pre častice s 50, 100, 180, 400 nm a zistil, že Yu rovnica poskytuje o niečo lepší odhad. Pre ilustráciu sú na obr.4.3 porovnané výsledky pri použití štyroch rôznych depozičných formúl :



Obr. 4.3 Depozícia v jednotlivých generáciách pri inhalácii 10 nm častíc a použití piatich depozičných formúl (podľa textu). Depozícia je normovaná na počet častíc vstupujúcich do trachei.

1. Inghama (○)
2. empirickú rovnicu Cohena a Asghariana pre horné dýchacie cesty a rovnicu Inghama pre pulmoárne generácie (□),
3. Martina a Jacobiho pre 0-6 generáciu a Inghama pre ostatné generácie (Δ),
4. Martonena (▽),
5. Cohena a Asghariana.

Depozícia vypočítaná podľa Martina je výrazne vyššia vo väčších bronchiách, hoci celková depozícia je pre všetky modely rovnaká.

Egan a Nixon [R53, R54, R34]

vypracovali teoretický depozičný model, ktorý sa inkorporoval aj do ICRP 66. Umožňuje určiť regionálnu pľúcnu depozíciu pre rôzne subjekty ako funkciu ich respiračných charakteristík. Každá vetva tej istej generácie sa považuje za identickú. Jednotlivé body v pľúcach sú charakterizované axiálnou vzdialenosťou x od začiatku trachei. Aerosólová koncentrácia $c(x,t)$ je ovplyvňovaná konvenčnou rýchlosťou $u(x,t)$, difúziou charakterizovanou efektívnym difúznym koeficientom $D(x,t)$ a depozičnou rýchlosťou na jednotku dĺžky $L(x,t)$. Časová a priestorová zmena koncentrácie aerosólov sa popisuje difúznou rovnicou, v ktorej je však zahrnuté vychytávanie aerosólov povrchom dýchacích ciest $L(x,t)$. Pľúca sa považujú v tomto formalizme za trúbku, ktorej plocha je rovná sume prierezov dýchacích ciest v danej vzdialenosti x . Model uvažuje aj zmeny efektívneho difúzneho koeficientu podľa rovníc Scherera [R20] a je vyšší pri inhalácii. Účinný prierez A nie je konštantný, ale sa periodicky mení, čo odráža zmenu objemu pľúc. Matematické rovnice pre Brownovu difúziu, gravitáciu a zotrvačnosť charakterizujúce depozičnú rýchlosť L sú v prehľadnej forme uvedené napr. v [R40] a väčšinou majú experimentálny pôvod. Hodnoty určené modelom sa porovnávali s dostupnými experimentálnymi dátami pričom zhoda bola veľmi dobrá. ICRP 66 pre všeobecný popis depozície navrhol používať jednoduché algebraické výrazy prebrané z empirických analýz Rudolfa [74] v tvare:

$1 - \exp(-aR^p)$. Neznáme koeficienty sa určili štatistickou metódou minimalizácie χ^2 medzi hodnotami odvodenými Eganom a hodnotami získanými z tejto formule.

Distribúcia aerosólov v rámci generácie sa v mnohých modeloch považuje za homogénnu. Experimentálne údaje [R55] poukazujú na akumuláciu aerosólov v bifurkálnej časti. Stupeň heterogenity závisí od mnohých faktorov. Pre častice s priemerom menším ako $0.1\mu\text{m}$ Gradon a Orlický nenamerali žiadne signifikantné nehomogenity. K podobným výsledkom dospel Cohen pri meraní depozície časticami s polomerom $0.04\mu\text{m}$ [R34]. Vo všeobecnosti možno povedať, že difúzia homogenizuje rozmiestnenie aerosólov v rámci generácie na rozdiel od zotrvačnosti.

S rozvojom výpočtovej techniky možno skúmať dynamiku toku vzduchu v pľúcach numerickým riešením pohybových rovníc aerosólov. Takýto prístup nám umožňuje zohľadniť aj asymetrickú stavbu pľúc. Hofman a Balasházy [R56] určili profil rýchlosti teoreticky - numerickým riešením Navier-Stokesovej rovnice. Pohyb častíc vplyvom zotrvačných a gravitačných síl popisovali Bassetovou-Boussinesqovou-Oseenovou rovnicou, Brownov pohyb aerosólových častíc simulovali metódou Monte Carlo. Podľa ich analýz rýchlostný profil je závislý na bifurkálnej geometrii a maximálna rýchlosť sa posúva smerom k mucusu. Depozícia častíc je nehomogénna a akumuluje sa v carinálnej a bifurkálnej oblasti. Experimentálne údaje potvrdzujú tieto skutočnosti. Martin a Jacobi [R51] autorádiografom dokázali nehomogénnu distribúciu aerosólov so zvýšenou koncentráciou v bifurkálnej oblasti hlavne pri inhalácii.

Depozičné formule pre filtráciu nosom a ústami sú u všetkých modelov takmer identické a ich prehľad nájdeme v [R57].

4.3.3 *Clearing model*

Pri inhalácii vzduchu sa aerosólové častice zachytávajú na všetkých úrovniach dýchacích ciest. Pred samotnou depozíciou energie sú radónové produkty kontinuálne redistribuované prostredníctvom hlienu smerom k trachei. Tento proces, tzv. clearing, nie je stále uspokojivo popísaný. Okrem údajov o hlienovej rýchlosti v trachei a v hlavných bronchiách chýbajú informácie o rýchlostiach v ostatných častiach pľúc. Väčšina modelov preto predpokladá ich priamu úmernosť s priemerom dýchacích ciest, ktoré normuje na celkový tranzitný čas 10-24 h. Podľa posledných prieskumov, podstatná frakcia deponovaných častíc je odstraňovaná z povrchu dýchacích ciest s oveľa menšou rýchlosťou [R57]. Z tohto dôvodu mnohé modely uvažujú o dvoch fázach clearingu (rýchlej a pomalej), a reprezentujú ich samostatnými kompartmentami. Spôsob rozdelenia častíc do clearing-kompartimentov závisí od typu modelu. V literatúre sa stretneme s dvoma prístupmi:

1. určité množstvo častíc (okolo 20 %) prechádza z rýchlej fázy do pomalej [R58] (staršia verzia ICRP 30),
2. deponované častice sa delia do oboch kompartmentov v istom pomere (napr. ICRP 66 pre radónové produkty: 20 % rýchla fáza, 80 % pomalá).

V [R46] sú vypočítané dávkové konverzné koeficienty ako funkcie priemeru častíc a to pre oba scenáre čistenia. Výsledky sú značne odlišné. Konverzné faktory pre pomalú fázu sú podľa ICRP 66 oveľa väčšie ako pre rýchlu, pričom staršia verzia prichádza k opačným záverom.

Väčšina súčasných modelov počíta s existenciou pomalej fázy, ale nevysvetľuje jej pôvod. So zaujímavou interpretáciou sa môžeme stretnúť v prácach Hofmanna [R46, R59]. Pomalú fázu považuje za dôsledok usadzovania produktov premeny v oblasti vetvenia dýchacích ciest (spôsobených redukovaním hmotnosti hlienu). Vo svojom modeli rozdelil preto generácie na tri oblasti: carinálnu, bifurkálnu a tubulárnu. Depozícia sa výrazne zvyšuje v carinálnej oblasti prvých šiestich generácií. Nepozoroval veľký rozdiel medzi dávkou v bifurkálnom regióne a dávkou určenou v prípade homogénnej distribúcie. Nehomogénna distribúcia v carinálnej oblasti nemusí automaticky znamenať zvýšenie rizika karcinogenizácie. Carinálna oblasť je menej rádiosenzitívna v dôsledku zníženého výskytu epiteálnych buniek. Radiačné riziko pri malých radónových expozíciách je vyššie v bifurkálnej oblasti, pričom v prípade vysokých expozícií je najvyššie pozdĺž dýchacích ciest. Modely, ktoré predpokladajú homogénnu dávkovú distribúciu, poskytujú realističnejšie hodnoty radiačného rizika pri vysokých a stredných expozíciách ale môžu ho podhodnotiť pri nízkych expozíciách.

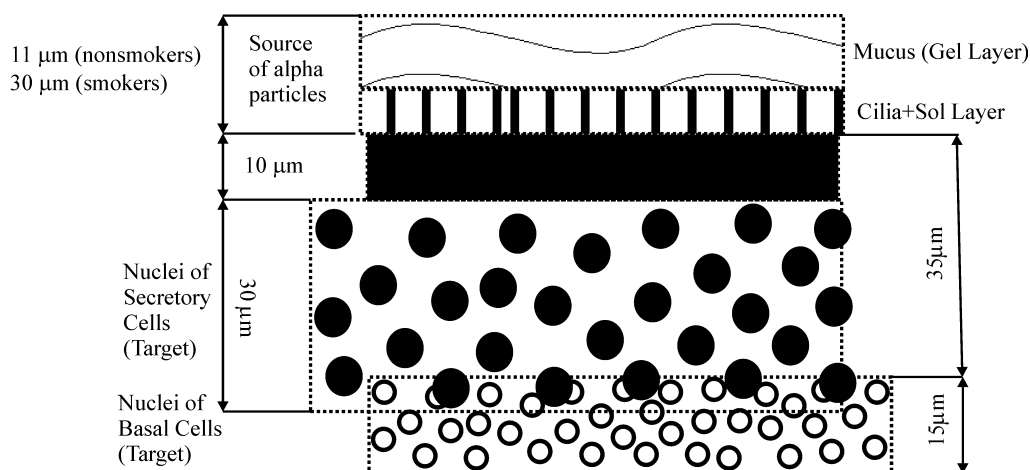
5. Pľúcna dozimetria

5.1. Terčové bunky pre indukciu rakoviny.

Histologická analýza tumorových buniek v tracheo-bronchiálnom regióne identifikovala za ich pôvodcu bunky epitelové. Už v roku 1906 Bergonie Tribondeau zistili, že žiarením sú najviac poškodené tie tkanivá, ktorých bunky majú vysokú reprodukčnú aktivitu a sú najmenej funkčne a morfológicky diferencované. Za takéto bunky sa dlho považovali bazálne bunky, ktoré sa zúčastňujú pri repopulácii pľúcneho epitelu a diferencujú sa podobne ako bazálne bunky v iných tkanivách (napr. koži). Významnú úlohu pri indukciu rakoviny pľúc zohrávajú aj bunky sekretorické. Ich proliferácia je vyvolaná fyzikálnymi a chemickými podnetmi, medzi ktoré patrí aj radiácia. Sekretorické bunky sa môžu diferencovať na všetky typy epitelových buniek (bazálne, sekretorické, ciliatické).

Geometrické usporiadanie terčových buniek v bronchiálnej oblasti je schematicky znázornené na obr.5.1. 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 $48\ \mu\text{m}$ pre $6\ \text{MeV}$ a $71\ \mu\text{m}$ pre $7.7\ \text{MeV}$ častice ^{218}Po a ^{214}Po . Ich vysoká ionizačná schopnosť a dobeh im umožňuje zasiahnuť a radiačne poškodzovať sekretorické bunky (umiestnené v bronchiálnom epitele v hĺbke $10\text{--}40\ \mu\text{m}$ bronchiálnom), prípadne bazálne (umiestnené v hĺbke $35\text{--}50\ \mu\text{m}$) [R35]. Priestorové rozmiestnenie zdrojov alfa častíc ako aj ich vzájomná poloha k terčovým bunkám je

kritickým faktorom pri určovaní dávky. Vzhľadom na nedostatok informácií sú bazálne a epitelické bunky považované z hľadiska citlivosti za rovnocenné.



Obr.5.1 Schéma usporiadania sekreторických a bazálnych buniek v bronchiálnom epiteli

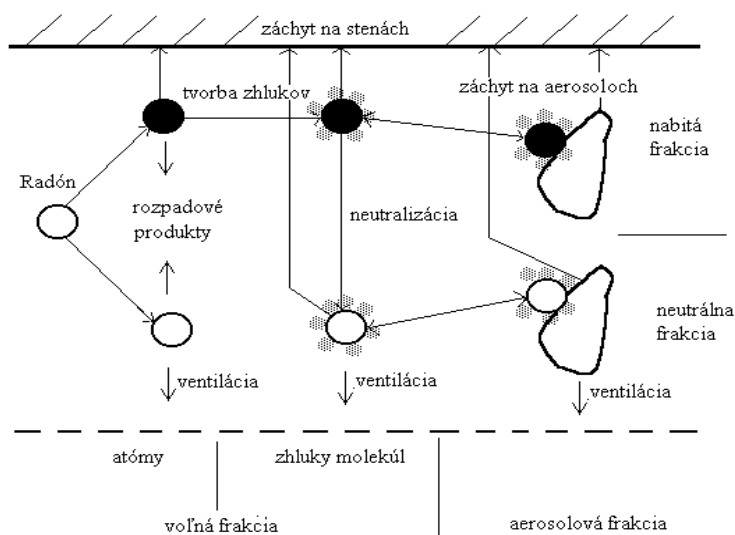
5.2. Fyzikálne procesy a parametre produktov premeny ^{222}Rn

Biologický účinok produktov premeny radónu závisí od viacerých faktorov. Ide predovšetkým o fyzikálne, biologické a faktory aktivity, ktoré ovplyvňujú fyzikálne procesy v dýchacích cestách a tým aj bronchiálne dávky.

5.2.1. Voľná a viazaná frakcia

Dcérske produkty premeny radónu sú kovy, ktoré majú schopnosť viazať sa na okolité aerosóly. V obytných priestoroch sa vyskytujú buď v atomárnej alebo aerosólovej forme. Neviazané produkty premeny bývajú väčšinou kladne nabité a interakciou s ostatnými molekulami prítomnými vo vzduchu (H_2O , SO_2 , NO , NO_2 , ...) sa z nich formujú nabité alebo neutrálne klustery s priemerom okolo 1-3 nm. Tieto útvary nazývame neviazanou frakciou. Časticové klustery (obsahujúce rádionuklidy) sa môžu zachytávať na aerosóloch a vytvoriť útvary s priemerom 0.05-0.2 μm, ktoré sú označované ako viazaná (aerosólová) frakcia. Produkty premeny radónu môžu byť odčerpávané z vnútornej atmosféry ventiláciou, poprípade plate-out efektom (t.j. zachytávaním častíc na povrchoch stien, nábytku a pod.). Na obr.5.2 sú schematicky zobrazené základné procesy, ktorých sa zúčastňujú produkty premeny radónu.

Neviazaná frakcia na rozdiel od viazanej je oveľa mobilnejšia. Z tohto dôvodu sa pri dýchaní efektívnejšie deponuje na povrchu dýchacích ciest, odkiaľ produkty premeny radónu môžu poškodzovať tkanivo dýchacích ciest a zvyšovať pravdepodobnosť vzniku zhubného nádoru. Neviazaná frakcia je oveľa významnejšia pri odhade radónového rizika ako viazaná.



Obr.5.2 Správanie sa produktov premeny radónu vo vnútorných priestoroch.

Pre potreby merania ako aj hodnotenia radiačného rizika sa definuje voľná frakcia koncentrácie latentnej energie f_p :

$$f_p = \frac{PAEC^u}{PAEC^u + PAEC^a} \quad (5.1)$$

kde $PAEC^u$ je koncentrácia latentnej energie pripadajúca na voľnú a $PAEC^a$ na aerosolovú frakciu, voľná frakcia jednotlivých produktov premeny radónu f_i :

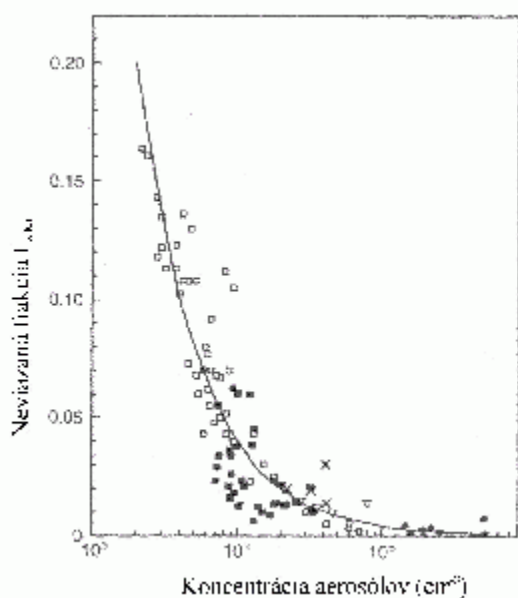
$$f_i = \frac{A_i^u}{A_i^u + A_i^a} \quad (5.2)$$

kde A_i^u, A_i^a sú koncentrácie aktivity voľnej resp. aerosólovej frakcie i -tého rozpadového produktu.

Analýzovaním výsledkov merania koncentrácie aerosólov v ovzduší za použitia rôznych aerosólových zdrojov bol v [R60] odvodený vzťah :

$$f_{p,Rn} = \frac{414}{Z[cm^{-3}]} \quad (5.3)$$

Na obr.5.3 sú pre ilustráciu porovnané výsledky meraní z rôznych miest. Väčšina priestorov, v ktorých vyvíja človek svoje aktivity, obsahuje vysoké koncentrácie aerosólov $Z > 4.10^4 cm^{-3}$ a preto bežná hodnota voľnej frakcie nepresiahne 0.1. Vo vnútornom ovzduší experimentálne určená voľná frakcia sa pohybuje



Obr.5.3 Neviazaná frakcia radónu ako funkcia koncentrácie aerosólov. (— fit podľa rovnice (5.3)).

v rozsahu 0.07-0.1, pričom silno závisí od prostredia (napríklad v prostredí s nižšou koncentráciou aerosólov bola nameraná hodnota 0.16, v silno zafajčenom prostredí hodnota voľnej frakcie klesne na 0.03) [R34]. V baniach $f_p=0.01$.

5.2.2. Fyzikálne procesy v dýchacích cestách

Častice (aerosóly, molekuly a pod.) sú pôsobením rôznych fyzikálnych mechanizmov vychytávané povrchom dýchacích ciest. Medzi najvýznamnejšie fyzikálne deje, ovplyvňujúce tento proces (tzv. depozíciu častíc) patrí gravitácia, difúzia a zotrvačnosť. Miera a rozsah ich vplyvu na výslednú pľúcnu dávku závisí od časticových a dýchacích charakteristík, ako aj geometrie respiračného traktu

Difúzia častíc je ovplyvnená zrážkami s molekulami plynu. Zrážky spôsobujú chaotický pohyb častíc, ktorý môže viesť k ich kontaktu a následnej depozícii na povrchu dýchacích ciest. Difúzia je významná pre častice s priemerom menším ako $1\ \mu\text{m}$. Väčšina alfa aktivity v pľúcach je viazaná na takéto malé častice a preto možno predpokladať, že difúzia je dominantným procesom pre produkty radónového rozpadu. Na rozdiel od gravitácie a zotrvačnosti nezávisí od hustoty častíc a od rýchlosti toku vzduchu, ale iba od ich tvaru. Pravdepodobnosť depozície rastie priamo úmerne

s výrazom $\sqrt{\frac{t}{D_t}}$ kde t je rezidenčný čas a D_t je termodynamický ekvivalent.

Gravitačné pole pôsobí na častice a ovplyvňuje ich pohyb. Pri rovnováhe gravitačných a odporových síl častice získajú konštantnú rýchlosť, menšiu ako $0.2\ \text{ms}^{-1}$. K depozícii dochádza pri kontakte s dýchacími cestami. Jej pravdepodobnosť rastie úmerne s výrazom $D_{ae}^2 t$, kde D_{ae} je tzv. aerodynamický priemer. Sedimentácia je dominantným depozičným mechanizmom pre častice väčšie ako $0.2\ \mu\text{m}$. Je typická pre alveoly a vyššie generácie.

Zotrvačnosť spôsobuje, že častice pohybujúce sa v pľúcach majú tendenciu uchovať svoj pôvodný smer pri zmene orientácie dýchacích ciest. Mierou zotrvačných vlastností podľa Newtonovho zákona je hybnosť. Častica s vysokou rýchlosťou a hmotnosťou vstupujúca do oblasti, v ktorej sa prudko zmení smer toku vzduchu (napr. ústa, „bifurkálna časť“ dýchacích ciest), pretne prúdnicu vzduchu a zachytáva sa na povrchu dýchacích ciest. Pravdepodobnosť depozície rastie s výrazom $D_{ae}^2 tv$, kde v je rýchlosť vzduchu danej generácie. Zotrvačnosť sa najviac prejavuje pre častice s aerodynamickým priemerom $2\ \mu\text{m}$. Z tohto hľadiska je pre radónové produkty takmer bezvýznamná.

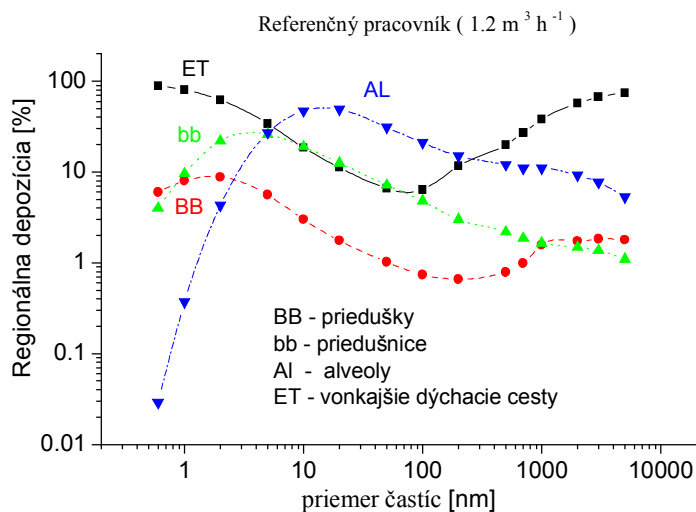
Vplyv ostatných síl ako napr. akustických a magnetických považujeme v dozimetrii pľúc za zanedbateľný a preto im nevenujeme pozornosť. Vplyv elektrických síl by sa mohol prejaviť pri vdychovaní vysoko nabitých častíc.

Význam zotrvačných a gravitačných efektov rastie s veľkosťou častíc, pričom vplyv difúzie klesá. Pre ilustráciu sú v tab.5.1 uvedené vzdialenosti, ktoré prejdú častice s danými veľkosťami vplyvom dvoch depozičných mechanizmov (difúzie a gravitácie).

Tab. 5.1 Prehľad vzdialeností, ktoré prejdú častice rôznych veľkostí vplyvom difúzie a gravitácie za 1s.

Veľkosť častice [μm]	Proces	
	Difúzia [μm]	Gravitácia [μm]
0.02	290	0.013
0.2	37	2.1
2	9	125

Pre výpočty dávok absorbovaných v dýchacom ústrojenstve je dôležité poznať nielen aktivitu jednotlivých produktov premeny v obytných priestoroch, ale aj celé spektrum rozdelenia aktivity podľa veľkosti častíc, nesúcich tieto rádionuklidy. Na obr.5.4 je znázornená regionálna depozícia častíc v pľúcach dospelého muža so strednou inhalačnou rýchlosťou $1.2\text{m}^3\text{h}^{-1}$. Z obrázku vyplýva, že najmenšie častice (okolo 1nm) sú efektívne vychytávané nosom resp. ústami (t.j. vonkajšími



Obr. 5.4 Regionálna depozícia častíc v pľúcach dospelého referenčného muža so strednou inhalačnou rýchlosťou $1.2\text{m}^3\text{h}^{-1}$ vzduchu.

dýchacími cestami) a preto ich schopnosť prenikať hlbšie do pľúc a prispievať k bronchiálnej (resp. bronchionálnej) dávke je značne znížená. Vplyvom chemických a fyzikálnych procesov v pobytových priestoroch môžu však tieto častice zväčšovať svoju veľkosť. Po dosiahnutí 3-5 nm dokážu efektívnejšie preniknúť nosom a ústami a tak prispieť k dávke v prieduškách. Častice nad 10 nm sú deponované hlboko v pľúcach (alveolárna oblasť). Tento región má veľkú plochu a preto plošná aktivita je nízka. Zväčšovaním častíc sa zhoršujú podmienky pre difúziu a znižuje sa ich depozičná schopnosť. Časticiam nad 500 nm zväčšuje pravdepodobnosť depozície zotrvačnosťou. Najväčšie častice ($> 2.5\text{ }\mu\text{m}$) sú intenzívne vychytávané predovšetkým ústami a nosom a preto neprispievajú k vzniku rakoviny pľúc.

5.2.3. Spektrá rozdelenia aktivity podľa veľkosti častíc

Pre výpočty dávok absorbovaných v dýchacom ústrojenstve ako aj pre ohodnotenie radiačného rizika je dôležité poznať nie len aktivitu jednotlivých produktov premeny, ale aj spektrum rozdelenia aktivity podľa veľkosti častíc.

Na meranie rozdelenia častíc nesúcich produkty premeny radónu sa využívajú sitá zložené z difúzných mriežok (tzv. difúzných bariér), ktoré sú uložené za sebou. Pri vhodne zvolených

rozmeroch difúznej bariéry sa zachytia z prečerpávaného vzduchu častice s vyšším difúznym koeficientom (voľná frakcia), kým častice aerosólovej frakcie cez ne prejdú a môžu byť zachytené filtrom umiestneným za bariérou. Meranie aktivity produktov premeny podľa veľkosti častíc pre neviazanú frakciu je veľmi obtiažne a určuje sa z difúzných koeficientov [R61].

Prvé merania sa uskutočnili v 70 rokoch a viacerí autori namerali v pobytových priestoroch bimodálnu distribúciu aktivity produktov premeny, ktorá bola viazaná na častice s priemerom 10 nm a 130 nm. Spektrá sa neustále spresňujú. Určovanie časticových spektier pre banské prostredie sa komplikovalo potrebnou rekonštrukciou podmienok, v ktorých baníci fŕali.

V našich výpočtoch sme zohľadňovali dva typy atmosféry (pobytovú a banskú). Pre pobytové priestory sme predpokladali multimodálne časticové spektrum viazanej frakcie s tromi módmami [R61]:

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

Neviazanú frakciu sme podľa odporúčani aerosólovej skupiny CEC reprezentovali log-normálnym rozdelením s $AMAD = 0.9nm$ a s disperziou $\sigma = 0.5$.

Tab. 5.2 Aerosolové parametre v pobytových priestoroch.

Popis parametrov	Mód			
	Neviazaný	Viazaný		
		„Nucleation“	„Accumulation“	„Coarse“
Frakcia	100	28	70	2
Veľkosť aerosolov (nm)	0.9	50	250	1500
Disperzia	0.5	2.0	2.0	1.5
Hygroskopický faktor	1.0	1.5	1.5	1.5
Neviazaná frakcia	$f_A(^{218}\text{Po})=0.35, f_B(^{214}\text{Pb})=0.035$			
$^{222}\text{Rn}/^{218}\text{Po}/^{214}\text{Pb}/^{214}\text{Bi} (^{214}\text{Po})$	1/0.91/0.6/0.4			

Atmosféra v baniach má iné fyzikálne parametre ako pobytové priestory. Podľa [R34] možno viazanú aj neviazanú frakciu nahradiť unimodálnym modelom s veľkosťou $AMAD = 0.250\mu m$ a s disperziou $\sigma = 1.3$ resp. $AMAD = 0.0011\mu m$, $\sigma = 1.5$. Počas práce v baniach sa síce objavujú aj ďalšie zdroje väčších aj menších aerosolov (bezprostredne pri výbuchoch dynamitu a pod.), ale ich životnosť v porovnaní s celkovým expozičným časom baníkov je zanedbateľná.

Väčšina dozimetrických modelov neuvažuje s tzv. procesom hygroskopizácie, napriek vysokej vlhkosti (90-99%) a teplote pľúc. Niektoré práce [R44] poukazujú na možnosť vzrastu častíc zachytením vodných pár až na dvojnásobok. To má samozrejme vplyv na depozičný mechanizmus a

výslednú dávku. V práci [R62] sa skúmal vplyv stupňa hygroskopizácie a veľkosti častíc na depozíciu. Zistilo sa, že nízka prietoková rýchlosť ($15 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$) výrazne nemení depozíciu častíc, ale vysoká rýchlosť ($60 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$) ju môže zväčšiť až na 2-3 násobok. Ak geometrický priemer, A , inhalovaných častíc je väčší ako $0.4 \mu\text{m}$ depozícia sa vplyvom vlhkého prostredia zvyšuje, ak $A < 0.3 \mu\text{m}$ depozícia sa znižuje. V našich výpočtoch sme predpokladali, že vplyvom hygroskopizácie priemer vdychovaných častíc vzrastie 1.5 krát. Prehľad parametrov rôznych typoch atmosféry použitých v tejto práci je zhrnutý v tab.5.2 a tab.5.3. .

Tab. 5.3 Aerosólové parametre v baniach

Popis parametrov	Mód	
	Viazaný	Neviazaný
Veľkosť aerosolů (nm)	250	1.1
Disperzia	1.3	1.5
Hygroskopický faktor	1.0	1.5
Neviazaná frakcia	$f_A(^{218}\text{Po})=0.04, f_B(^{214}\text{Pb})=0.004$	
$^{222}\text{Rn}/^{218}\text{Po}/^{214}\text{Pb}/^{214}\text{Bi}(^{214}\text{Po})$	1/0.61/0.29/0.21	

6. Výpočet dozimetrických charakteristík

6.1. Povrchová aktivita produktov premeny ^{222}Rn v dýchacích cestách

Dávka v jednotlivých častiach dýchacích ciest závisí predovšetkým od rozloženia a koncentrácie zdrojov alfa častíc (t.j. produktov premeny radónu), ktoré poškodzujú terčové bunky. Podľa modelu ICRP 66 sme pľúca nahradili 5 anatomickými regiónmi (obr.4.1) vybranými na základe rádiobiologických úvah [R20]. Vonkajšie dýchacie cesty (ET) sú rozdelené na ET_1 -prednú nosovú časť a ET_2 , 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. Lymfatické regióny LN_{ET} a LN_{TH} sú spojené s dýchacími cestami. Depozícia aerosolov v jednotlivých regiónoch závisí od mnohých podmienok (veľkosť, tvar a hustota inhalovaných častíc, anatomických, fyziologických parametrov a pod.). Depozičné koeficienty (pre veľkosti aerosolov ($0.0006\text{-}100 \mu\text{m}$)) v TH regione sa stanovujú teoretickým modelom časticovej depozície [R53, R54], v ET regione z empirického fitovania experimentálnych dát.

Model uvažuje 4 cesty čistenia:

- transport do tráviaceho traktu GI a lymfatických regiónov,
- absorpcia do krvi,
- vyfukovanie typické pre región ET_1

- redistribúcia produktov premeny smerom k trachei tzv. clearing-efekt.

Rýchlosti čistenia sú časovo závislé. Pre zjednodušenie výpočtov sa preto zaviedla kombinácia kompartmentov (rýchly a pomalý) s konštantnými transportnými rýchlosťami: BB₂, BB₁ a bb₁, bb₂. Vychytávanie častíc sa realizuje kompartmentami ET_{seq}, BB_{seq}, bb_{seq}. Povrchová aktivita v jednotlivých častiach pľúc je výsledkom depozície aerosólov, rozpadovej premeny, mucosového transportu a resorpcie do krvi.

Uvedené fyzikálne a biologické procesy, ktoré sa zúčastňujú na redistribúcii produktov premeny, sme popísali diferenciálnymi rovnicami 1. rádu a vytvorili sme nasledovný matematický model:

$$Al_1: \quad \frac{dq_{01}^i}{dt} = -(m_{1,4} + s_p + \lambda_i)q_{01}^i + I_{in}DE_{01} + \lambda_{i+1}q_{01}^{i-1} \quad (6.1)$$

$$Al_2: \quad \frac{dq_{02}^i}{dt} = -(m_{2,4} + s_p + \lambda_i)q_{02}^i + I_{in}DE_{02} + \lambda_{i+1}q_{02}^{i-1} \quad (6.2)$$

$$Al_3: \quad \frac{dq_{03}^i}{dt} = -(m_{3,4} + m_{3,10} + s_p + \lambda_i)q_{03}^i + I_{in}DE_{03} + \lambda_{i+1}q_{03}^{i-1} \quad (6.3)$$

bb₁:

$$\frac{dq_{04}^i}{dt} = -(m_{4,7} + s_p + \lambda_R)q_{04}^i + m_{1,4}q_{04}^i + m_{2,4}q_{02}^i + m_{3,4}q_{03}^i + I_{in}DE_{04} + \lambda_{i+1}q_{04}^{i-1} \quad (6.4)$$

$$bb_2: \quad \frac{dq_{05}^i}{dt} = -(m_{5,7} + s_p + \lambda_R)q_{05}^i + I_{in}DE_{05} + \lambda_{i+1}q_{05}^{i-1} \quad (6.5)$$

$$bb_{seq}: \quad \frac{dq_{06}^i}{dt} = -(m_{6,10} + s_p + \lambda_R)q_{06}^i + I_{in}DE_{06} + \lambda_{i+1}q_{06}^{i-1} \quad (6.6)$$

$$BB_1: \quad \frac{dq_{07}^i}{dt} = -(m_{7,11} + s_p + \lambda_R)q_{07}^i + m_{4,7}q_{04}^i + m_{5,7}q_{05}^i + I_{in}DE_{07} + \lambda_{i+1}q_{07}^{i-1} \quad (6.7)$$

$$BB_2: \quad \frac{dq_{08}^i}{dt} = -(m_{8,11} + s_p + \lambda_R)q_{08}^i + I_{in}DE_{08} + \lambda_{i+1}q_{08}^{i-1} \quad (6.8)$$

$$BB_{seq}: \quad \frac{dq_{09}^i}{dt} = -(m_{9,10} + s_p + \lambda_R)q_{09}^i + I_{in}DE_{09} + \lambda_{i+1}q_{09}^{i-1} \quad (6.9)$$

kde $m_{i,j}$ reprezentuje rýchlostné konštanty z kompartmentu „i“ do kompartmentu „j“, q_k^i aktivity inhalovaných rádionuklidov l v kompartmente k , I vdychovanú koncentráciu radónu, λ -rozpadová konštantna.

Uvažovali sme o dvoch zdrojoch alfa častíc v bronchiálnom (bronchionálnom) regióne:

- mucosová oblasť na povrchu epitelu, ktorá leží na riasinkách. Hrúbka tejto vrstvy nepresahuje 5 μ m (2 μ m), pričom sme predpokladali, že rádionuklidy sú v nej homogénne rozmiestnené. V kompartmentovom modeli je označená BB a reprezentuje rýchlu fázu clearing-u.

- “Sol layer”, v ktorej sú ponorené riasinky. Hrúbka vrstvy je $6\ \mu\text{m}$ ($4\ \mu\text{m}$). Predpokladalo sa, že rádionuklidy sú v nej homogénne roz distribuované. Tento zdroj alfa častíc je v modele označovaný BB a reprezentuje pomalú fázu clearingu.

Sústavu diferenciálnych rovníc sme riešili metódou Runge-Kutta.

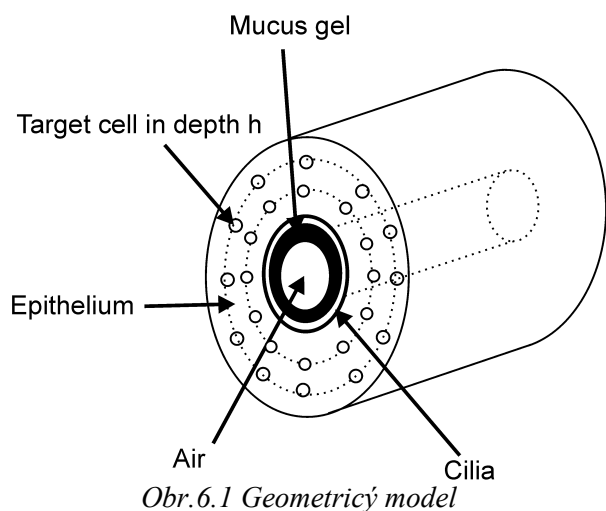
Absorpcia do krvi nastávala vo všetkých regiónoch okrem ET_1 a je rozdelená na dve fázy:

- naviazanie častíc na materiál, ktorý môže byť absorbovaný do krvi;
- vychytávanie rozpustených materiálov s časticami alebo materiálov deponovaných v rozpustenej forme.

Tieto štádia sú časovo závislé, čo sa aproximuje rozdelením materiálov do dvoch frakcií s rôznymi rozpúšťacími rýchlosťami. Pri výpočtoch sme nezohľadňovali, že častice prechádzajú pred samotnou absorpciou do krvi cez prechodový stav, ani ich schopnosť viazať sa na rôzne materiály, ktoré sa nachádzajú v respiračnom trakte. Z uvedených dôvodov sme rýchlosť absorpcie do krvi charakterizovali iba jedinou konštantou $\lambda_b = 6.9 \times 10^{-2} h^{-1}$, doporučenou [R63].

6.2. Dávka

6.2.1. Geometrický model



Na určenie dozimetrických charakteristík (koeficientu kvality Q , dávky absorbovanej jadrami terčových buniek a pod.) sme vytvorili geometrický model, znázornený na obr.6.1. Priedušky a priedušnice sme nahradili valcovými trúbkami, ktorých vnútorný povrch bol pokrytý vrstvou mucosu a riasiniek. Jadrá terčových buniek sme aproximovali sférami s priemerom $5\ \mu\text{m}$. Rozmiestnili sme ich do pľúcneho tkaniva, pričom sme zvažili dva typy ich distribúcie:

- homogénnu podľa ICRP 66 [R20]

(bazálne bunky sú rovnomerne rozmiestnené v hĺbke $35\text{--}50\ \mu\text{m}$, sekretorické bunky v hĺbke $10\text{--}40\ \mu\text{m}$);

- heterogénnu podľa Mercera [R35] (sekretorické bunky sú rozmiestnené takmer homogénne v hĺbke $20\text{--}50\ \mu\text{m}$, pričom bazálne bunky dosahujú výrazné maximum medzi 40 a $50\ \mu\text{m}$.)

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 (tab.6.1). Distribúcia týchto rádionuklidov vo vrstve hlienu bola homogénna alebo exponenciálna (lepšie simuluje difúzne

procesy vo vnútri pľúc). Interakciu alfa častíc s bunkami pľúcneho tkaniva sme simulovali metódou Monte Carlo.

Náhodne sme vybrali počiatočnú polohu alfa častice; a generátorom náhodných čísiel sme určili smer jej dráhy. Predpokladali sme, že alfa častica sa pohybuje po priamke, a jej energetické straty v tkanive a vo vzduchu sú určené Betheho- Blochovou formulou [R64, R65]:

$$\frac{dE}{dx} = \frac{1,37}{E_\alpha} \ln(6,52 E_\alpha) \quad [MeV/cm] \text{ pre vzduch} \quad (6.10)$$

$$\frac{dE}{dx} = \frac{1263}{E_\alpha} \ln(7,99 E_\alpha) \quad [MeV/cm] \text{ pre tkanivo a hlien} \quad (6.11)$$

kde E_α je energia alfa častice v MeV.

Pri nasimulovaní trajektórie sme zisťovali polohy zasiahnutých jadier v jednotlivých hĺbkach bronchiálneho tkaniva a zaznamenávali príspevky alfa častíc k celkovým mikrodozimetrickým spektrám. Ak bol počet častíc menší ako zvolený počet – vygenerovala sa nová častica a cyklus sa zopakoval, v opačnom prípade sa vyhodnotili a zapísali získané informácie o sledovaných mikrodozimetrických spektrách.

Pľúcna dávka závisí predovšetkým od povrchovej aktivity, ktorá je ovplyvnená fyzikálnymi, biologickými ako aj výkonnostnými faktormi. Matematickým modelom popísaným v kapitole 6.1 sme vypočítali pre referenčnú atmosféru v baniach a v pobytočných priestoroch povrchové aktivity. Brali sme do úvahy rôzne typy ľudskej činnosti ako napríklad oddych, spánok, práca, a dosiahnuté výsledky sme zhrnuli do tab.6.1. Povrchové aktivity predstavovali vstupné dáta pre výpočet dávok.

Geometrickým modelom sme určovali dávku v jednotlivých hĺbkach pľúcneho tkaniva. Simulovali sme rôzne scenáre dýchania a rôzne vlastnosti ovzdušia, ktoré osoby vdychovali. Predpokladali sme, že dospelý človek strávi v pobytočných priestoroch asi 7000 hodín ročne, z toho 55% času prespí ($V=0.45 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$), 30% času pracuje ($V=1,5 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$) a 15% času oddychuje ($V=0.54 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$) [R11]. Hodnoty v zátvorkách vyjadrujú prietokové rýchlosti vzduchu v pľúcach.

Prietoková rýchlosť pre baníkov nie je jednoznačne určená a v jednotlivých literárnych zdrojoch sa značne líši. Napr. [R20] považuje baníka za ťažko pracujúceho a prietokovú rýchlosť odhaduje na $V=1.7 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$. S rovnakou hodnotou sa stretneme aj v [R34]. Tieto údaje sú však nekonzistentné s odhadmi prietokových rýchlostí zistených z analýzy srdcovej činnosti baníkov, podľa ktorých sa doporučuje $V=1.3 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$. Podobnú hodnotu navrhuje aj ICRP [R66] ($V=1.2 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$), a preto sme ju použili v našich výpočtoch.

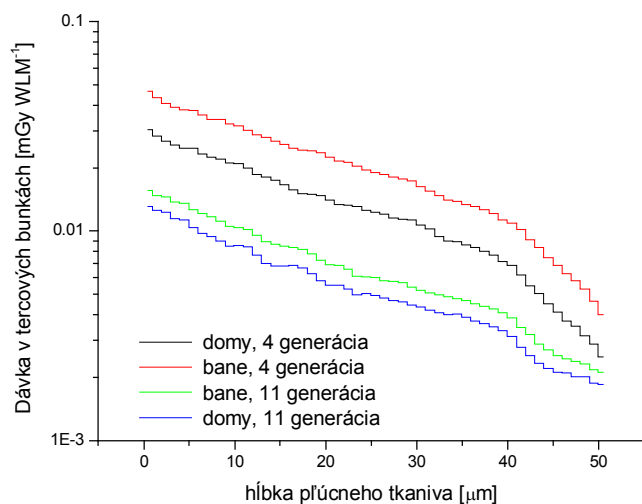
Tab.6.1a Povrchové aktivity produktov premeny radónu v jednotlivých kompartmentoch priedušie (pri kontinuálnom inhalovaní radónu s koncentráciou 1 Bq m^{-3} počas jedného roku).

Miesto	Parametre	zdroj	produktivita alfa častíc (α $\mu\text{m}^{-2} \text{ rok}^{-1}$)
--------	-----------	-------	---

		alfa častíc	BB ₁	BB ₂	BB _{seq}
Domy	<i>referenční pracovníci</i> V=1,2 m ³ h ⁻¹ , nos	²¹⁸ Po	1.39E-06	1.43E-06	2.14E-08
		²¹⁴ Po	8.22E-06	1.08E-05	8.54E-07
	<i>spiaci subjekt</i> V=0.45 m ³ h ⁻¹ , nos	²¹⁸ Po	6.24E-07	6.43E-07	9.00E-09
		²¹⁴ Po	3.84E-06	5.11E-06	7.14E-08
	<i>oddychujúci subjekt</i> V=0.54 m ³ h ⁻¹ , nos	²¹⁸ Po	7.38E-07	7.62E-07	1.07E-08
		²¹⁴ Po	4.46E-06	5.92E-06	8.30E-08
Bane	<i>ťažko pracujúci subjekt</i> V=1,7 m ³ h ⁻¹ , nos	²¹⁸ Po	1.38E-06	1.42E-06	1.99E-08
		²¹⁴ Po	9.68E-06	1.23E-05	1.72E-07
	<i>ťažko pracujúci subjekt</i> V=1,7 m ³ h ⁻¹ , ústa	²¹⁸ Po	2.13E-06	2.21E-06	3.09E-08
		²¹⁴ Po	1.41E-05	1.92E-05	2.70E-07

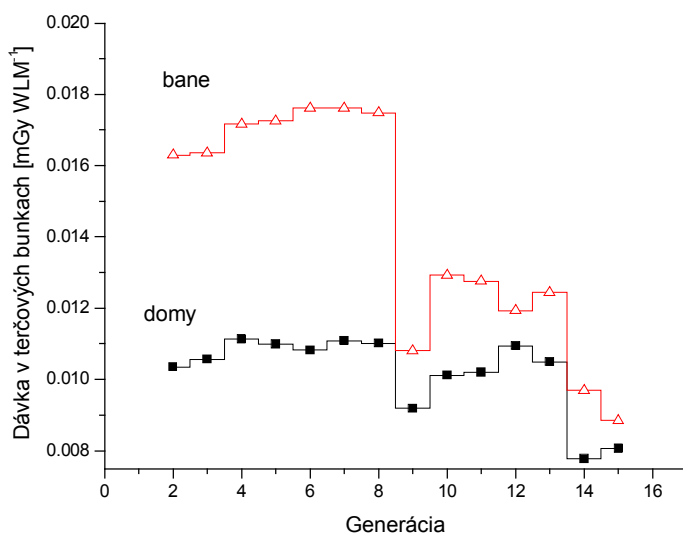
Tab.6.1b Povrchové aktivity produktov premeny radónu v jednotlivých kompartmentoch priedušnic (pri kontinuálnom inhalovaní radónu s koncentráciou 1 Bq m⁻³ počas jedného roku).

Place	Parametre	zdroj alfa častíc	produktivita alfa častíc (alphas/μm ² rok ⁻¹)		
			bb ₁	bb ₂	bb _{seq}
Domy	<i>referenční pracovníci</i> V=1,2 m ³ h ⁻¹ , nos	²¹⁸ Po	3.32E-07	3.38E-07	4.73E-09
		²¹⁴ Po	3.35E-06	3.65E-06	5.11E-08
	<i>spiaci subjekt</i> V=0.45 m ³ h ⁻¹	²¹⁸ Po	1.28E-07	1.30E-07	1.82E-09
		²¹⁴ Po	1.55E-06	1.69E-06	2.36E-08
	<i>oddychujúci subjekt</i> V=0.54 m ³ h ⁻¹ , nos	²¹⁸ Po	1.51E-07	1.54E-07	2.16E-09
		²¹⁴ Po	1.79E-06	1.95E-06	2.73E-08
Bane	<i>ťažko pracujúci subjekt</i> V=1,7 m ³ h ⁻¹ , ústa	²¹⁸ Po	5.05E-07	5.15E-07	5.41E-09
		²¹⁴ Po	4.44E-06	4.84E-06	4.87E-08
	<i>ťažko pracujúci subjekt</i> V=1,7 m ³ h ⁻¹ , nos	²¹⁸ Po	3.62E-07	3.69E-07	5.16E-09
		²¹⁴ Po	2.86E-06	3.09E-06	4.38E-08



Obr. 6.2 Hĺbkový profil dávky v 4. a 11. generácii.

v banských a pobytových priestoroch sú ovplyvnené zastúpením viazanej či neviazanej frakcie. Častice menšie ako 1 nm a väčšie ako 1000nm sú deponované s vyššou účinnosťou v prieduškách v porovnaní s priedušnicami (obr.5.4). Jednotlivé generácie sa líšili geometriou a plošnou aktivitou, terčové bunky v prieduškách sa nachádzali v hĺbke 10-50 μm , v priedušniciach v hĺbke 4-12 μm



Obr.6.3 Priebek dávky v jednotlivých generáciach pre pobytové a banské prostredie.

v pobytových priestoroch 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 [R20] 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.

Použitím geometrického modelu sme vypočítali hĺbkové profily dávky v jednotlivých pľúcnych generáciach. Hĺbková distribúcia dávky mala klesajúci, takmer exponenciálny tvar. Výsledky pre 4. (mucusová vrstva 11 μm) a 11. generáciu (mucusová vrstva 6 μm), sú zobrazené na obr. 6.2. Mucusová vrstva slúžila ako radiačná ochrana a znižovala absorbovanú dávku.

Absorbované dávky

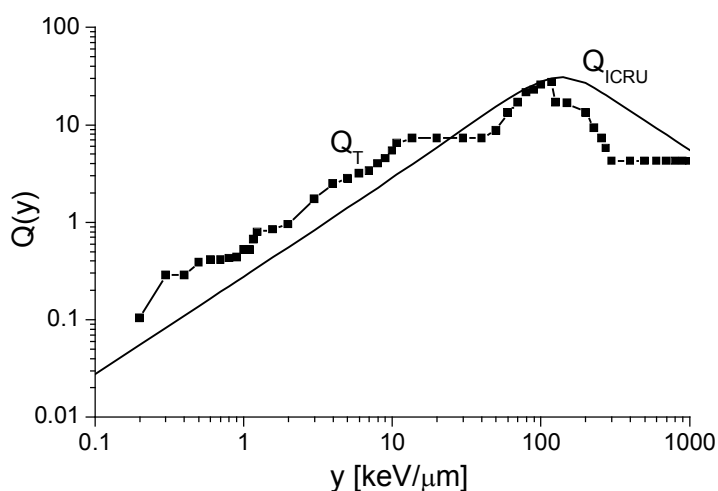
[R35]. Z údajov o rozdelení veľkosti častíc nesúcich rádionuklidy (Tab. 5.2) možno očakávať, že častice sa vychytajú s väčšou pravdepodobnosťou v dolných dýchacích cestách ako v horných. Vnútna plocha priedušiek ($S=2,9 \cdot 10^{-2} \text{ m}^2$) je však o rád menšia ako plocha priedušnic ($S=2,4 \cdot 10^{-1} \text{ m}^2$), čo má za následok menšiu povrchovú aktivitu ako aj dávku v priedušniciach. Podľa našich výsledkov (obr.6.3) sú terčové bunky pľúcneho tkaniva

6.3. Faktor kvality Q

Hlavným cieľom radiačného výskumu je odhad biologických účinkov ionizujúceho žiarenia. Na ich charakterizovanie sa zavádza faktor kvality Q [R68, R69, R70], ktorý je definovaný ako funkcia lineárneho prenosu energie L a pre heterogénne radiačné pole má tvar:

$$Q = \frac{1}{D} \int Q(L)D(L)dL \quad (6.12)$$

$Q(L)$ v tejto rovnici je empiricky určený váhovací faktor a výraz $\frac{D(L)dL}{D}$ predstavuje frakciu dávky prislúchajúcu lineárnemu prenosu energie z intervalu $\langle L, L+dL \rangle$.



Obr.6.4 Priebeh váhovacieho faktora $Q(y)$

Lineárny prenos energie LET, určuje energiu deponovanú v citlivom objeme na jednotku dĺžky, čo však slabo koreluje s energiou odovzdanou v tomto objeme, t.j. nie je veľmi vhodný na charakterizovanie biologického účinku. Pre tento a mnohé ďalšie dôvody bolo v ICRP 40 navrhnuté nahradiť v definícii (6.12) veličinu LET mikrodozimetrickou mernou energiou z , resp. jej ekvivalentom - lineárnou energiou y .

$$Q = \frac{1}{y_F} \int Q(y)d(y)dy \quad (6.13)$$

kde $y_F = \int d(y)dy$ a $d(y)$ je mikroskopické spektrum lineárnej energie alfa častíc produktov premeny ^{222}Rn . Táto veličina závisí od tvaru terčových jadier v bronchiálnom epitele, aktivity ^{214}Po a ^{218}Po a ich vzájomnej polohy. Tvar váhovacej funkcie $Q(y)$ je doporučený ICRP 40, ale v oblasti ^{222}Rn a jeho produktov premeny ($\approx 150\text{keV}$) je táto funkcia neznáma. Brenner a kol. [R17, R71] v roku 1995 analyzovali onkologické transformácie buniek C3H10T1/2a odvodili priebeh faktora kvality $Q(y)$ [R72]. Van de Graaffovým urýchľovačom pripravili častice s požadovanou hodnotou LET (v širokom intervale $4\text{-}600\text{keV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$). Pri analýze výsledkov použili Zaidеровu techniku [R70] v spojení s teóriou duálnej akcie. Priebeh $Q(y)$ porovnaný s hodnotami Q z ICRU 40 je znázornený na obr.6.4. Obidve

závislosti vykazujú podobné trendy tzn. monotónny nárast do $y=120 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ a následnú saturáciu. Signifikantné rozdiely sa objavujú pri vyšších hodnotách lineárnej energie, čo práve zodpovedá radónovej oblasti.

Geometrickým modelom popísaným v kapitole sme určili spektrá $d(y)$, ktorými sme podľa vzťahu (6.12) vypočítali faktor kvality. Pre porovnanie sme uvažovali s oboma typmi odozvočných funkcií $Q(y)$. Pri heterogénnej distribúcii terčových buniek sme podintegrálnu funkciu Q a y_F váhovali pravdepodobnosťou ich výskytu.

Hrúbka mucusovej vrstvy, v ktorej sa nachádzajú zdroje alfa častíc, je podľa ICRP 66 pre bežnú populáciu $5\mu\text{m}$. U fajčiarov je dôsledkom dráždenia dýchacích ciest podstatne väčšia a dosahuje až $15\text{--}35\mu\text{m}$. Kirichenkove merania rozloženia produktov premeny ^{222}Rn v pľúcach potkanov a psov naznačujú, že koncentrácia ^{214}Po a ^{218}Po exponenciálne klesá s hrúbkou mucusu, pričom hĺbka, na ktorej klesne koncentrácia produktov premeny na polovicu, dosahuje hodnotu $h_{1/2}=6\mu\text{m}$.

Tab.6.2a Faktor kvality Q v 4. generácii pľúc pre homogénnu distribúciu terčových buniek.

HOMO	Mucus	Sekretorické bunky		Bazálne bunky		Terčové bunky	
		C3H10T1/2	ICRP	C3H10T1/2	ICRP	C3H10T1/2	ICRP
EXP	11 μm	16.72	26.41	12.02	24.08	16.23	26.18
	20 μm	15.33	26.06	11.29	25.90	15.10	25.89
	30 μm	13.93	25.50	9.84	22.94	13.93	25.43
LIN	11 μm	16.73	26.35	12.66	25.16	16.23	26.17
	20 μm	15.94	26.07	12.62	25.23	15.66	25.94
	30 μm	15.94	26.04	12.35	24.99	15.62	25.89

Tab.6.2b Faktor kvality Q v 4. generácii pľúc pre heterogénnu distribúciu terčových buniek.

HETERO	Mucus	Sekretorické bunky		Bazálne bunky		Terčové bunky	
		C3H10T1/2	ICRP	C3H10T1/2	ICRP	C3H10T1/2	ICRP
EXP	11 μm	14.21	25.14	12.39	26.37	13.71	25.38
	20 μm	12.75	24.39	10.96	24.05	12.65	24.77
	30 μm	11.32	23.62	9.99	25.22	11.74	24.23
LIN	11 μm	14.48	25.40	12.66	25.16	16.33	26.17
	20 μm	14.38	25.29	13.08	25.94	13.75	25.33
	30 μm	14.21	25.20	12.35	24.99	15.62	25.89

Metódou Monte Carlo sme počítali koeficient kvality Q , pre rôzne geometrie dýchacích ciest (fajčiarska, nefajčiarska), rôzne terčové bunky (sekretorické, bazálne), rôzne distribúcie produktov premeny v mucusovej vrstve (exponenciálnu, homogénnu). Hodnoty sa v jednotlivých generáciách

významne nemenili a preto ich uvádzame pre 4. (horné dýchacie cesty) a 10. generáciu (dolné dýchacie cesty). Získané výsledky sú zhrnuté v tab. 6.2.

Tab.6.3 Faktor kvality Q v 10. generácii pľúc.

TYP	Mucus	Sekretorické bunky	
		C3H10T1/2	ICRP
EXP	6 μm	19.21	25.51
	12 μm	18.97	25,96
	18 μm	18.65	26.30
LIN	6 μm	19.26	25.50
	12 μm	18.80	25.79
	18 μm	18.59	26.06

Hĺbková závislosť koeficientu faktora kvality Q pre dcérske produkty premeny radónu. s rôznymi hrúbkami mucusovej vrstvy je znázornená a porovnaná s ICRP na obr.6.5.

Z predchádzajúcich analýz vyplývajú nasledovné závery :

- Bežne používané hodnoty koeficientov kvality Q pre alfa častice dcérskych produktov radónu (ICRU 40: $Q = 25$) sú naddimenzované a podľa našich výpočtov v bronchiálnom regióne nepresiahnu $Q < 17$, a v bronchionálnom hranicu $Q = 20$. Hodnota Q závisí od typu buniek, ich priestorovej distribúcie ako aj regiónu dýchacích ciest. Pre bronchiálnu oblasť:
 - pre exponenciálnu distribúciu produktov premeny radónu v mucuse a homogénnu distribúciu terčových buniek v pľúcnom epitele hodnota faktora kvality je z intervalu $Q_{\text{exp,homo}} \approx 13-17$;
 - pre exponenciálnu distribúciu produktov premeny radónu v mucuse a heterogénnu distribúciu terčových buniek v pľúcnom epitele hodnota faktora kvality je z intervalu $Q_{\text{exp,hetero}} \approx 11-13$;
 - pre lineárnu distribúciu produktov premeny radónu v mucuse a homogénnu distribúciu terčových buniek v pľúcnom epitele hodnota faktora kvality je z intervalu $Q_{\text{lin,homo}} \approx 15-16$.
 - pre lineárnu distribúciu produktov premeny radónu v mucuse a heterogénnu distribúciu terčových buniek v pľúcnom epitele hodnota faktora kvality je z intervalu $Q_{\text{lin,hete}} \approx 13-16$
 - V bronchionálnej oblasti $Q \approx 18-19$.
- Alfa častice majú v bronchionálnej oblasti väčší radiačný účinok ako v bronchiálnej.
- Pri homogénnej distribúcii terčových buniek dochádza k ich väčšiemu radiačnému poškodeniu ako pri heterogénnom rozmiestnení.

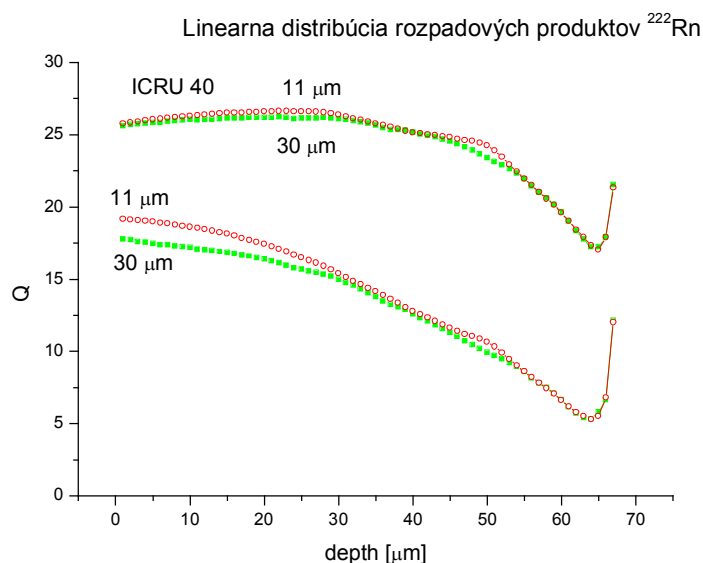
- Dôsledkom rôznej hrúbky mucusovej vrstvy fajčiarov a nefajčiarov treba pri výpočte dávkového ekvivalentu zohľadniť rôzne hodnoty faktora kvality Q . Pomer tejto veličiny pre fajčiarskou a nefajčiarskou geometriou je pri exponenciálnej distribúcie terčových buniek:

$$K_{\text{exp}} = \frac{Q_{\text{nefajčefa}}}{Q_{\text{fajčajač}}} \approx 1.17 \quad (6.14)$$

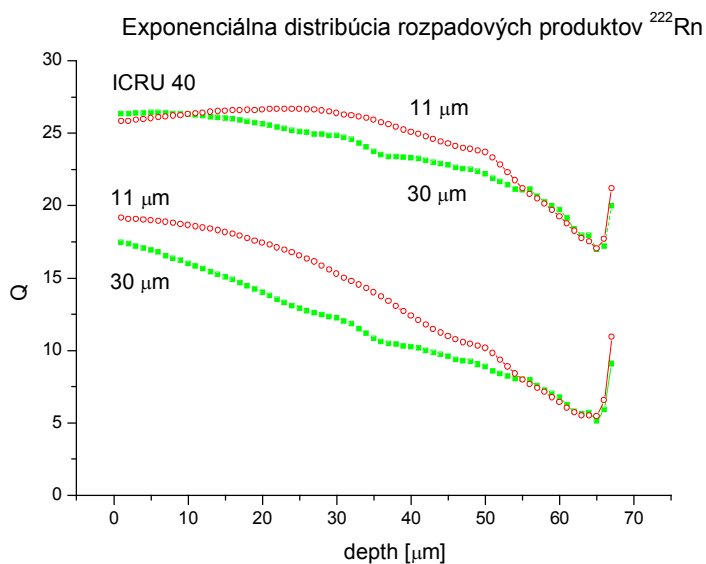
a pri lineárnej distribúcii terčových buniek:

$$K_{\text{lin}} = \frac{Q_{\text{nefajčefa}}}{Q_{\text{fajčajač}}} \approx 1.04 \quad (6.15)$$

Príčinou je zmenšenie strednej vzdialenosti alfa častíc od terčových jadier nefajčiarov, čo má za následok zníženie hodnoty LET a zvýšenie biologického účinku.



Obr. 6.5a Priebeh faktoru kvality pre lineárnu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn



Obr. 6.5b Priebeh faktoru kvality pre exponenciálnu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn

6.3. Ekvivalentná dávka

Rôzna radiosenzitivita jednotlivých regiónov dýchacieho traktu je zohľadňovaná v ICRP 66 multiplikatívnym faktorom A [R20]. Ekvivalentná dávka pre extratorickú a torickú časť pľúc sa počíta ako váhovaná suma ekvivalentných dávok jednotlivých regiónov:

$$H_{ET} = H_{ET_1} A_{ET_1} + H_{ET_2} A_{ET_2} + H_{LN_{ET}} A_{LN_{ET}} \quad (6.16)$$

$$H_{TH} = H_{BB} A_{BB} + H_{bb} A_{bb} + H_{AI} A_{AI} + H_{LN_{TH}} A_{LN_{TH}} \quad (6.17)$$

Hoci faktory A pre regióny BB, bb, AI, sú rovnaké, vzhľadom na podstatne menšiu hmotnosť AI v porovnaní s BB a bb, je senzitivita na jednotku hmotnosti väčšia pre regióny BB a bb. Pri výpočte efektívnej dávky sa ekvivalentná dávka H_{TH} násobí váhovacím faktorom $w_T=0.12$, ktorý je podľa ICRP doporučený pre pľúca, a oblasť ET sa chápe ako zvyškové tkanivo s váhovacím faktorom $w_T=0.025$. Ekvivalentná dávka pre lymfatickú oblasť sa zanedbáva, pretože všetky produkty premeny radónu sa premenia pred jej dosiahnutím.

Pre jednotlivé distribúcie a pracovné aktivity sme nasimulovali interakcie alfa častíc s pľúcnym tkanivom v prieduškách aj priedušniciach a vypočítali dávky na jednotku expozície. Výsledky pre bane a pobytové priestory sú uvedené v tab.6.4.

Tab. 6.4a Dávkové konverzné faktory (v prieduškách) pre bane a pobytové priestory v závislosti od distribúcie produktov premeny radónu v hliene a rôzne aktivity subjektov.

B B	Parametre	M u c u s	Konverzné faktory [mGy/WLM]							
			Lineárna distribúcia produktov premeny ²²² Rn				Exponenciálna distribúcia produktov premeny ²²² Rn			
			Pľúca	Terč	Sek.	Baz.	Pľúca	Terč	Sek.	Baz.
B A N E	Ťažká práca V=1.7m ³ h ⁻¹ dýchanie nosom	11μm	24.86	19.84	24.05	10.27	24.79	20.05	24.24	10.61
		20μm	17.24	13.18	16.21	5.99	16.65	12.91	16.14	5.02
		30μm	12.13	9.09	11.10	4.19	10.48	7.45	9.62	1.86
	Ťažká práca V=1.7m ³ h ⁻¹ dýchanie ústami	11μm	38.23	30.56	37.55	16.11	37.94	30.72	37.47	16.17
		20μm	25.99	19.16	24.55	9.22	25.03	19.39	24.21	7.55
		30μm	18.05	13.49	16.91	6.34	15.65	11.09	14.39	2.91
D O M Y	Ref. Práca V=1.2m ³ h ⁻¹ dýchanie nosom	11μm	19.76	15.72	19.06	7.99	19.71	15.87	19.18	8.35
		20μm	13.54	10.39	12.70	4.59	13.10	10.12	12.69	3.97
		30μm	9.44	7.02	8.56	3.19	8.27	5.83	7.53	1.44
	Spánok V=0.45m ³ h ⁻¹ dýchanie nosom	11μm	9.07	7.19	8.75	3.60	9.09	7.35	8.86	3.97
		20μm	6.17	4.69	5.76	2.03	6.04	4.68	5.84	1.90
		30μm	4.31	3.16	3.89	1.39	3.79	2.72	3.51	0.69
	Oddych V=0.54m ³ h ⁻¹ dýchanie nosom	11μm	11.16	8.45	10.27	4.25	10.69	8.67	10.47	4.73
		20μm	7.52	5.54	6.81	2.37	7.12	5.57	6.95	2.26
		30μm	5.06	3.71	4.56	1.61	4.49	3.24	4.18	0.82

Pľúca <0,50>μm; Terč <10,50>μm, Sekretorické bunky <10,40>μm; bazálne bunky <35,50>μm

Tab. 6.5a Dávkové konverzné faktory (v prieduškách) pre bane a pobytové priestory v závislosti od distribúcie produktov premeny radónu a fajčiarskych návykov.

BB	Status	Konverzné faktory [mGy/WLM]							
		Lineárna distribúcia produktov premeny ^{222}Rn				Exponenciálna distribúcia produktov premeny ^{222}Rn			
		Pľúca	Terč	Sekret	Bazal	Pľúca	Terč	Sekret	Bazal
BANE	nefajčiari	20.89	16.67	20.21	8.63	20.83	16.85	20.37	8.91
	fajčiari	10.19	7.64	9.33	3.52	8.8	6.26	8.08	1.56
	baníci	12.33	9.45	11.51	4.54	11.21	8.38	10.54	3.03
DOMY	nefajčiari	13.3	10.5	12.76	5.3	13.23	10.68	12.89	5.7
	fajčiari	6.3	4.65	5.7	2.08	5.54	3.94	5.09	0.99
	populácia	10.36	8.04	9.79	3.95	10.00	7.85	9.61	3.72

Tab. 6.4b Dávkové konverzné faktory (v priedušniciach) pre bane a pobytové priestory v závislosti od distribúcie produktov premeny radónu v hliene a rôzne aktivity subjektov

bb	Parametre	Mucus	Lin. distribúcia sek. buniek	Exp. distribúcia sek. buniek
			Dávka [mGy/WLM]	Dávka [mGy/WLM]
B A N E	Ťažká práca $V=1.7\text{m}^3\text{h}^{-1}$ dýchanie nosom	6 μm	12.91	13.71
		20 μm	10.05	10.71
		18 μm	8.51	8.64
	Ťažká práca $V=1.7\text{m}^3\text{h}^{-1}$ dýchanie ústami	6 μm	20.39	21.2
		20 μm	16.50	16.8
		18 μm	13.91	13.89
	Ref. práca $V=1.2\text{m}^3\text{h}^{-1}$ dýchanie nosom	6 μm	13.51	14.28
		20 μm	10.62	11.11
		18 μm	8.93	9.05
D O M Y	Oddych $V=0.54\text{m}^3\text{h}^{-1}$ dýchanie nosom	6 μm	6.50	6.97
		20 μm	5.04	5.67
		18 μm	4.33	4.51
	Spánok $V=0.45\text{m}^3\text{h}^{-1}$ dýchanie nosom	6 μm	5.56	4.54
		20 μm	4.24	3.71
		18 μm	3.63	2.75

Tab. 6.5b Dávkové konverzné faktory (v priedušniciach) pre bane a pobytové priestory v závislosti od distribúcie produktov premeny radónu a fajčiarskych návykov.

bb	Status	Lineárna distribúcia produktov premeny ^{222}Rn		Exponenciálna distribúcia produktov premeny ^{222}Rn	
		Dávka [mGy/WLM]		Dávka [mGy/WLM]	
		Sekret.	Bazal	Sekret.	Bazal
Bane	nefajčiari	10.85	-	11.52	-
	fajčiari	7.15		7.26	
	baníci	7.89		8.11	
Domy	nefajčiari	8.95	-	8.34	-
	fajčiari	5.93		5.23	
	populácia	7.69		7.03	

Konverzné faktory vypočítané pre baníkov (20% nefajčiarov, 80% fajčiarov) a bežnú populáciu (58% nefajčiarov, 42% fajčiarov) sú zhrnuté v tab.6.5. Fajčiarov od nefajčiarov sme rozlišovali hrúbkou mucosovej vrstvy.

Konverzné koeficienty pre pobytové priestory možno porovnať s prácami Birchala [R61] ako aj Nikezica [R61], ktorý pre bazálne bunky v prieduškách publikovali hodnotu 5.4 mGy.WLM^{-1} a sekretorické bunky $12.4 \text{ mGy.WLM}^{-1}$. Geometriu, ktorú použili zodpovedala homogénemu rozmiestneniu produktov premeny radónu v mucuse nefajčiara. Pre sekretorické bunky v bronchionálnej oblasti predikovali konverzný faktor $9.2\text{-}10.54 \text{ mGy.WLM}^{-1}$. Tieto údaje sú v zhode s našimi.

Podľa BEIR VI rôzne expozičné podmienky v baniach a pobytových priestoroch sú z hľadiska depozície energie alfa častíc produktov premeny radónu ekvivalentné a preto faktor $K \approx 1$. Podobný výsledok bol dosiahnutý aj v posledných prácach Jamesa [R16], kde $K \in (0.9, 1.2)$, v závislosti od stupňa hygroskopizácie vdychovaných častíc a prítomnosti cigaretového dymu v domácom prostredí. V starších prácach faktor K [R34] bol doporučovaný s nižšími hodnotami 0.6-0.8, i keď špeciálny prípad s koeficientom $K = 1$ sa za určitých okolností pripúšťal. Z našich výpočtov vyplýva

- BB oblasť, exponenciálna distribúcia produktov premeny ^{222}Rn , $K = 0.94$;
- BB oblasť, lineárna distribúcia produktov premeny ^{222}Rn , $K = 0.85$;
- bb oblasť, exponenciálna distribúcia produktov premeny ^{222}Rn , $K = 0.87$;
- bb oblasť, lineárna distribúcia produktov premeny ^{222}Rn , $K = 0.97$;

Výsledky závisia od fajčiarskych návykov ako aj spôsobu dýchania.

Priemernej radónovej koncentrácii 40 Bq.m^{-3} v pobytových priestoroch s faktorom rovnováhy $f = 0.4$ zodpovedá ročná kumulatívna expozícia $w = 0.18 \text{ WLM}$. Ak produkty premeny radónu sú vo vrstve hlienu distribuované exponenciálne a terčové bunky v pľúcnom epiteli heterogénne, potom fajčiar obdrží za 1 rok efektívnu dávku :

$$E_{\text{Fajčari}} = (3.9 * 11.7 + 5.23 * 19) * 0.333 * 0.12 * 0.18 = 1.0 \text{ mSv.rok}^{-1} \quad (6.18)$$

a nefajčiari

$$E_{\text{Nefajčeri}} = (10.68 * 13.7 + 8.34 * 19) * 0.333 * 0.12 * 0.18 = 2.2 \text{ mSv.rok}^{-1} \quad (6.19)$$

Pre odhad ročnej efektívnej dávky obyvateľa vyplýva:

$$E_{\text{Populácia}} = 0.58 * E_{\text{Nefajčeri}} + 0.42 * E_{\text{Fajčari}} = 1.7 \text{ mSv.rok}^{-1} \quad (6.20)$$

V literatúre sa stretáme s viacerými modelmi, ktoré odhadujú efektívnu dávku. Pre porovnanie výsledkov spomenieme dozimetrický model využívaný v USA a to hlavne Agentúrou pre ochranu životného prostredia (Environmental Protection Agency – EPA). Model bol publikovaný v správe, ktorú vydala komisia UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) v roku 1993. Z dlhodobých meraní a pozorovaní komisia stanovila na určenie efektívnej dávky zjednodušený matematický vzťah [R10]:

$$E = (k_1 \cdot c_{Rn} + k_2 \cdot c_{Rn,ekv.}) T \cdot r \quad (6.21)$$

kde T je doba strávená v pobytovom priestore, k_1 a k_2 sú konverzné koeficienty a r je redukčný koeficient, ktorý vyjadruje pomer priemernej OAR v pobytovom priestore počas pobytu v ňom a celkovej priemernej OAR. Hodnoty konverzných koeficientov pre určenie efektívnej dávky sú z inhalácie radónu $k_1 = 0.17 \text{ nSv}/(\text{Bq.h.m}^{-3})$ a z inhalácie dcérskych produktov radónu $k_2 = 9.0 \text{ nSv}/(\text{Bq.h.m}^{-3})$. Pre priemernú celosvetovú hodnotu objemovej aktivity [UN93] radónu (40 Bq.m^{-3} pre vnútorné prostredie a 10 Bq.m^{-3} pre vonkajšie prostredie), faktor rovnováhy (0.4 pre vnútorné prostredie a 0.6 pre vonkajšie prostredie) možno stanoviť odhad ročnej efektívnej dávky obyvateľa nasledovne:

- vnútorné prostredie: $40 \text{ Bq.m}^{-3} \times 0.4 \times 7000 \text{ h} \times 9 \text{ nSv} (\text{Bq h m}^{-3})^{-1} = 1.0 \text{ mSv}$
- vonkajšie prostredie: $10 \text{ Bq.m}^{-3} \times 0.6 \times 1760 \text{ h} \times 9 \text{ nSv} (\text{Bq h m}^{-3})^{-1} = 0.095 \text{ mSv}$

Podľa našich výsledkov je tento odhad podhodnotený najmenej 1.7 krát.

7. 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 mikrodozimetria [R69, R73]. 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.

7.1 Teória stopy žiarenia

V radiačnej fyzike si široké uplatnenie získal model fyzikálno-chemického a biologického účinku ionizujúceho žiarenia, založený na δ elektrónovej teórii štruktúry stopy [R74] resp. „track

structure“ model. Model bol rozpracovaný anglickým vedcom Robertom Katzom. Vychádzal z poznatkov, že biologický účinok ionizujúceho žiarenia závisí predovšetkým od fyzikálnej štruktúry dráhy nabitých častíc (t.j. časovej a priestorovej distribúcie deponovanej energie) v subbunčných štruktúrach nanometrových veľkostí. Model mal predovšetkým fenomenologický charakter a snažil sa pomocou vhodných parametrov popísať existujúce rádiobiologické dáta. Rádiosenzitívne parametre sa vybrali na základe fyzikálnej analýzy stôp ionizujúceho žiarenia predovšetkým v jadrových emulziách. Vzhľadom na svoj fenomenologický charakter si nekládol za cieľ, aby parametre mali biologický popriprade fyzikálny zmysel, hoci v súčasnosti sa objavujú snahy o ich zmysluplnú interpretáciu [R75].

Popis modelu

Schopnosť ionizujúcej častice inaktivovať bunky P vzrastá s hustotou depozičných eventov pozdĺž jej dráhy. Základnou charakteristikou tracku je radiálne rozloženie dávky $D_\delta(r)$ sprostredkované δ elektrónmi. Ak elektróny sú emitované kolmo na trajektóriu ionizujúcej častice a ich dolet je úmerný energie E , pre radiálnu dávku platí [R76, R73]:

$$D_\delta(t) = \frac{CZ_{eff}^2}{2\pi\beta^2 t} \left\{ \frac{1}{t} - \frac{1}{t_{max}} \right\} \quad (7.1)$$

kde C -konštanta, β - rýchlosť častice, vyjadrená v rýchlosti svetla, z_{eff} je efektívny náboj iónu s protónovým číslom z :

$$z_{eff} = z \left[1 - \exp(-125\beta / z^{2/3}) \right] \quad (7.2)$$

Podľa zásahovej teórie sa sledovaný biologický účinok (inaktivácia) realizuje po zasiahnutí biologickej jednotky (bunky), v m citlivých miestach (terčoch). Katz vo svojej práci [R75] nahradil rádiosenzitívne oblasti buniek cylindrami s polomerom a_0 , ktoré náhodne vkladal rovnobežne s osou nabitých častice do vzdialenosti t (obr.7.1) a Metódou Monte Carlo odvodil vzťah pre pravdepodobnosť inaktivácie bunky:

$$\eta(t) = \left[1 - \exp(-\bar{D}/D_0) \right]^m \quad (7.3)$$

kde \bar{D} reprezentuje strednú mernú energiu deponovanú v terči, D_0 je tzv. 37% dávka [R69].

V cylindrickej vrstve s hrúbkou dt sa nachádza dN inaktivovaných buniek :

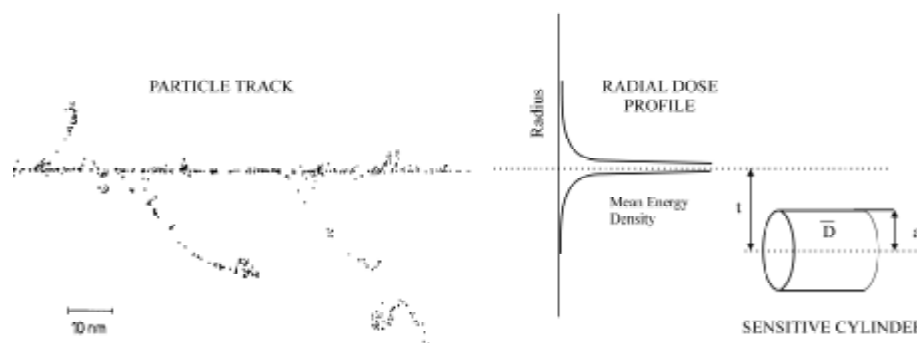
$$dN = 2\pi t n_0 L \left[1 - \exp(-D_\delta(t)/D_0) \right] \quad (7.4),$$

Za predpokladu, že maximálny dolet δ elektrónov je R_{max} , potom pre celkový počet inaktivovaných buniek N platí:

$$N = \int_0^{R_{max}} 2\pi t n_0 L \left[1 - \exp(-D_\delta(t)/D_0) \right]^m dt \quad (7.5)$$

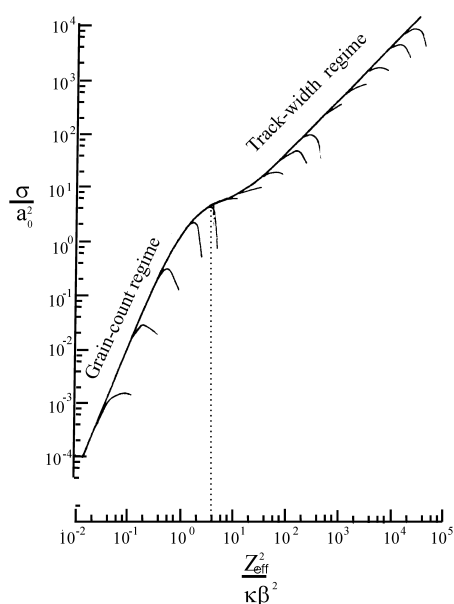
kde je n_0 -objemová koncentrácia biologických jednotiek. Osová dĺžka stopy L musí byť dostatočne malá, aby rýchlosť častice mohla byť považovaná za konštantnú. Predelením rovnice (7.5) počtom buniek na jednotku plochy n_0L dostaneme účinný prierez inaktivácie:

$$\sigma = \frac{N}{n_0L} = \int_0^{R_{max}} 2\pi t [1 - \exp(-D_s(t)/D_0)]^m dt \quad (7.6)$$



Obr.7.1 Geometria pre odvodenie počtu inaktivovaných buniek v track-structure modele

Z podrobnejších výpočtov vyplýva [R75], že v prípadoch keď častica prechádza terčom ($t < a_0$) dávka nezávisí od polohy stopy vo vnútri terča a je úmerná $\frac{z_{eff}^2}{a_0^2 \beta^2}$. Jej hodnota vzrastá so zmenšovaním charakteristického rozmeru valca a_0 . Stredná dávka v terčoch umiestnených vo vzdialenostiach $t > 2a_0$ klesá kvadraticky $\bar{D} \approx \frac{z_{eff}^2}{\beta^2 t^2}$.



Obr.7.2 Priebeh účinného prierezu pre inaktiváciu buniek

Na obr.7.2 je znázornený priebeh funkcia $G = \frac{\sigma}{a_0^2}$

(pre veľmi malú hodnotu $a_0 \approx 10^{-6} \text{ cm}$), rôzne efektívne náboje (Z_{eff}), rýchlosti častice vzťahovanej na rýchlosť svetla (β) a parametra $m=2.5$. Ak zanedbáme koncové časti parciálnych kriviek („háčky“) spôsobené záverečným zužovaním stopy, potom možno obalovú funkciu tejto závislosti v prvej oblasti (tzv. grain-count) popísať výrazom:

$$\eta = \frac{\sigma}{\sigma_0} = [1 - \exp(-z_{eff}^2 / \chi\beta^2)]^m \quad (7.7)$$

kde σ_0 je saturačná hodnota účinného prierezu κ je škálovací parameter a parameter m určuje stúpanie krivky G v tzv.

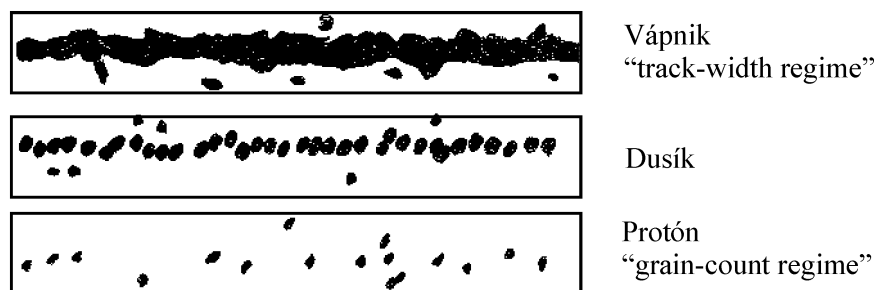
„gain-count“ režime. Pre častice s parametrom $\frac{z_{eff}^2}{\chi\beta^2} > 4$

účinný prierez σ vzrastá nad saturačnú hodnotu $\sigma_0 = a_0^2$, pretože nabitá častica prostredníctvom δ elektrónov efektívne zasahuje citlivý valec a s pravdepodobnosťou $P \approx 1$ vyvoláva sledovaný biologický efekt (inaktiváciu). V tomto prípade dochádza k inaktivácii aj vtedy, keď os ionizujúcej častice leží mimo valca. Vzhľadom na lineárny nárast funkcie G možno predpokladať, že účinný prierez inaktivácie v oblasti II (tzv. track-width regime) lineárne narastá v závislosti od hodnoty $\frac{z_{\text{eff}}^2}{\chi\beta^2}$.

Track structure model je použiteľný aj pre interpretáciu fyzikálno-chemických procesov v dozimetoch. Na obr.7.3 sú pre ilustráciu znázornené tvary troch stôp v jadrových emulziách: relativistického protónu, jadra dusíka a vápnika. Pravdepodobnosť sčernania zŕn v prípade protónu možno popísať rovnicou:

$$P = [1 - \exp(-z_{\text{eff}}^2 / \chi\beta^2)] < 1 \quad (7.8)$$

(ide o „grain-count regime“), kde χ je koeficient charakterizujúci parametre fotoemulzie. Stopa vápnika má úplne iný charakter – sledovaný efekt (sčernanie zŕn) sa objavuje s pravdepodobnosťou $P \approx 1$ (ide o „track-width regime“) [R75, R73].



Obr.7.3 Tvary stôp protónu, dusíka a vápnika v jadrových emulziách

Biologické účinky ionizujúcich častíc „track structure“ teória popisuje troma rádiosenzitívnymi parametrami (m , κ a σ_0) [R77], ktoré získava fitovaním rádiobiologických dát. Ako sme už spomenuli ich veľkosti nemajú vždy reálny zmysel. Pri vyhodnocovaní radiačného rizika produktov premeny radónu sme pre nedostatok informácií, týkajúcich sa radiačného vplyvu alfa častíc (^{214}Po a ^{218}Po) na terčové bunky ľudského pľúcneho epitelu, prevzali parametre získané z rádiobiologických *in vitro* štúdií. Išlo predovšetkým o experimenty, v ktorých sa bunkové kultúry ožarovali ťažkými iónmi s veľkým rozsahom LET, a sledovali sa predovšetkým:

- onkogenické transformácie a schopnosť prežitia fibroblastických embrionálnych buniek myši, (označované ako. C3H10T1/2)
- mutácie a schopnosť prežitia buniek čínskeho škrečka (označované ako V79)
- chromozomálne aberácie a schopnosť prežitia buniek čínskeho škrečka označovaných ako CH2B₂ bunky.

Hodnoty rádiosenzitívnych parametrov pre jednotlivé bunkové kultúry sú uvedené v tab.7.1 [R77].

Tab. 7.1. Hodnoty bunkových rádiosenzitivných parametrov.

Biologický účinok	Typ bunky	m	κ	σ_0 [cm ²]
Mutácia	V 79	3,5±0,18	1000±42	(5,75±0,7)x10 ⁻¹¹
Prežitie	V 79	2,5±0,14	1400±28	(6,90±0,08)x10 ⁻⁷
Transformácia	C3H10T1/2	2,61±0,10	1957±66	(2,62±0,03)x10 ⁻¹⁰
Prežitie	C3H10T1/2	3,33±0,10	1280±17	(5,11±0,12)x10 ⁻⁷
Chrom. aberácie	CH2B ₂	3,22±0,15	800±9	(5,30±0,03)x10 ⁻⁹
Prežite	CH2B ₂	3,11±0,15	1108±9	(4,33±0,03)x10 ⁻⁷

7.1.1 Pravdepodobnosť biologických odoziev

Vstupnými dátami na výpočet radiačného rizika v rôznych hĺbkach pľúcneho tkaniva sú okrem rádiosenzitivných parametrov aj energetické spektrá alfa častíc $\Phi(E)$ (^{214}Po a ^{218}Po). Frakciu prežívajúcich buniek S po zasiahnutí ťažkým iónom možno určiť z rovnice:

$$S = \exp\left[-\int \sigma_0 \eta_i \Phi(E) dE\right] \quad (7.9)$$

kde η_i reprezentuje pravdepodobnosť inaktivácie bunky (7.7).

Rádiosenzitivne parametre σ_0 , κ a m sú uvedené v tab. 7.1. Parametre z_{eff} a β závisia od energie E alfa častice, ktorej pokojová hmotnosť je m_0 :

$$\beta_i = \sqrt{1 - \left(\frac{m_0 c^2}{E_i + m_0 c^2}\right)^2} \quad (7.10)$$

Pre transformáciu môžeme použiť podobný vzťah:

$$T = 1 - \exp\left[-\int \sigma_0 P \Phi(E) dE\right] \quad (7.11)$$

pričom

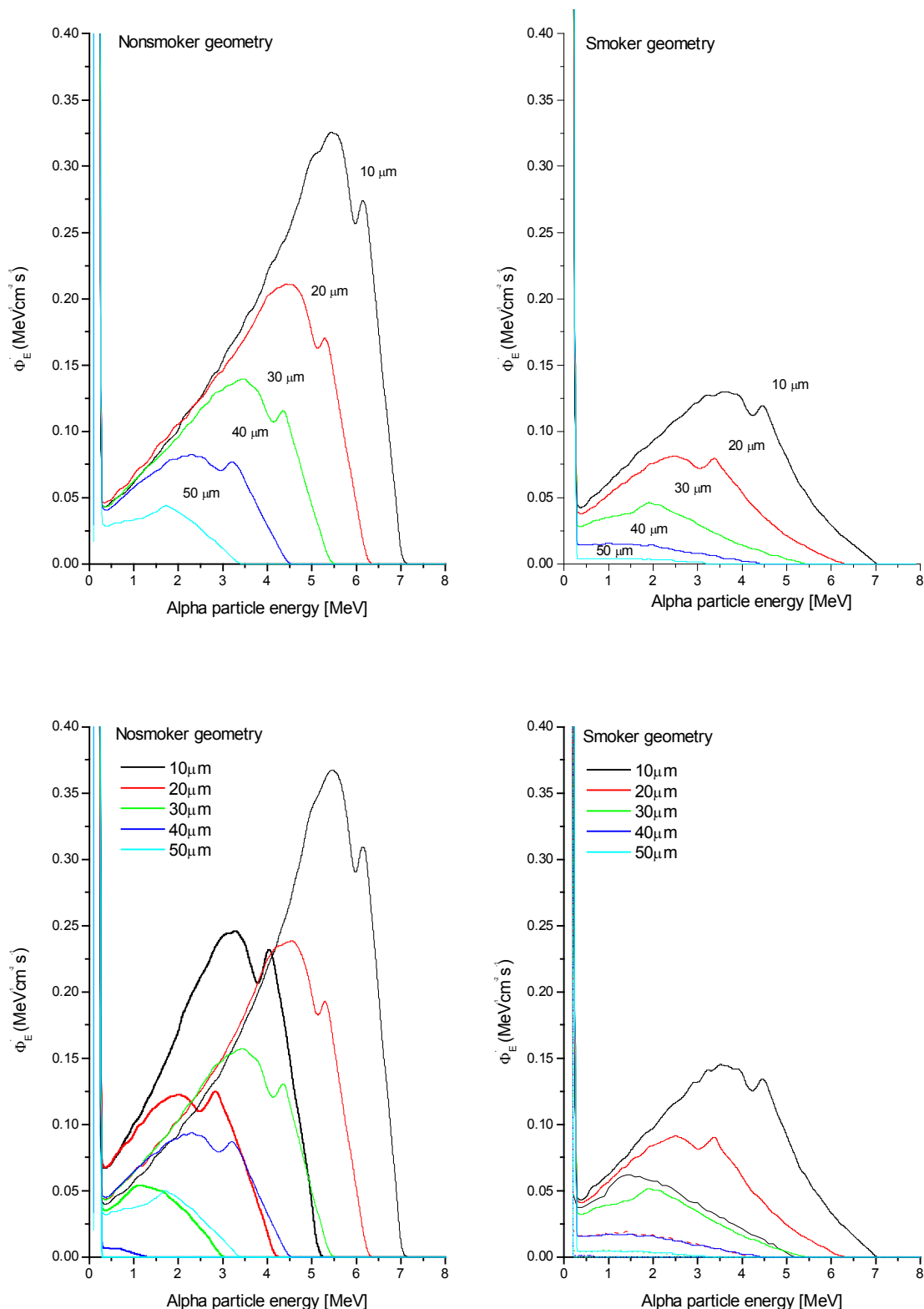
$$P = \left[1 - \exp\left(-z_{\text{eff}}^2 / \chi \beta^2\right)\right]^m \quad (7.12)$$

a do vzťahov treba dosadiť rádiosenzitivne parametre vzťahujúce sa na transformáciu (Tab.7.1).

7.1.2 Energetické spektrá alfa častíc ^{214}Po a ^{218}Po

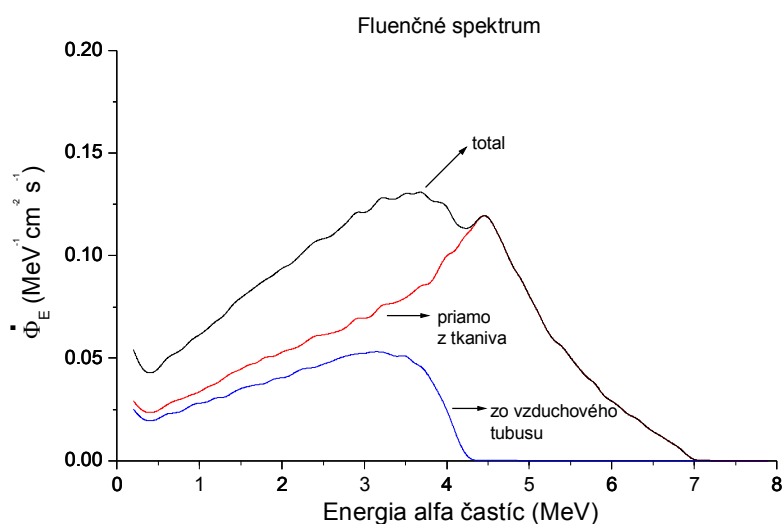
Metódou Monte Carlo sme vypočítali energetické spektrum alfa-častíc pre terčové jadrá umiestnené v rôznych hĺbkach bronchiálneho epitelu. Použitá geometria je znázornená na obr.6.1. Terčové jadrá sa aproximovali sférami s rôznymi polomerov $r=5 \mu\text{m}$ a $8 \mu\text{m}$. Energetické spektrá však neboli citlivé na priemery sfér, a preto sme pri ďalších simuláciách zvolili priemer $5 \mu\text{m}$. Normovaním energetického spektra alfa častíc na povrchovú aktivitu $1 \text{ Bq}\cdot\text{cm}^{-2}$ sme získali tzv. fluenčné rýchlostné

spektrum, ktoré je pre 4. generáciu zobrazené na obr.7.4. Plocha pod krivkami zodpovedá fluenčnej rýchlosti v danej hĺbke. Fluencia pre ^{214}Po je oveľa väčšia ako pre ^{218}Po , v dôsledku väčšej energie alfa častíc.



Obr.7.4 Normované energetické spektrá alfa častíc na povrchovú aktivitu $1 \text{ Bq} \cdot \text{cm}^{-2}$ pri exponenciálnej distribúcie produktov premeny ^{222}Rn . Pre danú hĺbku pľúcneho tkaniva sú pre fajčiarsku a

nefajčiarsku geometriu v dolnej časti obrázku zobrazené dve spektrá-bližšie k počiatku súradnicovej sústavy zodpovedá ²¹⁸Po, vzdialenejšie ²¹⁴Po. V hornej časti obrázku je zobrazené spektrum pre zmiešané pole ²¹⁸Po a ²¹⁴Po.



Obr. 7.5 Normované energetické spektrá alfa častíc na povrchovú aktivitu $1 \text{ Bq}\cdot\text{cm}^{-2}$ pri exponenciálnej distribúcie produktov premeny ²²²Rn.

Spektrá alfa častíc emitovaných ²¹⁴Po a ²¹⁸Po v rôznych hrúbkach pľúcneho tkaniva pozostávajú z dvoch pík, ktoré sa so zväčšujúcou hrúbkou posúvajú smerom k nižším energiám. Simulačným programom bolo možné určiť ich pôvod (obr.7.5). K vyššiemu píku prispievajú častice prechádzajúce tkanivom a vzdušnou

časťou generácie. Hlavný príspevok druhého píku je tvorený alfa časticami, ktoré nestrácali energiu vo vzduchovom tubuse, ale boli priamo emitované z mucusu do tkaniva. Fluencia častíc vo fajčiarskej geometrii dýchacích ciest je dôsledkom hrubej mucusovej vrstvy podstatne nižšia ako v nefajčiarskej geometrii. Píky s hĺbkou zanikajú (najmä u fajčiarov) a spektrum sa stáva neštruktúrované.

7.2 Model prahovej mernej energie

Model [R78] prahovej mernej energie je založený na predpoklade, že sledovaný biologický účinok (napr. inaktivácia bunky) sa prejaví pri prekročení prahovej hodnoty mernej energie z_0 v terči. Ide o analógiu s predpokladmi zásahovej teórie, v ktorej na vyvolanie biologickej odozvy sa vyžadovalo prekročiť istý počet zásahov 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 $G(D)$:

$$T(D) = \alpha G(D) \quad (7.13)$$

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

Sedlák vo svojej práci [R78] odvodil hodnotu koeficienta $\alpha = 0.002$ (t.j. iba každá 5000-ta glancing bunka je transformovaná) a testom D_{37} odhadol hraničnú energiu $z_0 = 0.95$ Gy. V literatúre sa stretáme aj s nižšími hodnotami napr. u Brennera ($z_0=0.3-0.7$ Gy) a Huia ($z_0 = 0.6$ Gy) [R79].

Model má niektoré nedostatky:

- Rádiosenzitivita buniek je rozdielna, a preto hraničná merná energia z_0 nemá ostrú hodnotu, ale je popísaná príslušnou distribúciou. Vzhľadom na to, že alfa častice radónu a jeho produktov premeny majú vysokú ionizačnú schopnosť s pomerne vysokým LET, predpoklad o ostrej hodnote z_0 je akceptovateľný .
- Model nepredpokladá vplyv “neradiačných “ faktorov ako je fajčenie a pod. V našej práci sme tento vplyv zohľadňovali voľbou mucusovej hrúbky, ktorá je u fajčiarov väčšia ako u nefajčiarov.
- Model neuvažuje vplyv reparačných procesov v DNA, ktoré však pre alfa častice, produktov premeny radónu sú pravdepodobne zanedbateľné.

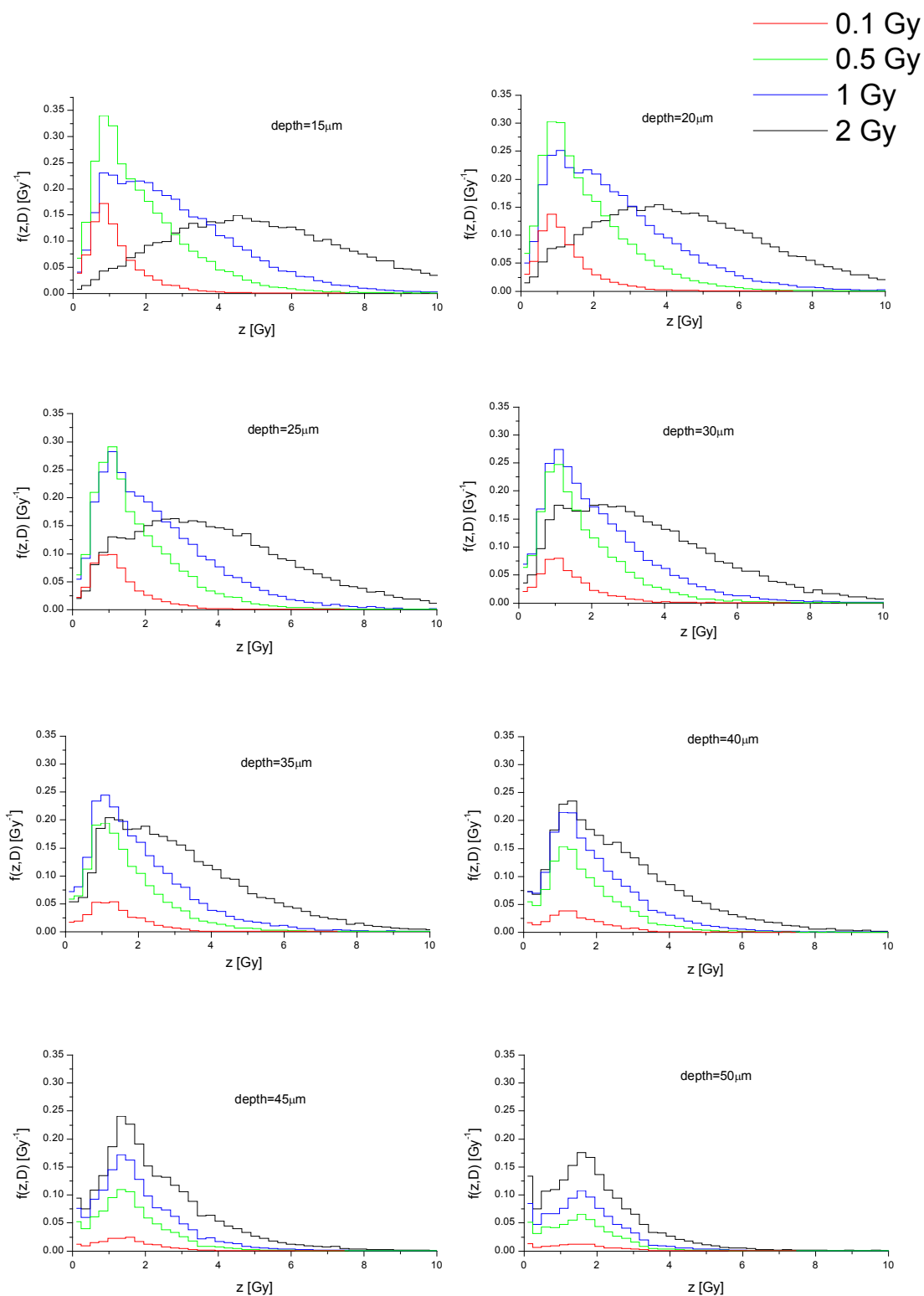
7.2.1 Mikrodozimetrické spektrá $f(z,D)$

Skúmaním mikrodozimetrických spektier, ich výpočtom a simuláciou sa zaoberalo viacero autorov [R79, R80, R81]. V našej práci sme Metódou Monte Carlo vypočítali mikrodozimetrické spektrá $f(z,D)$ pre rôzne dávky v rôznych hĺbkach pľúcneho tkaniva. Spektrá pre nefajčiarsku geometriu pri exponenciálnej distribúcie produktov premeny ²²²Rn sú znázornené na obr.7.6.

V spektrách sa objavujú najmä pri nižších dávkach a hĺbkach ostré píky, ktoré sa so zväčšujúcou pľúcnou dávkou symetrizujú. Píky sa deformujú so vzrastajúcou hĺbkou pľúcneho tkaniva. Zmenšovanie plochy pod krivkou je spôsobené vysokou pravdepodobnosťou δ nezasiahnutia jadra bunky alfa časticou pri nízkych dávkach. V tab.7.2 sú porovnané vypočítané hodnoty δ pre bazálne jadrá nefajčiarov a porovnané s hodnotami publikovanými v práci Sedláka [R78]. Rozdiely sú pravdepodobne spôsobené rôznou geometriou dýchacích ciest odlišným rozmiestnením terčových buniek v pľúcnom epiteli ako aj distribúciou produktov premeny ²²²Rn v hlienovej vrstve.

Tab.7.2 Porovnanie pravdepodobnosti nezasiahnutia jadier bazálnych buniek δ s [R78]

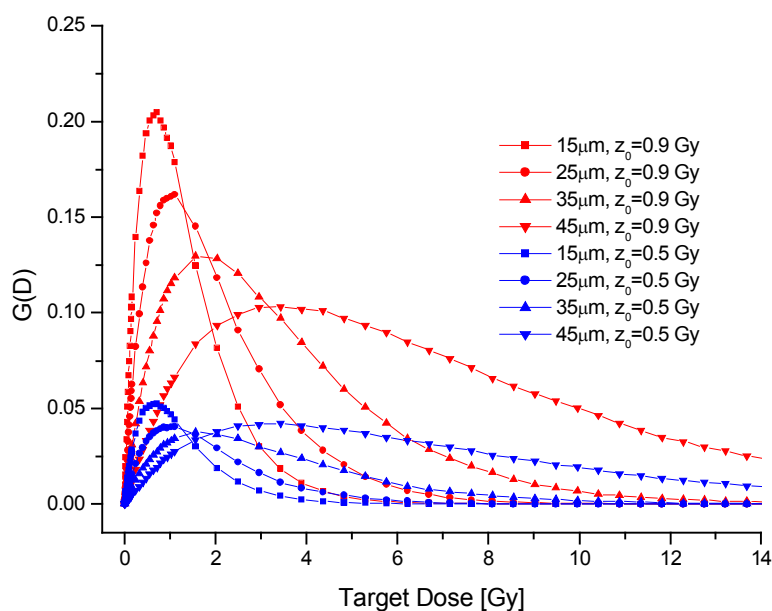
Dávka v terčových bunkách D [Gy]	Bazálne bunky	
	Sedlák	Böhm
0.1	0.90	0.92
0.5	-	0.65
1	0.35	0.45
3	0.04	0.13



Obr. 7.6 Mikrodozimetrické spektrá $f(z,D)$ v rôznych hĺbkach nefajčiarskej geometrie dýchacích ciest pre rôzne dávky v terčových bunkách

Simuláciou interakcie alfa častíc sme odvodili priebeh frakcie glancing buniek $G(D)$ pre dve rôzne hraničné energie $z_0 = 0,5\text{Gy}$ a $z_0 = 0,9\text{Gy}$ (obr.7.7). Z výsledkov vyplýva, že výber hraničnej energie z_0 nemal zásadný vplyv na kvalitatívny priebeh spektier $G(D)$ iba na kvantitatívny. Frakcia G

prudko rastie v oblasti nižších dávok a klesá v oblasti vyšších dávok, pri ktorých začína prevládať inaktivácia. So zväčšujúcou hĺbkou pľúcneho tkaniva sa maximálna hodnota $G(D)$ presúva k vyšším dávkam.



Obr.7.7 Frakcie glancing buniek v jednotlivých hĺbkach pľúcneho tkaniva pre nefajčiarsku geometriu dýchacích ciest a rôzne hraničné energie z_0 .

7.3 Modely duálnej akcie a LET modely

Medzi ďalšie významné biologické modely patria tzv. LET modely [R82], ktoré predpokladajú, že pravdepodobnosť biologického účinku ($T(LET)$ -transformácie, $I(LET)$ -inaktivácie) na jednotku dĺžky dráhy ionizujúceho žiarenia v citlivom objeme terčových jadier je pri fixovanom LET konštantná. Pravdepodobnostné funkcie $T(LET)$ a $I(LET)$ sa odvodzujú analýzou dostupných experimentálnych dát z kriviek prežitia, mutácii a transformácií rôznych buniek, najčastejšie V79 a C3H10T1/2 [R83].

V našej práci sme využili údaje o pravdepodobnostiach onkologických transformácií [R84, R85] buniek C3H10T1/2, ktoré boli ožarované nabitými časticami s definovanou hodnotou $LET \in (4, 600) \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$, čo zodpovedá rozpadovým produktom ^{222}Rn . Na základe teórie duálnej akcie sme experimentálne určené frakcie onkologickej transformácie T z prežívajúcej frakcie buniek S fitovali polynómom 2. stupňa:

$$S * T(LET, z) = a(LET) + b(LET) * z + c(LET) * z^2 \quad (7.14)$$

a frakciu prežívajúcich buniek rovnicou:

$$S(LET) = d(LET) + e(LET) * \exp(-z / \lambda) \quad (7.15)$$

Metódou najmenších štvorcov sme vypočítali koeficienty (a , b , c , d , e , λ), ktoré sú uvedené v tab.7.3 a tab.7.4.

Tab.7.3 Koeficienty a, b, c vystupujúce v rovnici (7.14)

LET [keV/ μm]	a	b	c
3,8	0.58	2.28	-0.32
15	6.07	4.35	-1.26
40	-0.01	7.67	-6.13
75	0.44	18.87	-19.4
90	0.78	21.05	-21.05
120	0.67	9.28	-5.8
150	0.23	19.78	-20.54
200	0.63	18.54	-20.06
265	-0.02	5.57	-4.26
428	0.08	4.13	-1.82
600	-0.01	2.72	-0.68

Tab.7.4 Koeficienty d, e, λ vystupujúce v rovnici (7.15)

LET [keV/ μm]	d	e	λ
3,8	-0.38	1.39	6.29
15	-0.1	1.15	1.51
40	-1.7	2.74	2.69
75	-0.002	1.01	0.58
90	0.22	0.78	0.45
120	0.07	0.93	0.41
150	0.002	1.006	0.46
200	0.01	0.995	0.71
265	-0.91	1.91	1.64
428	-0.16	1.15	1.44
600	0.33	0.67	0.12

Použitá teória duálnej akcie bola vypracovaná Kellerom a Rossim v roku 1972 a osvedčila sa pri interpretácii veľkého množstva rádiobiologických experimentov. Je založená na predpoklade, že ionizujúce žiarenie vyvoláva najskôr primárne poškodenia (tzv. sublécie). Ich následnou interakciou vznikajú duálne poškodenia, ktoré sa manifestujú určitým pozorovateľným efektom (bunková inaktivácia, mutácia, maligná transformácia). Pravdepodobnosť vzniku primárneho poškodenia je úmerná prvej mocnine a duálneho poškodenia - druhej mocnine mernej energie z . Za uvedených predpokladov pre účinok E platí [R69]:

$$E(D) = \alpha D + \beta D^2 \quad (7.16) .$$

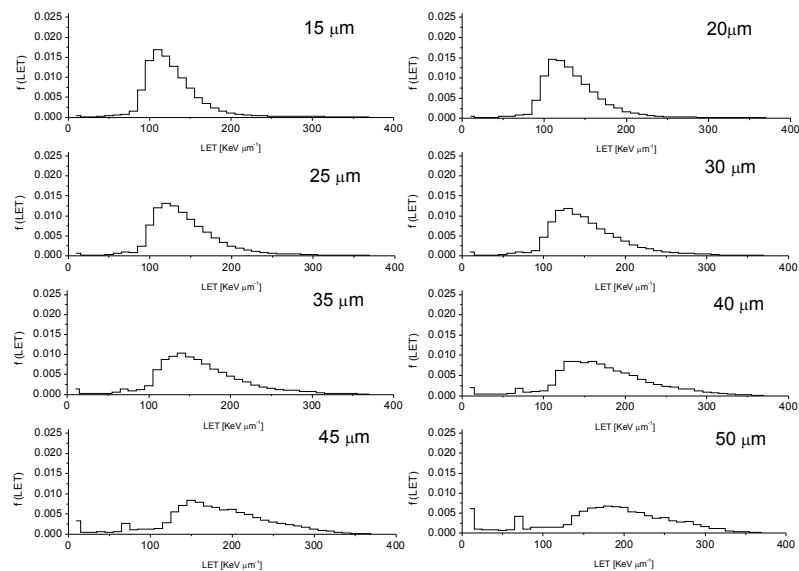
7.3.1 LET spektrá

Metódou Monte Carlo sme určili spektrá lineálnej energie v závislosti od hĺbky pľúcného tkaniva. Pre ilustráciu sú na obr 7.8 znázornené výsledky pre nefajčiarsku geometriu. Z analýzy vyplýva, že významné maximá sa nachádzajú medzi 100-200 keV/ μm , pričom so zväčšujúcou hĺbkou sa deformujú a posúvajú k vyšším hodnotám LET. Podobný efekt bol pozorovateľný aj pre fajčiarske geometrie. LET spektrá pre fajčiarsku geometriu boli v porovnaní s LET spektrami nefajčiarskej geometrie nižšie a širšie. So zväčšujúcou sa hĺbkou pľúcného tkaniva sa píky týchto spektier presúvali k vyšším hodnotám LET. Súvisí to s Bragovou krivkou a s doletom alfa častíc. Častice, ktoré prechádzajú hrubšou mucosovou vrstvou (fajčiari) v nej strácajú energiu v širokom energetickom intervale, čo sa prejavuje v disperzii LET spektier.

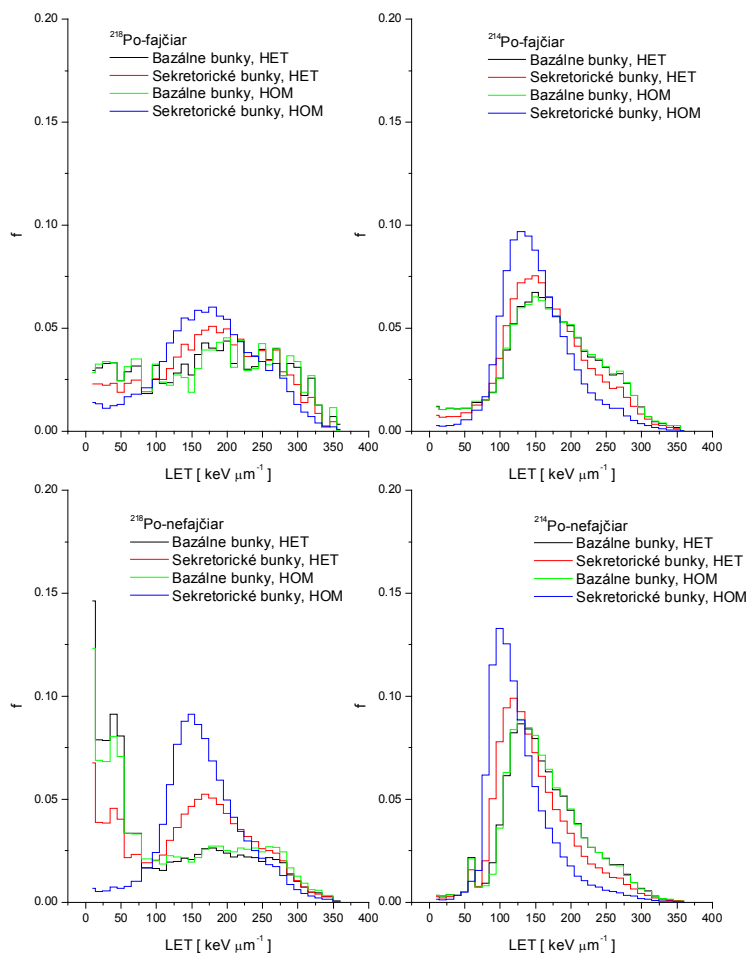
Na obr.7.9 vidieť významné rozdiely v LET spektrách sekretorických a bazálnych buniek, pri ich homogénnom a heterogénnom usporiadaní v pľúcnom tkanive. Pri interakciách ^{218}Po s bazálnymi bunkami dominujú malé energetické prenosy, pretože sú umiestnené na konci doletu alfa častíc.

Distribúcia lineálnej energie v pľúcnom tkanive bola vyšetovaná vo viacerých prácach, napr. v [R86], v ktorej autori použili Yeh-Shumanovu morfometriu pľúc, resp v práci [R87] s ICRP morfometriou [R20]. Vzhľadom na rôzne predpoklady a filozofie výpočtov je problematické vzájomne výsledky porovnávať, hoci vo všetkých publikáciách sú tvary spektier podobné: nepresahujú 400 keV/ μm a maximá sa objavujú medzi 100-200 keV/ μm .

Tvary LET spektier alfa častíc z ^{214}Po sú pre homogénnu a heterogénnu distribúciu terčových buniek podobné a preto sa dá očakávať iba slabý vplyv distribúcie na rakovinové riziko.



Obr.7.8 LET spektrum pre nefajčiarsku geometriu dýchacích ciest



Obr.7.9 LET spektrách sekretorických a bazálnych buniek pre fajčiarsku a nefajčiarsku geometriu dýchacích ciest (pre ²¹⁴Po a ²¹⁸Po)

7.4 Bystander model.

Dlhé obdobie sa predpokladalo, že k najväčšiemu radiačnému poškodeniu buniek dochádza po priamom zásahu DNA alebo reakciami s voľnými radikálmi vytvorenými radiolýzou molekúl vody. V skutočnosti sa pri ožarovaní alfa časticami poškodzuje v bunkových spoločenstvách väčší počet buniek ako je priamo zasiahnutých. Nové experimentálne techniky, umožňujúce ožarovať jednotlivé bunky presným počtom alfa častíc, prispeli k nasledovným výsledkom [R88, R89]:

- Ak jedno z jadier zasiahne presný počet alfa častíc N a ostatné ostanú neožiarené, pravdepodobnosť onkologickej transformácie s počtom alfa častíc N najskôr prudko rastie, ale neskôr sa tento nárast utlmuje.
- Keď jedno z jadier bunkového spoločenstva je vystavené presne definovanému množstvu α - častíc (väčšiemu ako 1) a zvyšok je neožiarený, frekvencia indukovanej produkcie tumorovej transformácie nie je väčšia, ako keď sú takému istému množstvu α - častíc vystavené všetky bunkové jadrá. Ak však iba jedna bunka z bunkového spoločenstva bola zasiahnutá práve jednou alfa časticou, onkologická transformácia sa indukuje častejšie ako v prípade, keď všetky bunky boli zasiahnuté práve raz.
- V oblasti stredných dávok narastá pravdepodobnosť transformácie s dávkou lineárne.
- Pravdepodobnosť transformácie klesá so zväčšovaním dávkovej rýchlosti.

Zasiahnuté bunky musia vysielat' 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.

Ak predpokladáme, že stredný počet zásahov bunky je $\langle N \rangle$ a jednotlivé zásahy sú štatisticky nezávislé, potom pravdepodobnosť, že jadro bunky bude zasiahnuté práve k -krát, možno vyjadriť Poissonovým zákonom:

$$p_k = \frac{\langle N \rangle^k}{k!} \exp(-\langle N \rangle) \quad (7.17)$$

Ak pravdepodobnosť prežitia bunky po prechode alfa časticou je q , potom pre prežívajúcu frakciu S vyplýva:

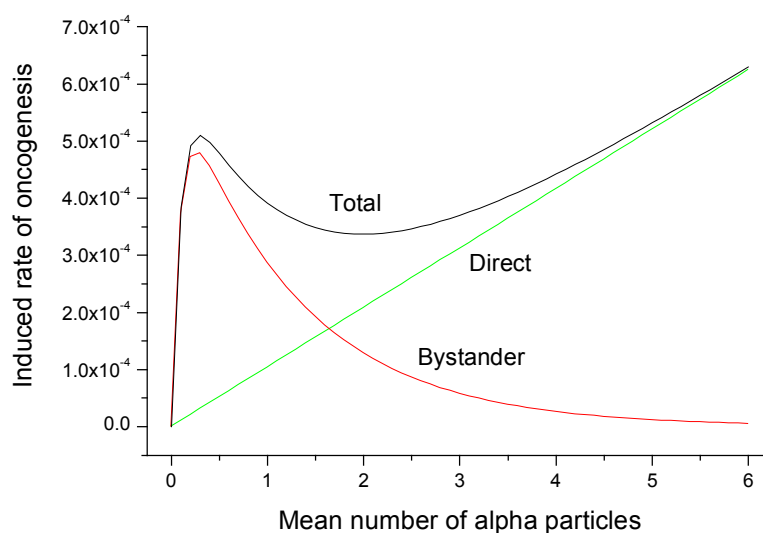
$$S = \exp(-\langle N \rangle) \left[1 + q\langle N \rangle + \frac{(q\langle N \rangle)^2}{2!} + \dots \right] = \exp[-(1-q)\langle N \rangle] \quad (7.18)$$

Pravdepodobnosť q závisí od typu buniek: pre bunky C3H10T1/2 je $q \approx 0.8$ [R89], pre bunky L132 je $q \approx 0.54$ [R90].

Od celkovej frakcie prežívajúcich buniek S treba odpočítať priamo nezasiahnuté bunky inaktivované bystanderovým efektom:

$$S = \exp[-(1-q)\langle N \rangle] - \exp(-\langle N \rangle) \{1 - G(\langle N \rangle)\} \quad (7.19)$$

kde $G(\langle N \rangle)$ reprezentuje frakciu prežívajúcich bystanderových buniek. Z rádiobiologických experimentov vyplýva, že takmer všetky „bystander“-bunky prežívajú a frakciu $G(D)$ možno považovať za jednotkovú : $G(\langle N \rangle) \approx 1$.



Obr.7.10. Pravdepodobnosti onkologickej transformácie priamo zasiahnutých a priamo nezasiahnutých buniek ($k=10$).

Pravdepodobnosť transformácie z prežívajúceho bunkového spoločenstva TS pozostáva z dvoch zložiek: transformácie priamo zasiahnutých buniek a z transformácie priamo nezasiahnutých buniek, radiačne poškodených prostredníctvom Bystander efektu:

$$TS = \nu q \langle N \rangle \exp(-(1-q)\langle N \rangle) + \sigma \exp(-\langle N \rangle) \quad (7.20)$$

Pre pravdepodobnosť onkologickej transformácie na prežívajúce bunky vyplýva:

$$TF = \frac{TS}{S} = \nu q \langle N \rangle + \sigma \exp(-q\langle N \rangle) \quad (7.21)$$

V oblasti vysokých dávok stredný počet zásahov bunkových jadier mnohonásobne prevyšuje jednotku: $\langle N \rangle \gg 1$ a preto druhú časť výrazu rovnice (7.21) možno zanedbať:

$$\sigma \exp(-q\langle N \rangle) \rightarrow 0.$$

Rovnica (7.21) sa redukuje na tvar:

$$TF = \nu q \langle N \rangle \quad (7.22),$$

čo zodpovedá lineárnemu vzťahu medzi účinkom a dávkou:

$$TF = \nu q \langle N \rangle = \alpha D \quad (7.23).$$

Pri veľmi nízkych dávkach, väčšina buniek je nezasiahnutých $\langle N \rangle \ll 1$, a do výslednej biologickej odozvy T významne prispieva člen reprezentujúci vplyv bystander efektu.

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

$$P_1 = 1 - \exp[-k\langle N \rangle] \quad (7.24)$$

Táto rovnica zároveň modifikuje výraz pre výpočet pravdepodobnosti onkologickej transformácie:

$$TF = vq\langle N \rangle + \sigma[1 - \exp(-k\langle N \rangle)]\exp(-q\langle N \rangle) \quad (7.25)$$

Priebeh funkcie TF je zobrazený na obr.7.10. V oblasti malých dávok je bystander efekt dominantný, v oblasti vysokých dávok je zanedbateľný. Lineárnou extrapoláciou radiačného rizika z oblasti vysokých dávok (bane) smerom k nízkym dávkam (domy) môže z uvedených dôvodov dochádzať k podhodnoteniu radiačného rizika.

7.4.1 Pravdepodobnosť zásahov terčových buniek

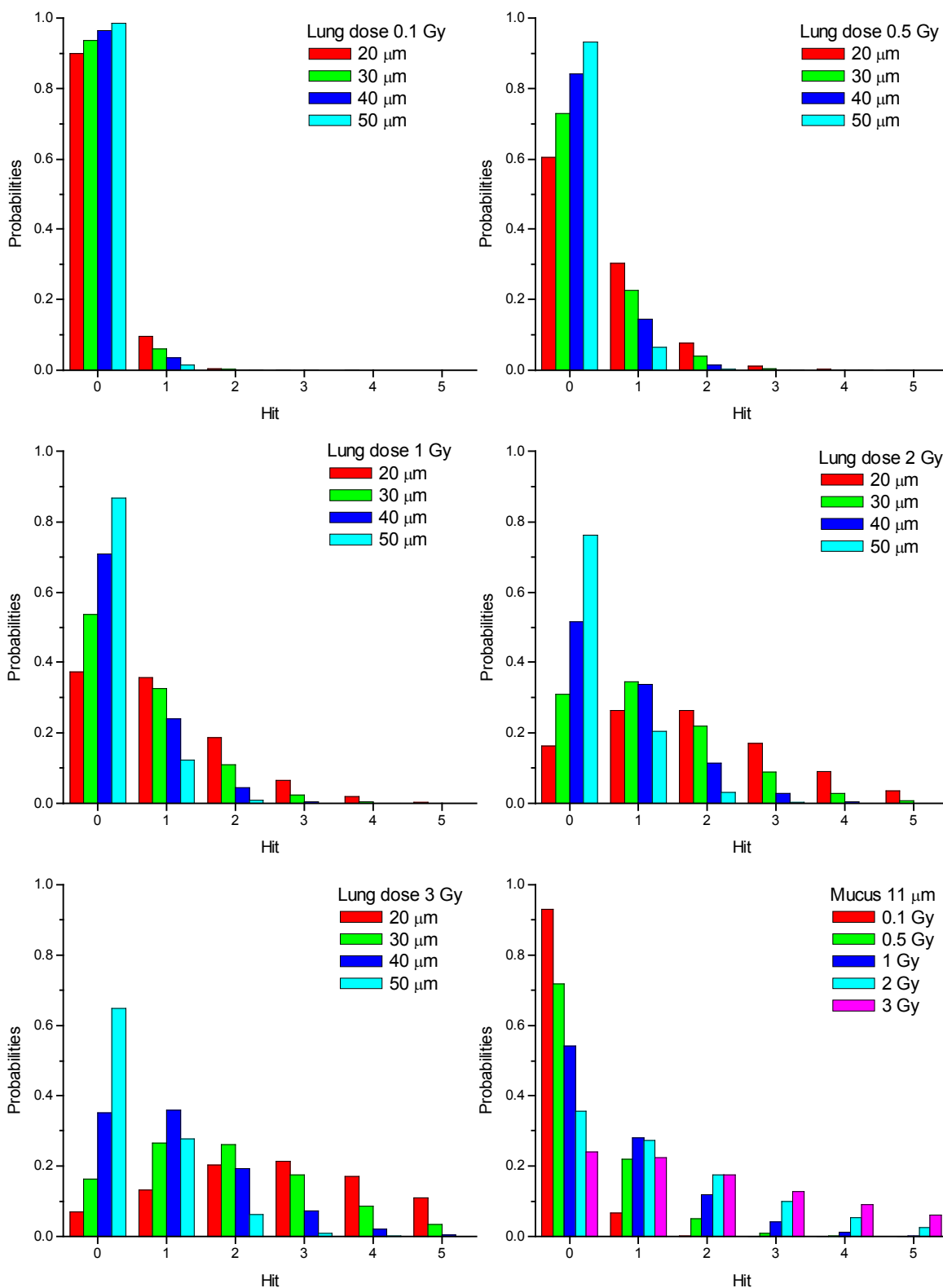
Metódou Monte Carlo sme určovali počty zásahov buniek v rôznych hĺbkach pľúcneho tkaniva v závislosti od dávky. Uvažovali sme s fajčiarskou a nefajčiarskou geometriou dýchacieho traktu. Pre ilustráciu uvádzame na obr. 7.11 pravdepodobnosť zásahov buniek nefajčiarov pri rôznych dávkach. Z obrázku možno vidieť, že pri nízkych dávkach väčšina buniek pľúcneho tkaniva ostáva nezasiahnutá.

Porovnať dosiahnuté výsledky s literatúrou je obtiažne z niekoľkých dôvodov. Existujú názory, že tvar bunkového jadra nie je presne sférický, ale skôr eliptický. Z tohto dôvodu autori vo svojich prácach používajú priemery zo širokého intervalu od 5 μ m do 9 μ m, čo značne ovplyvňuje pravdepodobnosť zásahov týchto objektov.

Tab.7.5. Stredný počet zásahov terčových jadier rozpadovými produktmi radónu za 1 rok v pobytových priestoroch s koncentráciou radónu 50 Bqm⁻³.

Terčové jadrá	Status	Het	Hom	[R91]
bazálnych buniek	nefajčiar	0.000620	0.000613	0.00037
	fajčiar	0.000274	0.000249	
	populácia	0.000475	0.000322	
sekretorických buniek	nefajčiar	0.000971	0.001298	0.0013
	fajčiar	0.000598	0.000917	
	populácia	0.000673	0.000993	

Pre pobytové priestory sme vypočítali počet zásahov terčových jadier (sekretorických a bazálnych buniek) produktami premeny radónu za 1 rok (tab.7.5) a porovnali ich s výsledkami uvádzanými v [R91], ktoré boli korigované pre terč s priemerom 5 μ m.



Obr. 7.11 Počet zásahov buniek pri rôznych pľúcnych dávkach a v rôznych hĺbkach nefajčiarskej geometrie dýchacích ciest.

Z výsledkov vyplynulo, že homogénne distribuované sekretorické bunky sú atakované alfa časticami asi 1.5 krát častejšie ako pri heterogénnej distribúcie, v prípade bazálnych buniek na ich distribúciu nezáleží. Vzhľadom na podstatne väčší počet bazálnych buniek v pľúcnom epiteli [R35] sa dá očakávať, že homogénna a heterogénna distribúcia nebude mať 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 za jeden rok je zasiahnuté alfa časticami približne jedno.

Podľa práce Huia [R92], je bazálne jadro pri dávke 0.12 Gy zasiahnuté s pravdepodobnosťou 0.1-0.15. Podľa našich výpočtov je táto pravdepodobnosť nižšia 0.08, čo súvisí s použitím inej geometrie dýchacích ciest ako aj hĺbkovej distribúcia bazálnych buniek v pľúcnom epiteli.

Počet bazálnych buniek v pľúcnom tkanive je približne 5 krát väčší ako buniek sekretorických. Tie však 2-3 krát častejšie interagujú s alfa časticami produktov premeny radónu. Za predpokladu, že bunkové zásahy sú mierou indukcie rakoviny pľúc, potom nasledovná rovnica vyjadruje pomer medzi ich radiosenzitivitami:

$$\frac{5 * 0.000322}{0.00099} = 1.6$$

Bazálne bunky možno z tohoto hľadiska považovať za 1.6 krát senzitivnejšie na indukciu rakoviny ako bunky sekretorické.

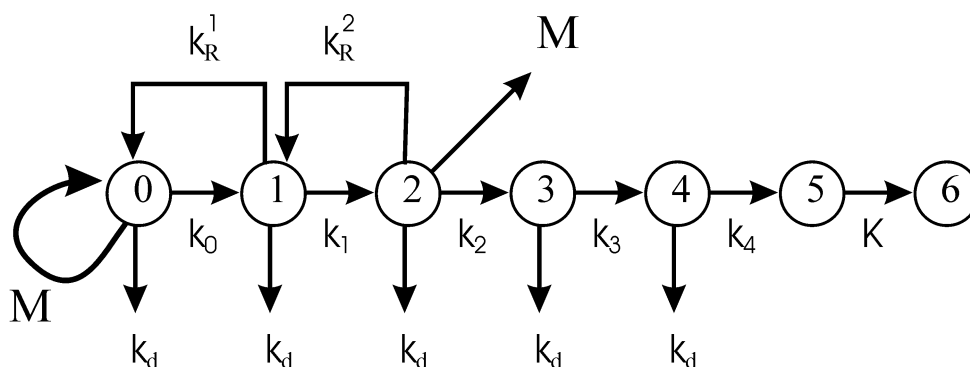
7.5 Viacstupňové modely karcinogenézy

Väčšina klinických a experimentálnych dôkazov podporuje predstavu, že rakovina vzniká prechodom buniek cez niekoľko štádií. Prvé štádium karcinogenézy – iniciácia je výsledok zmien (v bunke) vplyvom genotoxických látok nachádzajúcich sa v samotnej bunke. Tieto zmeny vzťahujúce sa na poškodenie DNA, umožňujú použiť experimentálne údaje získané pri skúmaní vplyvu radiácie na integritu, štruktúru a funkciu bunkovej DNA. Druhé štádium - promócia je spojená s poruchami v medzibunkovej komunikácii, ktoré umožňujú iniciovanej bunke rásť až do klonálnej kolónie vhodnej veľkosti, čo znemožňuje jej odstránenie činnosťou imunitného systému spontánnou bunkovou smrťou. Progresia (tretie štádium) sa objavuje, pri vhodnej zmene kinetiky bunkového rastu ktorá spôsobuje nekontrolovateľnú expanziu nádoru do veľkosti schopnej vyvolať smrť organizmu. Prechodové rýchlosti [R93, R94, R22] medzi jednotlivými štádiami sú zvyčajne funkciami dávky resp. expozície (napr. State vektor model, kap.7.5.1), alebo sú skonštruované empiricky (napr. Dvojmutačný model, kap.7.5.2), nezávisle na biologickej teórii. Transformačné rýchlosti môžu závisieť od ďalších kooperujúcich-faktorov (napr. fajčenie), ktoré zvyšujú celkové karcinogénne riziko.

Vo väčšine viacstupňových modelov sa ignoruje vzájomná interakcia medzi poškodenými bunkami v spoločenstve. Počet štádií, ktorými musí bunka prejsť, aby sa stala tumorovou, sa pohybuje od 2-5.

7.5.1 State-Vector Model

State-vector model popisuje proces transformácie buniek do štádia ich nekontrolovaného rastu [R95, R93], 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 je znázornená na obr. 7.12.



Obr.7.12 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. Primárne poškodenie sa fixuje do genetického materiálu následnou mitózou v stave 3. 1-3 fáza je inicializačná, 4-5 fixačná a 6-finálna.

Bunky v jednotlivých štádiách odumierajú rýchlosťou k_d . Reparačné procesy prebiehajú v stave 1 s rýchlosťou $k_R^1(t^{-1})$. Vzhľadom na rozsiahle poškodenie bunky alfa časticami sú tieto procesy zanedbateľné.

Viacere štúdie naznačujú, že v indukcii prechodu zo stavu 0 do stavu 1 je vplyv radiácie zanedbateľný, prechodová rýchlosť $k_0(\dot{D})$ nezávisí od dávkovej rýchlosti. Dynamiku buniek v jednotlivých štádiách možno popísať nasledovnou sústavou diferenciálnych rovníc:

$$\frac{dN_1(t)}{dt} = k_0 N_0 + \left[M(\dot{D}) - k_d(\dot{D}) - k_R^1 \right] N_1(t) - k_1(\dot{D}) N_1(t) \quad (7.26)$$

$$\frac{dN_2(t)}{dt} = k_1(\dot{D}) N_1(t) + \left[M(\dot{D}) - k_d(\dot{D}) - k_R^2 \right] N_2(t) - k_2(\dot{D}) N_2(t) \quad (7.27)$$

$$\frac{dN_3(t)}{dt} = k_1(\dot{D}) N_1(t) + \left[M(\dot{D}) - k_d(\dot{D}) \right] N_3(t) - k_3(\dot{D}) N_3(t) \quad (7.28)$$

$$\frac{dN_4(t)}{dt} = k_3(\dot{D}) N_3(t) + \left[M(\dot{D}) - k_d(\dot{D}) \right] N_3(t) - k_4(\dot{D}) N_4(t) \quad (7.29)$$

$$\frac{dN_5(t)}{dt} = k_4(\dot{D}) N_4(t) \quad (7.30)$$

kde $N_i(t)$ je počet buniek v jednotlivých štádiách.

Prechodové rýchlosti obsahujú dve zložky: pozad'ovú (S) a radiačnú (R), pričom:

$$k_1(\dot{D}) = k_{1S} + k_{1R}(\dot{D}) \quad (7.31)$$

$$k_2(\dot{D}) = k_{2S} + k_{2R}(\dot{D})/k_R^2 \quad (7.32)$$

$$k_3(\dot{D}) = M(\dot{D})P_4 \quad (7.33)$$

$$k_4(\dot{D}) = k_{4S} + k_{4R}(\dot{D}) \quad (7.34)$$

$$k_d(\dot{D}) = k_{dS} + k_{dR}(\dot{D}) \quad (7.35)$$

Parametre k_R^1 , k_R^2 a K sú nezávislé od dávkovej rýchlosti \dot{D} a ich hodnoty sú uvedené v tab.7.6. Pre rýchlosť mitózy platí

$$M(\dot{D}) = 1 - \exp(-M_i(\dot{D})) \quad (7.36),$$

kde

$$M_i(\dot{D}) = k_{dS} + k_{dR}(\dot{D}) \quad (7.37).$$

Radiačná zložka prechodovej rýchlosti k_{4R} vzniká dôsledkom straty proliferácie schopnosti okolitých buniek. To spôsobí zníženie intercelulárnej komunikácie medzi žijúcimi a neiniciovanými bunkami v miestnom spoločenstve. Nekontrolovateľný rast buniek (v stave 4) do preneoplastických kolónii klonov vyžaduje, aby najmenej N z X okolitých buniek bolo mŕtvych. Tento jav nastáva pri dávkovej rýchlosti \dot{D} s pravdepodobnosťou :

$$k_{4R} = M(\dot{D}) \sum_{i=N}^X \frac{X!(1-f)^{X-i} f^i}{(X-i)! i!} \quad (7.38).$$

kde f je frakcia mŕtvych buniek v populácii susediacich X buniek.

Pozad'ové prechodové rýchlostné konštanty (k_0 , k_{1S} , a k_{2S}) boli získané z *in vitro* štúdií [R96]. Numerické hodnoty parametrov sú zhrnuté v tab.7.6.

Tab.7.6 Hodnoty parametrov.

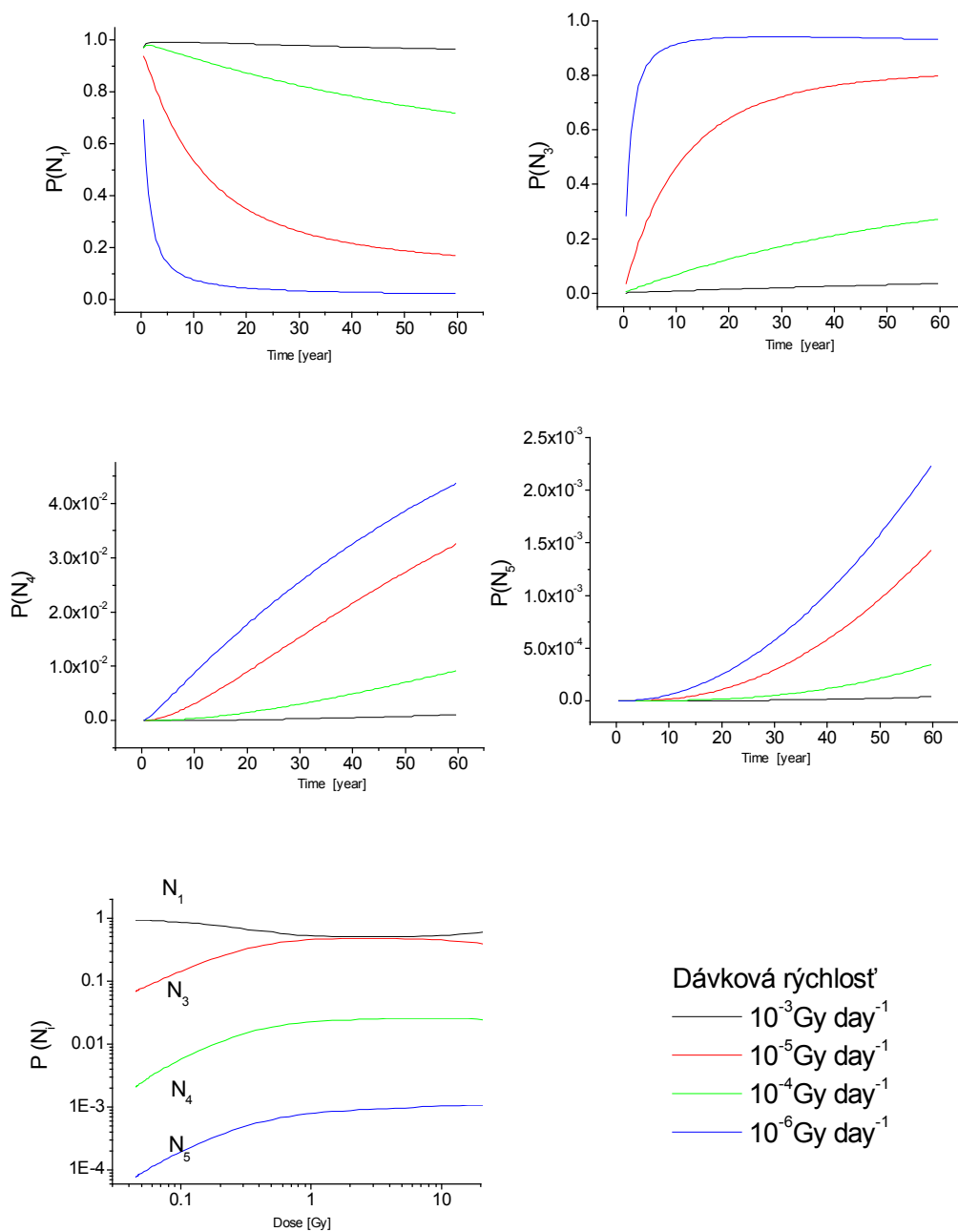
Parameter	Hodnota
k_R^1	0 h^{-1}
k_R^2	0 h^{-1}
k_{1R}	10^6
k_{2R}	1.67
X	6
N	4
P_4	5×10^{-4}
M_S	0.01 deň^{-1}
k_{dS}	0.01 deň^{-1}
R	1 deň^{-1}
k_{4S}	$5.5 \times 10^{-6} \text{ deň}^{-1}$

7.5.1.1 Časový priebeh buniek v jednotlivých štádiách

Metódou Runge-Kutta sme vypočítali časové priebehy pravdepodobností výskytu buniek v jednotlivých štádiách. Predpokladali sme kontinuálny ožarovací režim s konštantnou dávkovou rýchlosťou (10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} Gy/day). Výsledky sú znázornené na obr. 7.13. Pravdepodobnosť vzniku rakoviny $P(5)$ sme stotožnili s frakciou buniek v stave 5:

$$P(5) = \frac{N_5}{N_0 + N_1 + N_3 + N_4 + N_5} \quad (7.39)$$

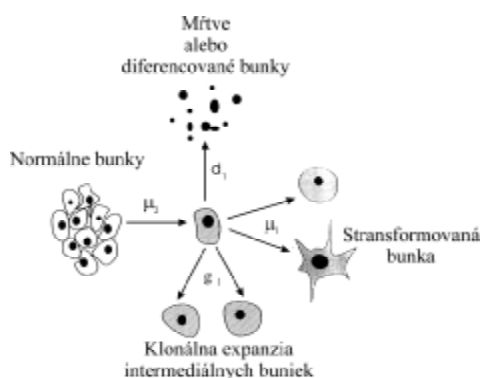
Z grafov vyplýva, že pravdepodobnosť výskytu buniek v základnom štádiu 1 klesá s dobou expozície, pričom sa bunky dostávajú do vyšších štádií karcinogenézy. Pravdepodobnosť vzniku rakoviny (štádium 5) so stúpajúcou dobou expozície vzrastá.



Obr.7.13. Priebehy pravdepodobnosti výskytov buniek v jednotlivých štádiách v závislosti od dĺžky ožarovania dávkovými rýchlosťami.

7.5.2 Dvojmutačný model

Dvojmutačný-model bol popísaný Leenhoutsom a Chadwickom v [R94]. Bunka musela prejsť dvomi mutáciami, aby sa stala zhubne transformovanou. Na mutačné rýchlosti vplývali fajčiarske návyky ako aj expozícia radónu. Model bol verifikovaný množstvom biologických a epidemiologických dát no nedokázal uspokojivo predikovať pokles ERR s časom, ktorý uplynul po expozícii. Little vo svojej práci [R22] modifikoval tento model a predpokladal, že počet vyfajčených



Obr. 7.14 Schéma dvojmutačného modelu.

cigariet vplýva len na prvú mutačnú rýchlosť. Lineárny nárast mutačnej rýchlosti (od počtu vyfajčených cigariet) nahradil exponenciálnym. Zvýšil počet mutačných rýchlostí na 3 a model verifikoval na epidemiologických dátach baníkov z Coloráda. Podľa týchto analýz tri mutačné rýchlosti adekvátnejším spôsobom predikujú časovú a vekovú závislosť rakovinového rizika ako dve. Radiačné riziko odvádzal z hazardných funkcií.

Popis modelu.

V tejto práci sme modifikovali Littlov [R22] a Leenhoutsom model [R94]. V snahe eliminovať počet neznámych radiačných koeficientov sme uprednostnili dvoj-mutačný model. Schéma je zobrazená na obr.7.14 Predpokladali sme, že normálna somatická bunka (S) musí podstúpiť dve mutácie, aby sa stala malígnou. Počet somatických buniek lineárne narastá s vekom pričom v dospelosti (20 rokov) dosahuje maximálnu hodnotu $H_1^{\max} = 10^7$ buniek:

$$H_1(t) = H_1^{\max} \frac{t}{20} \quad \text{pre } t < 20 \text{ rokov} \quad (7.41)$$

$$H_1(t) = H_1^{\max} \quad \text{pre } t > 20 \text{ rokov} \quad (7.42)$$

kde t je vek jedinca v rokoch. Bunky sa dostávajú do prechodového štádia I s mutačnou rýchlosťou μ_0 . V časovom intervale $(t, t+dt)$ sa s pravdepodobnosťou $g_1(t)dt$ rozdelia na dve rovnocenné dcérske bunky, a s pravdepodobnosťou $\mu_1(t)dt$ na tumorovú. Bunka odumiera alebo sa diferencuje s pravdepodobnosťou $d_1(t)dt$. Z hľadiska karcinogenézy je smrť a diferencácia rovnocenná, pretože obidva javy majú za následok odstránenie bunky.

Mutačné rýchlosti v jednotlivých štádiách sme počítali podľa nasledovných rovníc:

$$\mu_0 = P_1 * K_{mucus} * X * \exp(P_7 * K_{mucus} * X) + P_3 * S * \exp(P_8 * S) + P_6 \quad (7.43)$$

$$d_1 = P_5 * \exp(P_2 * X * K_{mucus}) \quad (7.44)$$

$$g_1 = P_4 \quad (7.45)$$

$$\mu_1 = P_6 \quad (7.46)$$

a predpokladali sme, že množstvo vyfajčených cigariet za deň $S \left[\frac{\text{cig}}{\text{day}} \right]$ ako aj expozičná rýchlosť $X \left[\frac{\text{WLM}}{\text{month}} \right]$ ovplyvňuje iba prvú mutačnú rýchlosť μ_0 . Do modelu sme zaviedli korekčný faktor K_{mucus} , ktorý zohľadnil vplyv mucosovej vrstvy na radiačnú odozvu pľúcneho tkaniva. Tento parameter je definovaný ako pomer medzi pľúcnou dávkou na jednotku expozície daného subjektu K a pľúcnou dávkou na jednotku expozície baníka nefajčiara $K_{baniknefajciar}$:

$$K_{mucus} = \frac{K}{K_{baniknefajciar}}$$

Hodnoty konverzných faktorov nájdeme v tab.6.4 a 6.5. Podľa nášho názoru zavedenie faktora K_{mucus} realnejšie zohľadňuje depozičné mechanizmy v dýchacom trakte pri danej expozícii.

Ak predpokladáme, že prechod buniek medzi jednotlivými štádiami sa riadi kinetikou prvého rádu, potom pre stredný počet buniek v intermediálnom $I(t)$ a mutagénom $M(t)$ štádiu možno zostaviť nasledovný systém diferenciálnych rovníc:

$$dI = \mu_0 H_1 dt + I(g_1 - \mu_1 - d_1) dt \quad (7.47)$$

$$dM = \mu_1 I dt \quad (7.48)$$

Malígne bunky sú náhodne rozmiestnené v tkanive a na detekovateľné tumory narastú približne po 5 rokoch .

Hodnoty radiačných parametrov P_i sa v pôvodných prácach získavali analýzou epidemiologických dát baníkov z Coloráda. V našej práci sme ich odvodili z údajov o relatívnom riziku RR z 11 banických kohort, metódou minimalizácie χ^2 . Pre rôzne číselné kombinácie radiačných parametrov P_i sme pomocou modelu vypočítali priebeh relatívneho rizika v závislosti od expozície RR(WLM) a porovnali s priebehom RR 11 banických kohort [R12]. Predpokladali sme, že priemerný baník vyfajčí 18 cigariet za deň. Z analýzy vyplynuli nasledovné hodnoty radiačných parametrov:

$$\begin{aligned} P_1 &= 1.33 * 10^{-11} WLM^{-1} \\ P_2 &= -0.13824 WLM^{-1} \\ P_3 &= 0.325 * 10^{-12} cigariet^{-1} \\ P_4 &= 0.00106 y^{-1} \\ P_5 &= 0.7777 y^{-1} \\ P_6 &= 8.11 * 10^{-11} y^{-1} \\ P_7 &= -1.95 * 10^{-3} WLM^{-1} y \\ P_8 &= -0.332 * 10^{-5} cigariet^{-1} y \end{aligned} \quad (7.48)$$

Modelom sme vyšetrili vplyv fajčenia, expozičnej rýchlosti ako aj frakcionalizácie dávky na radónové riziko v pobytových a banských priestoroch.

8. Kalibrácia mikrodozimetrických modelov

8.1 Odozvoová funkcia

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 odozvoú funkciu $R_{\text{mucus}}(W)$, ktorú sme získali sumáciou príslušných radiačných odoziev v jednotlivých hĺbkach pľúc váhovaných distribučnou funkciou výskytu terčových jadier $p(i)$:

$$R_{\text{mucus}}(W) = \sum_{i \in \left\{ \begin{array}{l} 10 \mu\text{m}, 15 \mu\text{m}, 20 \mu\text{m}, \\ 25 \mu\text{m}, 30 \mu\text{m}, 35 \mu\text{m}, \\ 40 \mu\text{m}, 45 \mu\text{m}, 50 \mu\text{m} \end{array} \right\}} \left\{ p(i) \left[\int_0^{\infty} ST_{i,\text{mucus}} f_{i,\text{mucus}}(\Omega) d\Omega \right] \right\} \quad (8.1)$$

$f_{i,\text{mucus}}(\Omega) d\Omega$ 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 $f_{i,\text{mucus}}(\Omega) d\Omega$ bola pre jednotlivé expozície a hrúbky hlienovej vrstvy počítaná geometrickým modelom.

Pri výpočtoch sme uvažovali s dvoma typmi distribúcie produktov premeny ^{222}Rn v hlienovej vrstve:

- exponenciálnej
- lineárnej

s dvoma rôznymi hrúbkami mucusovej vrstvy volenej podľa fajčiarskych návykov sledovaných skupín:

- 30 μm – fajčiari
- 11 μm – nefajčiari

ako aj s dvoma typmi usporiadania terčových buniek:

- homogénnym
- heterogénnym

Heterogénnu distribúciu sme prevzali z morfológických štúdií Mercela [R35] a je popísaná v tab.8.1. Jadrá bazálnych buniek sú sústredené vo väčších hĺbkach pľúčneho epitelu (40 - 50 μm). Distribúcia sekretorických buniek je takmer homogénna.

Homogénnu distribúciu terčových buniek bola popísaná v ICRP 66 [R20] a predpokladá, že bazálne bunky sa vyskytujú s rovnakou pravdepodobnosťou v hĺbke 35 – 50 μm a sekretorické v hĺbke 10 – 40 μm .

Aby bolo možné radiačné riziká pre obe distribúcie vzájomne porovnávať, zvolili sme rovnaký počet buniek v heterogénnom a homogénnom usporiadaní.

Tab.8.1 Distribúcia terčových buniek v pľúcnom epitele

Oblasť	Typ (bunky/jadra)	0 μm	12 μm	24 μm	36 μm	48 μm	57,8 μm
Bronchiálna (BB)	bazálna bunka	0	0	0.5 \pm 0.0	7.3 \pm 1	20.1 \pm 1	86.0 \pm 3
	jadro	0	0	0.2 \pm 0.01	8.3 \pm 1	21.0 \pm 2	0
Bronchiálna (BB)	sekretor. bunka	1.4 \pm 10	2.3 \pm 1	4.3 \pm 1	3.9 \pm 1	2.2 \pm 0.6	2.2 \pm 0.4
	jadro		1.8 \pm 1	2.4 \pm 1	1.4 \pm 0.8	0.4 \pm 0.1	0
Bronchionálna (bb)	bazálna bunka	0	0	1.3 \pm 0.2	10.8 \pm 1	56.4 \pm 4	90.8 \pm 2
	jadro	0	0	0.4 \pm 0.1	6.8 \pm 1	20.0 \pm 3	0
Bronchionálna (bb)	sekretor. bunka	6.3 \pm 10	3.1 \pm 10	3.7 \pm 1	1.0 \pm 0.4	1.1 \pm 0.2	0.7 \pm 0.1
	jadro			0.7 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	0.9 \pm 0.3	0

8.2 Kalibračné dáta.

Biologické odozvy $R_{\text{mucus}}(W)$ 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 obyvateľov pobytových priestorov
- epidemiologické štúdie zahrňujúce 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 [R12]. Kohorty pokrývali široký expozičný interval a zahrňovali 65000 baníkov s viac ako 2700 úmrtiami na rakovinu pľúc. Epidemiologické dáta boli rozdelené do 8 expozičných intervalov: (1-24; 25-49; 50-74; 75-99; 100-199; 200-399; 400-799; 800-1599) WLM, so strednými hodnotami: (11.3;31.7; 69.0; 81.8; 144.5; 280.5; 512.8; 681.9; 1099.8) WLM. Najväčší počet exponovaných baníkov pochádzal z Ontaria, Číny, Československa a Colorada. Vzhľadom na vysoké expozície bol v týchto baniach pozorovaný vyšší výskyt rakoviny pľúc (takmer 84 % z celkového počtu rakovinových úmrtí). Najvyššia expozičná rýchlosť bola nameraná v bani: Colorado, Newfoundland a Port Radium, najnižšia v bani: Ontário, Beaverlodge, Radium Hill a Francúzku. Baníci v Československu a Číne síce kumulovali vysoké expozície, ale v baniach pracovali dlhé obdobie, preto ich expozičná rýchlosť nepatrila medzi najvyššie. Priemerný dosiahnutý vek baníkov bol približne 58 rokov, pričom od poslednej expozície ubehlo takmer 17 rokov. Baníci začínali fárať približne v 25 roku života, stredný expozičný čas bol $\bar{\tau}_{\text{exp}} \approx 6r$ s priemernou expozíciou 158 WLM. Prírastok relatívneho rizika na jednotku expozície ERR/WLM klesal so vzrastajúcim vekom, ako aj

s časom, ktorý uplynul od (poslednej) expozície ale významne nezávisel od veku, v ktorom bol jedinec prvýkrát exponovaný. Hodnota ERR/WLM zároveň rástla s poklesom expozičnej rýchlosti poprípade s expozičným časom. V tab.8.2 sú zhrnuté niektoré významné parametre charakterizujúce jednotlivé bane.

Tab.8.2 Prehľad základných parametrov kohort, použitých pri kalibrácii modelov

Kohorta	Typ bane	Vek prvej expozície [y]	Priemerná expozičná doba [y]	Stredná kumulatívna expozícia [WLM]	ERR WLM ⁻¹	Stredná expozičná rýchlosť [WL]
China	Cín	18.8	12.9	286.0	0.0016	1.7
Czechoslovakia	Urán	30.1	6.7	196.8	0.0034	2.8
Colorado	Urán	31.8	3.9	578.6	0.0042	11.7
Ontario	Urán	26.4	3.0	31.0	0.0089	0.9
Newfoundland	Fluorspar	27.5	4.8	388.4	0.0076	4.9
Sweden	Iron	27.4	18.2	80.6	0.0095	0.4
New Mexico	Urán	28.0	5.6	110.9	0.0172	1.6
Beaverlodge	Urán	28.0	1.7	21.2	0.0221	1.3
Port Radium	Urán	27.6	1.2	243.0	0.0019	14.9
Radium Rill	Urán	29.2	1.1	7.6	0.0506	0.7
France	Urán	29.5	7.2	59.4	0.0036	0.8
Konbinované	-	25.2	5.7	164.4	0.0049	2.9

8.3 Kalibračná rovnica.

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 $w_{\text{smoker}}=(1-w_{\text{nosmoker}})$ s hrúbkou mucusovej vrstvy $30\mu\text{m}$. Odozvoová funkcia pre takúto skupinu baníkov Y_{mine} bola daná sumou radiačných odoziev R , váhovaných zastúpením fajčiarov a nefajčiarov:

$$Y_{\text{mine}}(W) = w_{\text{nosmoker}} * R_{11\mu\text{m}}(W) + (1 - w_{\text{nosmoker}}) * R_{30\mu\text{m}}(W) \quad (8.2)$$

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

Vzhľadom na konštrukciu odozvoovej funkcie je prirodzené predpokladať, že radiačná odozva Y_{mine} bude úmerná výskytu rakoviny pľúc vyvolanou produktami premeny radónu L_{excess} :

$$L_{\text{excess}}(W) = \alpha * Y_{\text{mine}}(W) \quad (8.3)$$

Pre relatívne riziko vyplýva:

$$RR(W) = \frac{O + L_{\text{excess}}(W)}{O} = 1 + \frac{L_{\text{excess}}(W)}{O} = 1 + \frac{\alpha}{O} Y_{\text{mine}}(W) = 1 + \beta * Y_{\text{mine}}(W) \quad (8.4)$$

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

Ako sme už spomenuli v predchádzajúcej časti priebeh relatívneho rizika $RR(W)$ od kumulatívnej expozície sme získali z epidemiologických dát Lubina a odozvoú funkciu Y_{mine} sme vypočítali mikrodozimetrickými modelmi (kap.7.). 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: $w_{smoker} \in \{0.7; 0.8; 0.9\}$.

8.4 Výber biologických parametrov na kalibráciu

8.4.1 Proliferačná doba.

Expozičný čas terčových buniek závisí od ich proliferačnej doby a 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 odozvovej funkcie sme ju zohľadnili nasledovným spôsobom:

$$Y_{mine}(W) = w_{nosmoker} * R_{1\mu m}(W * \frac{\tau}{\tau_{exp} * 365}) + (1 - w_{nosmoker}) * R_{30\mu m}(W * \frac{\tau}{\tau_{exp} * 365}) \quad (8.5)$$

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

Výber proliferačnej doby sme uskutočnili metódou najmenších štvorcov. Pre jednotlivé hodnoty τ sme minimalizovaním chi-kvadrátu χ^2 určili kalibračnú konštantu β_τ a vypočítali :

$$\chi_\tau^2 = \sum_{i=1}^N \frac{1}{\sigma_i^2} \{RR_i(W_i) - [1 + \beta_\tau * Y_{mine}(W_i, \tau)]\}^2 \quad (8.6)$$

Z množiny hodnôt χ_τ^2 sme vybrali minimálnu hodnotu a proliferačná doba, ktorá jej zodpovedala bola považovaná za optimálnu τ_{optim} . Hodnota τ_{optim} závisela od predpokladaného zastúpenia fajčiarov v baníckych kohortách, spôsobu usporiadania terčových buniek (heterogénne, homogénne) ako aj od použitého mikrodozimetrického modelu.

Rozptyl optimálnych hodnôt τ sme získali MMC. Vygenerovali sme štatistické súbory obsahujúce 8-tice relatívneho rizika RR_i (hodnoty RR_i boli generované z epidemiologických dát Lubina a to v intervale, ktorý určoval ich neistoty) a priradili im postupom popísaným vyššie optimálnu hodnotu τ_{optim} . Výsledky analýz pre exponenciálne rozloženie produktov premeny ^{222}Rn a heterogénnu distribúciu terčových buniek sú zhrnuté v tab.8.3. Pri použití modelu hraničnej energie sme predpokladali, že inaktivácia bunky nastáva pri prekročení hraničnej energiou $z_0 = 0.9\text{Gy}$. Výber

tejto hodnoty, ako sme uviedli v kapitole 7, nemá významný vplyv na predikciu rakovinové riziko, čo sa potvrdilo aj pri podrobnejšej analýze v kapitole 8.4.1.1.

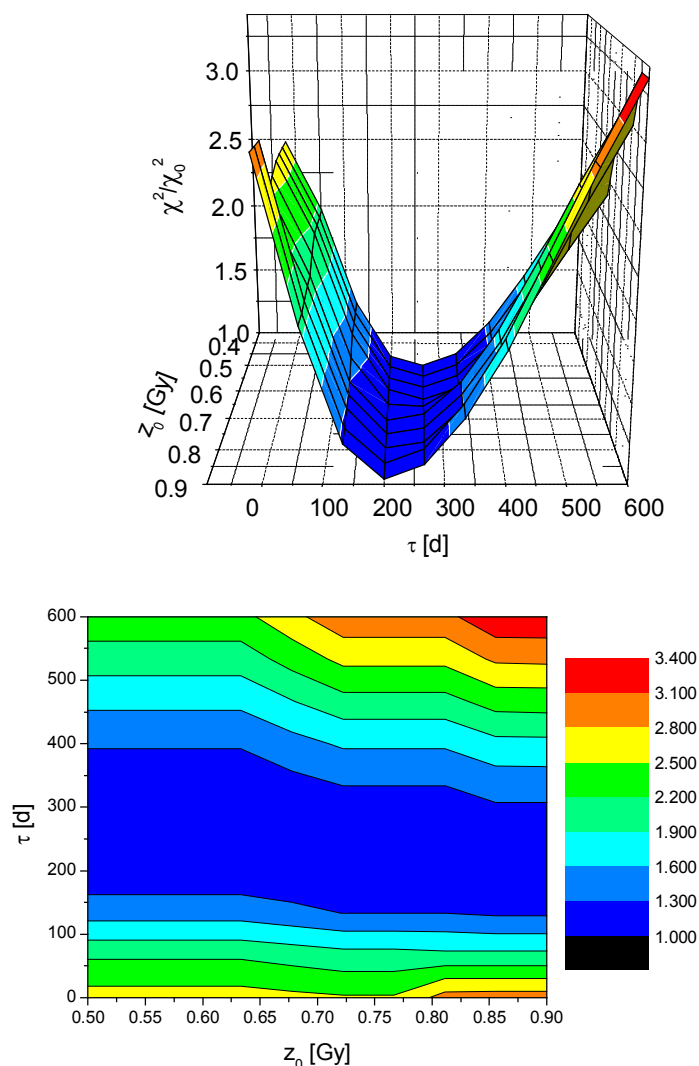
Tab.8.3. Prehľad optimálnych proliferačných dôb určených v dňoch.

Model	Frakcia nefajčiarov		
	0.1	0.2	0.3
LET	249 (60,561)	179 (41,410)	168 (25,346)
TRACK	121 (10,419)	103 (15,250)	86 (15,203)
HRANIČNEJ ENERGIE	251 (54,599)	196 (38,458)	164 (39,384)

Z výsledkov vyplýva, že optimálna proliferačná doba sa pohybuje v relatívne širokom intervale od 50 do 600 dní. V literatúre sa stretáme s podobnými hodnotami, napr. v [R98] sa počíta so 180 dňami, v BEIR VI [R11] s 30 dňami, Robbins a Meyer [R97] s 200 dňami. Pri ďalších výpočtoch sme zvolili takú proliferačnú dobu: $\tau = 200 d$. Pri jej voľbe sme sa prikláňali k hodnotám reprezentujúcim vyššie fajčiarske návyky. Zároveň treba pripomenúť, že mikrodozimetrické modely počítali radiačnú odozvu z rádiobiologických dát získaných z *in vitro* štúdií a preto hodnota τ nemusí celkom zodpovedať proliferačnej dobe terčových buniek ľudského pľúcneho tkaniva.

8.4.1.1 Vplyv hraničnej energie a proliferačnej doby na výpočet RR

Testovali sme vplyv výberu proliferačnej doby τ na hraničnej energie z_0 na predikčnú schopnosť modelu hraničnej energie. Proliferačnú dobu sme volili z intervalu $\tau = \langle 30, 600 \rangle d$ a hraničná energia $z_0 \in (0.5, 0.9) Gy$. Kvalitatívny vplyv oboch parametrov na predikčnú schopnosť modelu bol pre rôzne fajčiarske návyky, distribúcie produktov premeny ^{222}Rn v mucuse ako aj terčových buniek v pľúcnom epiteli rovnaký. Na obr.8.1 sú pre ilustráciu zobrazené pomery medzi χ^2 a jeho minimálnou hodnotou pre rôzne dvojice proliferačnej doby a hraničnej energie. Z výsledkov vyplýva, že proliferačná doba nemá významný vplyv na výber hraničnej energie a preto sme v ďalších výpočtoch uvažovali s hodnotou $z_0 = 0,9 Gy$.



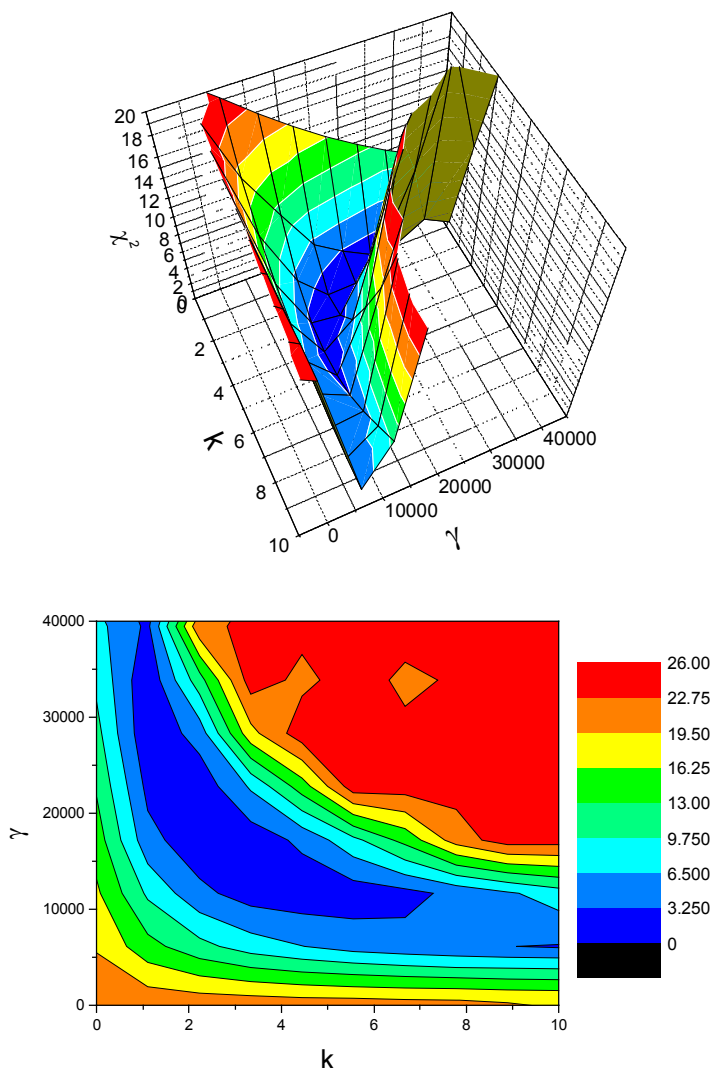
Obr.8.1 Vplyv hraničnej energie z_0 a proliferačnej doby na pomer medzi chí kvadrátom a jeho minimálnou hodnotou (Výsledky sú zobrazené pre exponenciálnu distribúciu produktov premeny radónu v mucuse a heterogénnu distribúciu terčových jadier. Predpokladaný počet fajčiarov je 80%).

8.4.2 Analýza bystanderového efektu

Experimentálne výsledky z ožarovania buniek alfa-časticami poskytujú dôkazy o medzibunkovej komunikácii (tzv. bystanderovom efekte), ktorá sa prejavuje tým, že počet radiáciou poškodených buniek je podstatne väčší ako počet priamo zasiahnutých buniek. Z tohoto dôvodu sa očakávala významná úloha bystanderového efektu v procese vzniku rakoviny pľúc indukovanej produktami premeny radónu.. Potvrdenie vplyvu bystanderového efektu by malo dopad na vierohodnosť výsledkov v oblasti vyhodnocovania radónového rizika, pretože väčšina prác medzibunkovú komunikáciu ignoruje resp. podceňuje. Podľa Brennera [R89] pre častice s vysokým LET je bystanderov efekt najvýznamnejší v oblasti nízkych fluenčných tokov častíc, t.j. pri takých expozíciách, pri ktorých väčšina buniek je nezasiahnutých. Lineárna extrapolácia rizika z oblasti stredných dávok (pri ktorých je tento efekt zanedbateľný) do oblastí nízkych dávok (pri ktorých je dominantný) by viedlo podhodnoteniu radónového rizika pre pobytové priestory. Ďalším dôsledkom

by bola nutnosť predefinovať veľkosť terčov pre alfa častice, pretože senzitívna oblasť pre indukciu rakoviny by zaberala oveľa väčší objem ako je objem terčových jadier.

Bystanderov efekt sme analyzovali na epidemiologických dátach Lubina mikrodozimetrickým modelom popísaným v kap.7.4. Pre rôzne kalibračné konštanty γ a koeficient k , ktorý reprezentoval počet buniek citlivých na bystanderovu odozvu, sme vypočítali hodnotu χ^2 . Na obr.8.2 je zobrazený jeho priebeh pre exponenciálnu distribúciu produktov premeny v hliene a heterogénnu distribúciu terčových buniek v pľúcnom epiteli. Minimalizovaním χ^2 sme určili optimálnu hodnotu k a metódou monte Carlo interval spoľahlivosti 95 %. Výsledky sú uvedené v tab.8.4. Bystanderov efekt má podľa našich analýz v radónovej problematike menší vplyv ako v *in-vivo* štúdiách. V *in-vivo* štúdiách dosahuje hodnota parametra $k \approx 50$.



Obr.8.2 Vplyv bystanderového efektu a kalibračnej konštanty γ na hodnotu chí kvadrátu. Spodná časť obrázku reprezentuje vrstevnice χ^2 .

Tab.8.4. Bystanderov efekt pre jednotlivé distribúcie terčových buniek (homogénne HOM; heterogénne HET) a rôzne distribúcie produktov premeny ^{222}Rn (exponenciálne EXP; lineárne LIN) v hliene. Výsledky sú zároveň uvedené aj pre rôzne predpokladané frakcie nefajčiarov v baníckych kohortách.

Frakcia nefajčiarov	EXP		LIN	
	HOM	HET	HOM	HET
0.1	1.8 (0.2,7.4)	1.8 (0.2,7.6)	0.6 (0.0,2.8)	0.6 (0.0,3.0)
0.2	1.2 (0.0,5.2)	1.2 (0.0,5.0)	0.4 (0.0,2.2)	0.4 (0.0,2.4)
0.3	0.8 (0.1,4.0)	0.8 (0.0,3.8)	0.4 (0.0,2.0)	0.4 (0.0,2.2)

Jedna z prvých prác, ktorá sa venovala analýze vplyvu bystanderového efektu v radónovej problematike bola práca Littla a Wakeforda [R99]. Vychádzali z pomeru medzi smernicami pravdepodobnosti transformácie v oblasti nízkych a vysokých expozícií, ktorý určili z pomeru medzi počtom vzniknutých rakovín na jednotku expozície v pobytových ERR_h a baníckych ERR_m priestoroch:

$$\frac{\lim_{\langle N \rangle \rightarrow 0^+} \frac{dTF}{d \langle N \rangle}}{\lim_{\langle N \rangle \rightarrow \infty} \frac{dTF}{d \langle N \rangle}} = \frac{\text{ERR}_h}{\text{ERR}_m} \quad (8.7)$$

kde N reprezentuje počet zasiahnutých buniek produktami premeny radónu. Vypočítané hodnoty boli verifikované na epidemiologických dátach baníkov z Colorada. Z práce vyplynulo, že parameter k je menší ako 1 s hornou hranicou intervalu spoľahlivosti medzi 1 až 6.5, čo je porovnateľné s našimi údajmi. V oboch štúdiách bola použitá iná metóda výpočtu ako aj vstupné dáta.

9. Výpočet relatívneho rizika vzniku rakoviny pľúc u baníkov.

9.1 Vplyv fajčenia a produktov premeny radónu na riziko vzniku rakoviny pľúc

Fajčenie a radiácia patria medzi činitele, ktoré ovplyvňujú riziko vzniku rakoviny pľúc, no ich vzájomné pôsobenie nie je zatiaľ dostatočne preskúmané a môže byť protichodné. Cigaretový dym obsahuje viac ako 3000 chemikálií toxického charakteru, ktoré dráždením pľúcnej sliznice vyvolávajú zvýšenú produkciu hlienovej vrstvy, ktorá slúži ako ochranná vrstva terčových buniek pred žiarením. Z tohto dôvodu radiačné riziko u fajčiarov je nižšie ako u nefajčiarov. Na druhej strane nižšia spotreba cigariet zvyšuje síce radiačné riziko, ale vzhľadom na dominantný vplyv fajčenia je celkové riziko oveľa nižšie.

Informácie o fajčiarskych návykoch baníkov a sú limitované a preto sa nedá jednoznačne navrhnúť optimálny model popisujúci vplyv fajčenia a radónu na výskyt rakoviny pľúc u baníkov. V súčasných prácach sa predovšetkým skúmajú aditívne a multiplikatívne rizikové modely fajčenia. Oba modely adekvátnym spôsobom popisujú epidemiologické dáta takmer vo všetkých baníckych kohortách v ktorých existujú údaje o fajčiarskych návykoch (okrem baníkov z Colorada). Údaje

o výskyte rakoviny pľúc baníkov exponovaných vysokými radonovými koncentraciami v Colorade nie sú konzistentné s aditívnym modelom. Z dostupných epidemiologických údajov však vyplýva, že celkové rakovinové riziko je menšie ako súčin rizík z fajčenia a radónovej expozície, ale zároveň väčšie ako ich súčet.

Aditívny rizikový model fajčenia možno nepriamo vylúčiť aj z analýz Littla, ktorý v práci [R21] porovnával pokles ERR v kohorte baníkov z Coloráda a ľudí ožiarených atómovou bombou v Japonsku. Pozad'ový výskyt rakoviny pľúc v Japonsku sa po skončení vojny prudkým nárastom spotreby cigariet zvýšil v porovnaní s baníkmi z Colorada. Pri aditívnej väzbe medzi fajčením a radiáciou by časové zvýšenie pozad'ového výskytu rakoviny pľúc malo za následok pokles ERR spojeného s radiáciou. Tento pokles by mal byť výraznejší v Japonskej kohorte ako v baníckej. Výsledok bol však opačný, čo nepriamo potvrdzuje nekonzistentnosť aditívneho modelu.

9.1.1 Sub-multiplikatívny model

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:

$$RR_{\text{aditívny}}(s, w) = RR(s, 0) + RR(0, w) - 1 \quad (9.1)$$

a multiplikatívneho rizikového modelu:

$$RR_{\text{multiplikatívny}}(s, w) = RR(s, 0) * RR(0, w) \quad (9.2)$$

$RR(s, 0)$ reprezentuje relatívne riziko z fajčenia a $RR(0, w)$ relatívne riziko z radónovej expozície. Podľa kalibračnej rovnice (8.4) pre $RR(0, w)$ platí:

$$RR(0, w) = [1 + \beta * Y_{\text{min } e}(w)] \quad (9.3)$$

Modely pre výpočet $RR(s, 0)$ boli podrobne popísané v kap.3. Zastúpenie aditívneho a multiplikatívneho modelu na celkovom relatívnom riziku $RR(s, w)$ sme charakterizovali zmiešavacím faktorom λ :

$$\begin{aligned} RR(s, w) &= [RR_{\text{aditívny}}(s, w)]^\lambda * [RR_{\text{multiplikatívny}}(s, w)]^{1-\lambda} = \\ &= [RR(s, 0) * RR(0, w)]^\lambda [RR(s, 0) + RR(0, w) - 1]^{1-\lambda} \end{aligned} \quad (9.4)$$

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

$$RR(w) = \frac{RR(s, w)}{RR(s, 0)} = [1 + \beta * Y_{\text{min } e}(w)]^\lambda \left[1 + \frac{\beta}{RR(s, 0)} Y_{\text{min } e}(w) \right]^{1-\lambda} \quad (9.5)$$

Pri kalibrácii mikrodozimetrických modelov bolo problematické stanoviť priemerný počet vyfajčených cigariet v baníckych kohortách a tým určiť hodnotu relatívneho rizika z fajčenia $RR(s, 0)$. V literatúre sa tento údaj nevyskytuje, a preto sme ho museli odhadnúť. Predpokladali sme, že baníci vyfajčia v priemere 10-18 cigariet za deň. Podľa fajčiarskych modelov, ktoré sme popísali v kapitole 3

zodpovedá takýmto fajčiarskym návykom riziko zo širokého intervalu $RR(s,0) \in \langle 6,44 \rangle$. Prehľad údajov je v tab.9.1.

Tab.9.1 Relatívne riziko RR pre fajčiarov predikované rôznymi modelmi pre rôzne fajčiarske návyky s .

Fajčiarsky model	RR(s,0)				Interval
	s=10 c day ⁻¹	s=13 c day ⁻¹	s=15 c day ⁻¹	s=18 c day ⁻¹	
Lineárny	6	8	9	10	6-10
Exponenciálny	8	15	23	44	8-44
Doll & Peto	7	10	12	16	9-16

V BEIR VI sa udáva pre súčasných fajčiarov hodnota $RR(s,0) = 22$ a pre predošlých fajčiarov $RR(s,0) = 9.4$. Vzhľadom na malý počet kalibračných dát $RR(w)$ sme pri kalibrovaní mikrodozimetrických modelov použili hodnotu $RR(s,0) = 13$. Iná voľba $RR(s,0)$ nemala takmer žiadny vplyv na jednoznačnosť a presnosť určenia parametra λ . Optimálne hodnoty parametra λ spolu so štandardnými neistotami uvádzame v tab.9.2

Tab.9.2 Prehľad optimálnych hodnôt λ so štandardnými odchýlkami pre jednotlivé modely.

Percento nefajčiarov	Distribúcia		Model				
	Rádionuklidov	Terčových buniek	State	Boundary	LET	Bystander	Track
0.1	EXP	HET	1.02±0.37	0.84±0.34	0.88±0.31	1.03±0.36	0.91±0.32
		HOM	0.99±0.34	0.83±0.30	0.91±0.32	1.02±0.35	1.22±0.48
	LIN	HET	1.13±0.45	0.81±0.29	0.79±0.28	1.04±0.36	1.00±0.35
		HOM	1.08±0.37	0.82±0.29	0.83±0.29	1.03±0.35	1.17±0.42
0.2	EXP	HET	1.12±0.41	1.09±0.39	1.14±0.41	1.04±0.36	1.30±0.49
		HOM	1.13±0.41	1.06±0.37	1.16±0.41	1.02±0.35	1.71±0.89
	LIN	HET	1.22±0.46	0.97±0.33	0.94±0.32	1.04±0.36	1.34±0.52
		HOM	1.17±0.41	0.97±0.33	0.98±0.33	1.02±0.38	1.59±0.71
0.3	EXP	HET	1.22±0.45	1.37±0.52	1.42±0.56	1.06±0.36	1.97±1.02
		HOM	1.16±0.43	1.31±0.49	1.43±0.56	1.04±0.36	2.60±2.03
	LIN	HET	1.29±0.50	1.15±0.40	1.09±0.38	1.05±0.36	1.92±1.02
		HOM	1.23±0.45	1.14±0.39	1.14±0.41	1.03±0.35	2.37±1.47

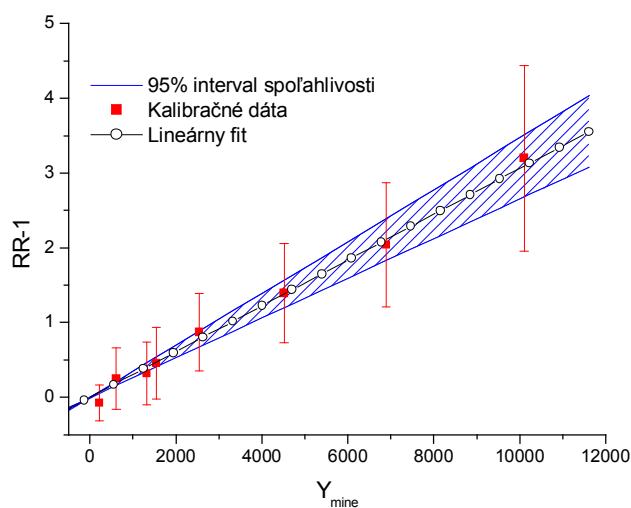
Optimálna hodnota λ je zaťažená veľkými neistotami, a blíži sa k hodnote $\lambda=1$. Z tohoto hľadiska by vzájomné pôsobenie fajčenia a produktov premeny mohlo byť skôr multiplikatívne ako aditívne. Štatistickými testami na hladine významnosti $\alpha = 0.05$ sa však nedala zamietnuť hypotéza aj o ich aditívnom pôsobení.

9.1.2 Aditívny a multiplikatívny model.

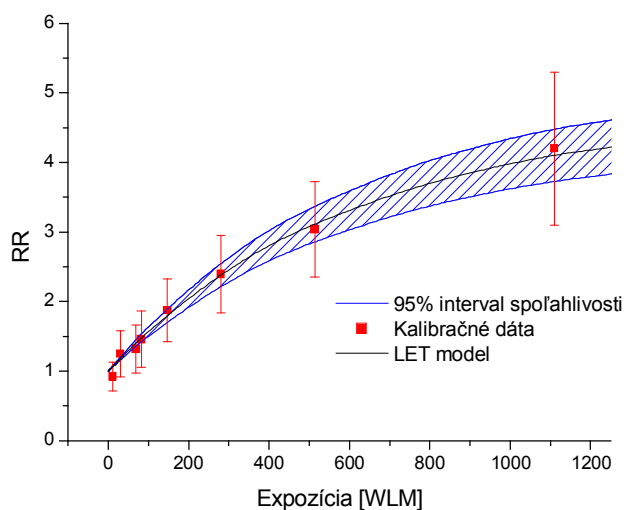
Zo štatistického hľadiska multiplikatívny aj aditívny model sú rovnocenné. V ďalšej časti sme ich vyšetrovali samostatne. Kalibračné dáta [Lu95] relatívneho radiačného rizika $RR(w)$ sme fitovali funkciou:

$$RR(w) = [1 + \gamma * Y_{\text{mine}}(w)] \quad (9.6)$$

Výsledky kalibrácie v závislosti od predpokladaných fajčiarskych návykov baníkov, distribúciou produktov premeny radónu v hlienovej vrstve a rozloženia terčových buniek v pľúcnom epiteli sú zhrnuté v tab.9.3. Kvalitatívny priebeh kalibračných kriviek pre jednotlivé mikrodozimetrické modely bol rovnaký a pre ilustráciu uvádzame na obr.9.1 kalibračnú krivku LET modelu.



Obr. 9.1 Kalibračná krivka LET modelu. (Kalibrácia bola prevedená pre heterogénnu distribúciu terčových buniek v pľúcnom epiteli a exponenciálnu distribúciu produktov premeny radónu v hlienovej vrstve).



Obr.9.2a Priebeh RR pre baníkov porovnaný s epidemiologickými dátami (LET model)

Tab.9.3a Kalibračná konštanta γ a koeficient korelácie R pre State vector model

State vector model				
Percento nefajčiarov	Distribúcia		γ	R
	Rádionuklidov	Terčových buniek		
0.1	EXP	HET	160416±34642	0.990
		HOM	175753±37963	0.990
	LIN	HET	125611±26984	0.992
		HOM	134194±28965	0.992
0.2	EXP	HET	137464±29712	0.992
		HOM	149787±32378	0.991
	LIN	HET	112753±24358	0.993
		HOM	120883±26110	0.993
0.3	EXP	HET	120180±26002	0.993
		HOM	130435±28217	0.992
	LIN	HET	102743±22216	0.993
		HOM	130435±28217	0.992

Tab.9.3b Kalibračná konštanta γ a koeficient korelácie R pre model hraničnej energie

Model hraničnej energie				
Percento nefajčiarov	Distribúcia		γ	R
	Rádionuklidov	Terčových buniek		
0.1	EXP	HET	52.1 ±11.2	0.986
		HOM	56.0 ±12.1	0.986
	LIN	HET	38.6 ±8.3	0.988
		HOM	41.5 ±8.9	0.988
0.2	EXP	HET	46.3 ±9.9	0.991
		HOM	49.6 ±10.7	0.990
	LIN	HET	35.8 ±7.7	0.991
		HOM	38.4 ±8.3	0.991
0.3	EXP	HET	41.5 ±8.9	0.992
		HOM	44.4 ±9.6	0.992
	LIN	HET	33.3 ±7.2	0.990
		HOM	35.7 ±7.7	0.992

Tab.9.3c Kalibračná konštanta γ a koeficient korelácie R pre Let model

LET model				
Percento nefajčiarov	Distribúcia		γ [10^4]	R
	Rádionuklidov	Terčových buniek		
0.1	EXP	HET	3,7 \pm 0,8	0,988
		HOM	3,9 \pm 0,8	0,988
	LIN	HET	2,3 \pm 0,5	0,987
		HOM	2,5 \pm 0,6	0,987
0.2	EXP	HET	3,1 \pm 0,7	0,991
		HOM	3.3 \pm 0.7	0.992
	LIN	HET	2.1 \pm 0.4	0.990
		HOM	2.3 \pm 0.5	0.990
0.3	EXP	HET	2.6 \pm 0.6	0.992
		HOM	2.9 \pm 0.6	0.992
	LIN	HET	1.9 \pm 0.41	0.991
		HOM	2.1 \pm 0.4	0.992

Tab.9.3d Kalibračná konštanta γ a koeficient korelácie R pre Bystander model

Bystander model				
Percento nefajčiarov	Distribúcia		γ	R
	Rádionuklidov	Terčových buniek		
0.1	EXP	HET	25286 \pm 5453	0.990
		HOM	27792 \pm 5992	0.990
	LIN	HET	12370 \pm 2702	0.989
		HOM	13266 \pm 2892	0.991
0.2	EXP	HET	28556 \pm 6158	0.991
		HOM	31221 \pm 6732	0.990
	LIN	HET	14536 \pm 3163	0.992
		HOM	15591 \pm 3388	0.992
0.3	EXP	HET	29760 \pm 6418	0.991
		HOM	32432 \pm 6993	0.991
	LIN	HET	15793 \pm 3432	0.992
		HOM	16938 \pm 3677	0.994

Tab.9.3e Kalibračná konštanta γ a koeficient korelácie R pre Track model

Track model				
Percento nefajčiarov	Distribúcia		γ	R
	Rádionuklidov	Terčových buniek		
0.1	EXP	HET	52539 ±11315	0.989
		HOM	17515 ±3779	0.991
	LIN	HET	36963 ±7970	0.990
		HOM	15040 ±3244	0.991
0.2	EXP	HET	43797 ±9451	0.992
		HOM	15405 ±3333	0.992
	LIN	HET	33010 ±7125	0.992
		HOM	13573 ±2934	0.991
0.3	EXP	HET	37424 ±8180	0.991
		HOM	13752 ±8990	0.989
	LIN	HET	29891 ±6474	0.991
		HOM	12399 ±2692	0.989

Z rovnice (9.5) sme pre rôzne fajčiarske statusy aditívnym a multiplikatívnym rizikovým modelom (aditívny model $\lambda = 0$, pre multiplikatívny $\lambda = 1$) určili relatívne riziká podľa nasledovných vzťahov:

- riziko pre fajčiarov (aditívny model): $RR_{Add,smok}(W) = 1 + \gamma \frac{RR_{miner}(s,0)}{RR_{smoker}(s,0)} R_{30\mu m}(W)$
- riziko pre fajčiarov (multiplikatívny model): $RR_{Mul,smoker}(W) = 1 + \gamma R_{30\mu m}(W)$
- riziko pre nefajčiarov (aditívny model): $RR_{Add,nosmoker}(W) = 1 + \gamma RR(s,0) R_{11\mu m}(W)$
- riziko pre nefajčiarov (multiplikatívny model): $RR_{Mul,nosmoker}(W) = 1 + \gamma R_{11\mu m}(W)$
- riziko pre fajčiarov + nefajčiarov (aditívny model): $RR_{Add,smok}(W) = 1 + \gamma Y_{mine}(W)$
- riziko pre fajčiarov + nefajčiarov (multiplikatívny model): $RR_{Mul,smoker}(W) = 1 + \gamma Y_{mine}(W)$

Derivovaním relatívneho rizika $RR(W)$ sme získali prírastok relatívneho rizika na jednotku expozície:

$$ERR/WLM = \frac{dRR}{dW} \quad (9.7).$$

Vypočítali sme pomer prírastkov rakoviny pľúc na jednotku expozície ERR/WLM medzi nefajčiarskymi a fajčiarskymi skupinami. Z aditívneho modelu vyplynulo:

$$\left[\frac{(ERR/WLM)_{nosmoke}}{(ERR/WLM)_{smoke}} \right]_{aditívny} \approx 30 - 50 \quad (9.8),$$

z multiplikatívneho:

$$\left[\frac{(ERR/WLM)_{nosmoke}}{(ERR/WLM)_{smoke}} \right]_{\text{multiplikatívny}} \approx 2 \quad (9.9).$$

Z výsledkov vyplýva, že pre multiplikatívny model bol tento pomer 25 krát menší pre ako pre aditívny model. Vypočítané hodnoty sme porovnali s publikovanými. Lubin analyzoval [Lu95] epidemiologické údaje o výskyte rakoviny pľúc fajčiarov a nefajčiarov. Do analýz zahrnul kohorty z Číny, Coloráda, Newfoundlandu, New Mexica a Radium Hill, v ktorých existovali informácie o fajčiarskych návykoch. Z analýzy publikovanej v BEIR VI vyplynulo, že prírastok rakoviny pľúc na jednotku expozície ERR/WLM je pre nefajčiarov $(ERR/WLM)_{nosmoke} = 1.02\%$ (95% CI: 0.15-7.18%) a pre fajčiarov $(ERR/WLM)_{smoke} = 0.48\%$ (95% CI: 0.18-1.27%). Podľa týchto údajov je pomer prírastkov pľúcnej rakoviny medzi nefajčiarskymi a fajčiarskymi skupinami:

$$\left[\frac{(ERR/WLM)_{nosmoke}}{(ERR/WLM)_{smoke}} \right] \approx 2 \quad (9.10)$$

čo nás viedlo k zamietnutiu aditívneho vplyvu fajčenia a radiácie na celkové rakovinové riziko. V ďalších výpočtoch sme predpokladali čistú multiplikatívnu väzbu.

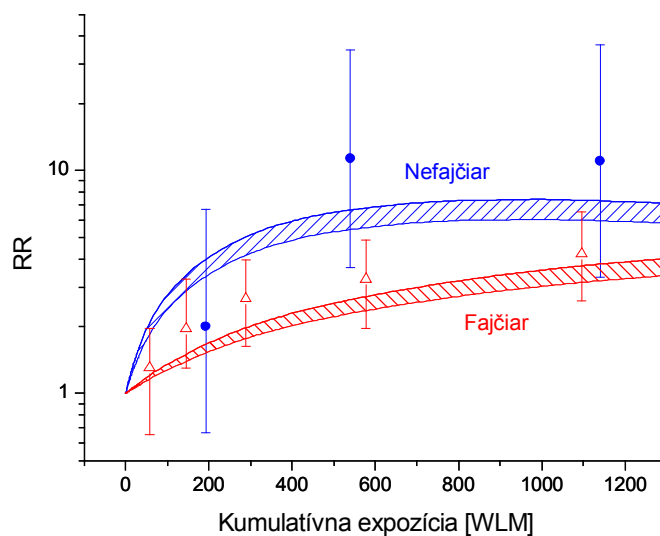
V práci [R100] sa analyzovali epidemiologické údaje o výskyte rakoviny pľúc iba tých baníkov, ktorých celková kumulatívna expozícia nepresiahla 100 WLM. Z analýzy vyplynulo, že $ERR/WLM=0.80\%$ (95% CI: 0.3-1.4%). Keďže táto expozičná oblasť je z hľadiska predikcie rizika v pobytových priestoroch najdôležitejšia, použili sme ju na verifikáciu kalibrácie mikrodozimetrických modelov. Vypočítali sme ERR/WLM pre expozície do 100WLM a výsledky zhrnuli do tab. 9.4. Z porovnania vyplýva, že naše hodnoty sú v rámci neistôt v súlade s horeuvedenou štúdiou.

Tab.9.4a ERR/WLM [%] vypočítané mikrodozimetrickými modelmi pre expozičnú oblasť do 100 WLM a exponenciálnu distribúciu produktov premeny ²²²Rn v hliene.

Model	Heterogénna distribúcia terčových buniek			Homogénna distribúcia terčových buniek		
	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
State	0.59 (0.51,0.66)	0.61 (0.53,0.69)	0.63 (0.55,0.72)	0.58 (0.51,0.66)	0.6 (0.52,0.68)	0.63 (0.54,0.71)
Boundary	0.52 (0.45,0.59)	0.56 (0.49,0.63)	0.6 (0.52,0.68)	0.52 (0.45,0.59)	0.56 (0.49,0.63)	0.59 (0.52,0.67)
LET	0.53 (0.47,0.6)	0.57 (0.5,0.64)	0.61 (0.53,0.68)	0.54 (0.47,0.6)	0.58 (0.51,0.65)	0.61 (0.53,0.68)
Bystander	0.56 (0.49,0.62)	0.56 (0.5,0.63)	0.57 (0.5,0.64)	0.56 (0.49,0.63)	0.56 (0.5,0.63)	0.57 (0.5,0.64)
Track	0.54 (0.48,0.6)	0.59 (0.52,0.66)	0.63 (0.54,0.72)	0.58 (0.51,0.65)	0.62 (0.53,0.7)	0.64 (0.54,0.75)

Tab.9.4b ERR/WLM [%] vypočítané mikrodozimetrickými modelmi pre expozičnú oblasť do 100WLM a lineárnu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn v hliene.

Model	Heterogénna distribúcia terčových buniek			Homogénna distribúcia terčových buniek		
	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
State	0.60 (0.53,0.67)	0.61 (0.54,0.69)	0.63 (0.55,0.72)	0.59 (0.52,0.67)	0.61 (0.53,0.68)	0.74 (0.64,0.84)
Boundary	0.53 (0.47,0.59)	0.56 (0.5,0.62)	0.59 (0.52,0.66)	0.53 (0.47,0.59)	0.56 (0.49,0.62)	0.58 (0.52,0.65)
LET	0.52 (0.46,0.59)	0.55 (0.49,0.62)	0.58 (0.51,0.64)	0.53 (0.46,0.59)	0.56 (0.49,0.62)	0.58 (0.51,0.65)
Bystander	0.7 (0.58,0.82)	0.68 (0.57,0.79)	0.68 (0.57,0.78)	0.69 (0.58,0.81)	0.67 (0.57,0.78)	0.67 (0.57,0.77)
Track	0.55 (0.49,0.62)	0.59 (0.52,0.66)	0.62 (0.53,0.71)	0.57 (0.5,0.64)	0.61 (0.53,0.69)	0.64 (0.54,0.73)



Obr.9.2b Priebeh RR pre fajčiarov a nefajčiarov porovnaný s epidemiologickými dátami (LET model)

Tab.9.5a Hodnoty ERR/WLM [10^{-3}] vypočítané State vector modelom pre fajčiarov a nefajčiarov. Výsledky sú uvedené pre heterogénnu a homogénnu distribúciu terčových buniek ako aj pre exponenciálnu a lineárnu distribúciu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn v mukuse.

Mucus	Status	Heterogénna distribúcia terčových buniek			Homogénna distribúcia terčových buniek		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
EXP	Fajčiari	3.3 (2.9,3.7)	2.8 (2.4,3.2)	2.4 (2.1,2.8)	3.2 (2.8,3.7)	2.8 (2.4,3.1)	2.4 (2.1,2.7)
	Nefajčiari	8.9 (7.7,10)	7.6 (6.6,8.6)	6.6 (5.7,7.5)	9.1 (8,10.3)	7.8 (6.7,8.8)	6.7 (5.8,7.7)
LIN	Fajčiari	3.6 (3.2,4.1)	3.3 (2.9,3.8)	3.1 (2.7,3.5)	3.6 (3.2,4.1)	3.3 (2.9,3.7)	3.6 (3.1,4.1)
	Nefajčiari	6.3 (5.5,7.1)	5.8 (5,6.5)	5.3 (4.6,6)	6.4 (5.6,7.2)	5.8 (5.1,6.6)	6.4 (5.5,7.3)

Tab.9.5b Hodnoty ERR/WLM [10^{-3}] vypočítané modelom prahovej energie pre fajčiarov a nefajčiarov. Výsledky sú uvedené pre heterogénnu a homogénnu distribúciu terčových buniek ako aj pre exponenciálnu a lineárnu distribúciu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn v mukuse.

Mucus	Status	Heterogénna distribúcia terčových buniek			Homogénna distribúcia terčových buniek		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
EXP	Fajčiari	3.5 (3.1,4.0)	3.1 (2.8,3.5)	2.8 (2.4,3.2)	3.6 (3.1,4.0)	3.1 (2.8,3.5)	2.8 (2.4,3.2)
	Nefajčiari	8.8 (7.7,9.9)	7.8 (6.9,8.8)	7.0 (6.1,7.9)	8.9 (7.8,10.0)	7.9 (6.9,8.8)	7.0 (6.1,7.9)
LIN	Fajčiari	3.9 (3.4,4.3)	3.7 (3.3,4.1)	3.5 (3.1,3.9)	3.9 (3.4,4.3)	3.6 (3.2,4.1)	3.5 (3.1,3.9)
	Nefajčiari	6.3 (5.0,6.7)	5.9 (5.2,6.6)	5.6 (4.9,6.2)	6.4 (5.6,7.1)	5.9 (5.3,6.6)	5.6 (4.9,6.2)

Z kalibračných kriviek sme určili priebehy rizika pre baníkov, pre baníkov fajčiarov a baníkov nefajčiarov a porovnali ich s dostupnými epidemiologickými dátami (obr.9.2a, obr.9.2b). V oblasti nízkych expozícií riziko prudko stúpa a pri stredných a vysokých expozíciách dochádza k jeho saturácii. V celom sledovanom intervale riziko nefajčiarov je vyššie ako fajčiarov. V tab.9.5 sú zhrnuté výsledky ERR/WLM pre jednotlivé modely. Ako sme už spomínali z epidemiologických údajov vyplynulo, že prírastok rakoviny pľúc na jednotku expozície ERR/WLM je pre nefajčiarov $(\text{ERR/WLM})_{\text{nosmoker}} = 0,0102$ (95% CI: 0.0015-0,070) a pre fajčiarov $(\text{ERR/WLM})_{\text{smoker}} = 0,0048$ (95% CI: 0.0018-0.127). Naše hodnoty sú v rámci neistôt v súlade s týmito údajmi.

Tab.9.5c Hodnoty $ERR/WLM[10^{-3}]$ vypočítané LET modelom pre fajčiarov a nefajčiarov. Výsledky sú uvedené pre heterogénnu a homogénnu distribúciu terčových buniek ako aj pre exponenciálnu a lineárnu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn v mukuse.

Mucus	Status	Heterogénnu distribúcia terčových buniek			Homogénnu distribúcia terčových buniek		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
EXP	Fajčiari	3.3 (2.9,3.7)	2.7 (2.4,3.1)	2.3 (2.0,2.6)	3.3 (2.9,3.7)	2.8 (2.5,3.1)	2.4 (2.1,2.7)
	Nefajčiari	11.4 (10.0,12.8)	9.5 (8.4,10.7)	8.2 (7.1,9.2)	11.2 (9.8,12.5)	9.4 (8.2,10.5)	8.0 (7.0,9.1)
LIN	Fajčiari	3.8 (3.3,4.3)	3.5 (3.1,3.9)	3.3 (2.9,3.7)	3.8 (3.4,4.2)	3.5 (3.1,3.9)	3.3 (2.9,3.7)
	Nefajčiari	7.1 (6.2,7.9)	6.5 (5.8,7.2)	6.0 (5.4,6.7)	7.0 (6.2,7.8)	6.5 (5.7,7.2)	6.0 (5.3,6.7)

Tab.9.5d Hodnoty $ERR/WLM [10^{-3}]$ vypočítané bystanderovým modelom pre fajčiarov a nefajčiarov. Výsledky sú uvedené pre heterogénnu a homogénnu distribúciu terčových buniek ako aj pre exponenciálnu a lineárnu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn v mukuse.

Hit Mucus	Status	Heterogénnu distribúcia terčových buniek			Homogénnu distribúcia terčových buniek		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
EXP	Fajčiari	3.5 (3.1,3.9)	3.0 (2.6,3.3)	2.5 (2.2,2.8)	3.5 (3.1,3.9)	2.9 (2.6,3.3)	2.5 (2.2,2.8)
	Nefajčiari	8.9 (7.8,9.9)	8.3 (7.3,9.3)	7.5 (6.6,8.4)	9.1 (8.1,10.2)	8.4 (7.4,9.4)	7.6 (6.7,8.5)
LIN	Fajčiari	3.7 (3.1,4.4)	3.6 (3.0,4.1)	3.3 (2.8,3.9)	3.7 (3.1,4.3)	3.5 (3.0,4.1)	3.3 (2.8,3.8)
	Nefajčiari	4.8 (3.9,5.6)	5.0 (4.2,5.8)	5.0 (4.2,5.8)	4.9 (4.1,5.8)	5.1 (4.3,5.9)	5.1 (4.3,5.9)

Tab.9.5e Hodnoty ERR/WLM[10⁻³] vypočítané track modelom pre fajčiarov a nefajčiarov. Výsledky sú uvedené pre heterogénnu a homogénnu distribúciu terčových buniek ako aj pre exponenciálnu a lineárnu distribúciu produktov premeny ²²²Rn v mukuse.

Track Mucus	Status	Heterogénnu distribúcia terčových buniek			Homogénnu distribúcia terčových buniek		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
EXP	Fajčiari	3.5 (3.1,3.9)	3.1 (2.8,3.5)	2.8 (2.4,3.2)	3.8 (3.4,4.3)	3.6 (3.1,4.0)	3.3 (2.8,3.8)
	Nefajčiari	9.1 (8.1,10.2)	7.9 (6.9,8.8)	6.8 (5.8,7.8)	6.9 (6.1,7.8)	6.3 (5.4,7.1)	5.7 (4.8,6.6)
LIN	Fajčiari	3.9 (3.4,4.3)	3.7 (3.2,4.1)	3.5 (3.0,4.0)	3.9 (3.5,4.4)	3.8 (3.3,4.3)	3.6 (3.0,4.1)
	Nefajčiari	6.3 (5.6,7.1)	5.8 (5.1,6.6)	5.4 (4.6,6.1)	5.9 (5.2,6.6)	5.5 (4.8,6.2)	5.1 (4.3,5.9)

Z porovnania výsledkov vyplýva, že mikrodozimetrické modely sú schopné predikovať radiačné riziko v závislosti od fajčiarskeho statusu pre nízke aj vysoké expozície. Mikrodozimetrické modely sme použili na predikciu pravdepodobnosti vzniku rakoviny pľúc u bývalých československých baníkov a dosiahli sme výsledky porovnateľné s epidemiologickými údajmi. Výsledky sme publikovali v [R118], kde sa možno s nimi podrobnejšie zoznámiť.

Mikrodozimetrické modely možno považovať za vhodný prostriedok na predikciu rizika aj v pobytových priestoroch. Pri výpočtoch bude treba zohľadniť rôzne ožarovacie podmienky v baniach a v domácnostiach.

Vplyv fajčenia na rakovinové riziko z hľadiska dvojmutačného- modelu.

Dvojmutačný- model nebolo potrebné kalibrovať, pretože priamo určuje hodnoty relatívneho rizika RR. Modelom sme vyšetrili vplyv fajčenia na vznik rakoviny pľúc a testovali sme vzájomnú väzbu medzi fajčením a radiáciou. Pravdepodobnosť transformácie $T(\sigma, WLM)$ závisela od fajčiarskeho statusu σ ($\sigma=0$ nefajčiar; $\sigma=1$ fajčiar) a kumulatívnej expozície WLM ($WLM_{background}$ zodpovedala pozadovej expozície). Relatívne riziko pre vznik rakoviny pľúc RR sme počítali podľa rovnice:

$$RR(\sigma, WLM) = \frac{T(\sigma, WLM)}{T(\sigma = 0, WLM_{background})} \quad (9.11)$$

a porovnávali ho s relatívnym rizikom vypočítaným za predpokladu aditívnej väzby medzi fajčením a radiáciou:

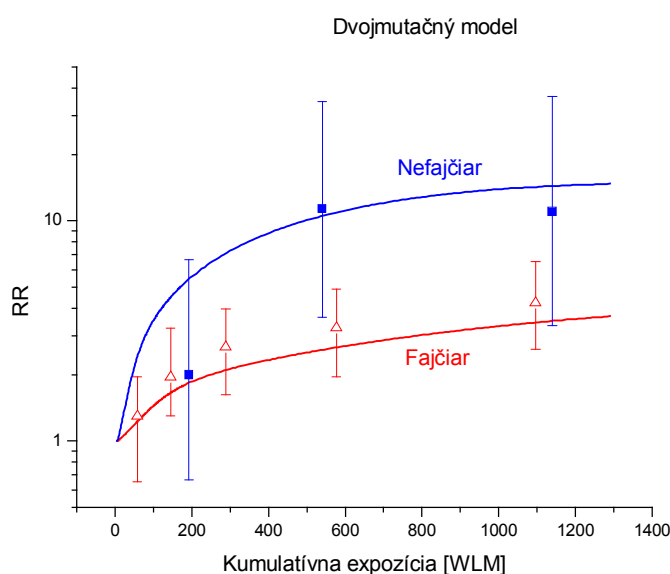
$$RR_{aditive}(\sigma, WLM) = \frac{T(0, WLM)}{T(\sigma = 0, WLM_{background})} + \frac{T(\sigma, 0)}{T(\sigma = 0, WLM_{background})} - 1 \quad (9.12)$$

a za predpokladu multiplikatívnej väzby:

$$RR_{multiplicative}(\sigma, WLM) = \frac{T(0, WLM)}{T(\sigma = 0, WLM_{background})} * \frac{T(\sigma, 0)}{T(\sigma = 0, WLM_{background})} \quad (9.13)$$

Potvrdilo sa, že aj podľa tohto modelu výsledné riziko vyvolané kumulatívnym pôsobením fajčenia a radiácie RR bolo väčšie ako súčet rizík od oboch karcinogénnych faktorov $RR_{additive}$ ale menšie ako súčin týchto parciálnych rizík $RR_{multiplicative}$. Pri výpočtoch sme predpokladali zahájenie fajčenia v 15 roku života, pričom v baniach sa fárilo medzi 27.5-37.5 rokom života.

Dvojmutačným modelom sme vypočítali závislosť RR(W) pre fajčiarov a nefajčiarov a výsledky sú uvedené v tab.9.5d resp. zobrazené na obr. 9.3.



Obr.9.3 Priebeh RR pre fajčiarov a nefajčiarov porovnaný s epidemiologickými dátami (Dvojmutačný model, fackia nefajčiarov 20%)

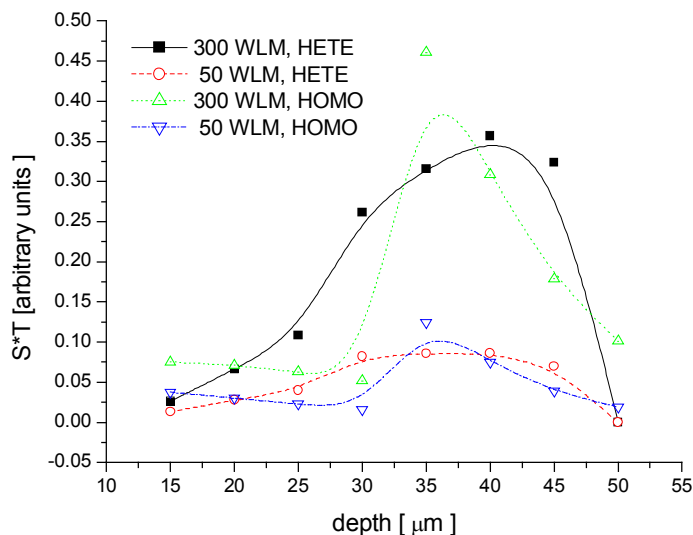
Tab.9.5d Hodnoty $ERR/WLM[10^{-3}]$ vypočítané dvojmutačným modelom pre fajčiarov a nefajčiarov.

Status	ERR/WLM [10^{-3}]
Fajčiar	3.0
Nefajčiar	17.8

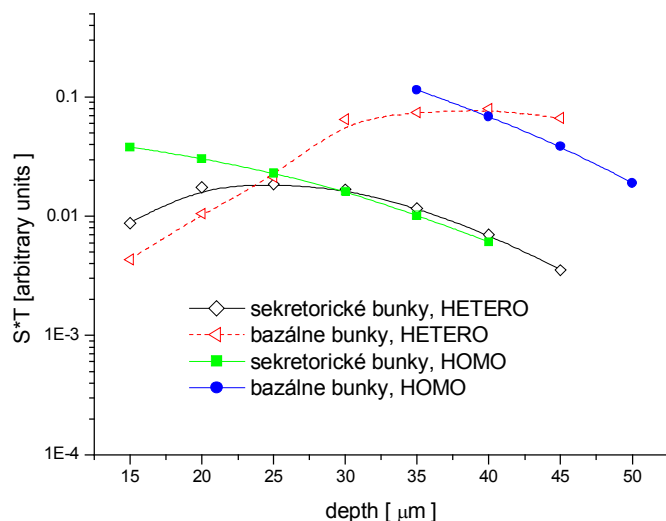
V porovnaní s ostatnými modelmi, dvojmutačný model predikuje pre nefajčiarov podstatne vyšší nárast relatívneho rizika na jednotku expozície.

9.2 Pravdepodobnosť biologickej odozvy v závislosti od hĺbky pľúcneho tkaniva

Mikrodozimetrickými modelmi sme vyšetrili priebeh radiačného rizika vo vnútri pľúcneho



Obr.9.4 Hĺbkovú distribúciu frakcie prežívajúcich buniek S^*T pre kumulatívnu expozíciu 50 a 300 WLM. Pri výpočte sa predpokladala homogénna (HOMO) aj heterogénna (HETE) distribúcia terčových buniek v pľúcnom tkanive



Obr.9.5 Pravdepodobnosť transformácie bazálnych a sekretorických buniek pri kumulatívnej expozícii 50 WLM. Pri výpočte sa predpokladala homogénna (HOMO) aj heterogénna (HETE) distribúcia terčových buniek v pľúcnom tkanive

epitelu. Vypočítali sme hĺbkovú distribúciu frakcie inaktivovaných I a transformovaných prežívajúcich buniek S^*T váhovaných pravdepodobnosťou ich výskytu v danej hĺbke. Zvolili sme dve kumulatívne expozície (50 WLM, 300WLM), ktoré reprezentovali nízku a strednú radiačnú záťaž. Rozloženie rizika bolo približne rovnaké pre všetky použité modely. Pre ilustráciu uvádzame výsledky získané pomocou LET modelu (obr. 9.4)

Pri homogénnom rozložení terčových buniek pravdepodobnosť ich inaktivácie a transformácie s hĺbkou v pľúcnom epitele mierne klesala. Prudký nárast v oblasti 35 μm bol spôsobený výskytom bazálnych buniek.

Pri heterogénnom rozložení terčových buniek pravdepodobnosť S^*T stúpala a dosiahla svoje maximum v hĺbke 30-45 μm . Pri nízkej expozícii 50 WLM bolo riziko rovnomerne rozložené v oblasti 35-45 μm , s nárastom kumulatívnej expozície (300 WLM) sa machimálna radiačná záťaž presúvala smerom k hlbšie položeným bunkám.

Na obr.9.5 je zobrazená pravdepodobnosť transformácie bazálnych a sekretorických buniek pri kumulatívnej expozícii 50 WLM. Radiačný účinok je väčší pre bazálne bunky než pre sekretorické. Pre heterogénne rozložené

bazálne bunky s rastúcou hĺbkou tkaniva pravdepodobnosť transformácie stúpa, pre sekretorické je takmer konštantná. Je to dôsledok rozloženia terčových buniek v tkanive.

Pravdepodobnosť inaktivácie bola v priemere o tri až päť rádov vyššia ako pravdepodobnosť transformácie a preto ju možno považovať za prevládajúci biologický dôsledok interakcie alfa častíc s jadrom. Oba efekty záviseli od distribúcie terčových buniek.

9.3 Senzitivita bazálnych a sekretorických buniek

Mikrodozimetrickými modelmi sme vypočítali pomer medzi rádiosenzitivitami bazálnych a sekretorických buniek podľa vzťahu (9.14):

$$P = \frac{[T * S]_{\text{bazal}}}{[T * S]_{\text{sekret}}} \quad (9.14)$$

kde $[T * S]_{\text{bazal}}$, $[T * S]_{\text{sekret}}$ reprezentuje strednú hodnotu prežívajúcej frakcie transformovaných bazálnych, resp. sekretorických buniek, exponovaných v radiačnom poli s expozíciou menšou ako 100 WLM. Výsledky pre jednotlivé distribúcie produktov premeny radónu v hlienovej vrstve sú zhrnuté v tab.9.6.

Tab.9.6a Pomer medzi senzitivitou bazálnych a sekretorických buniek pri exponenciálnom rozložení produktov premeny ^{222}Rn a rovnakej expozície.

Model	HET		HOM	
	Nefačiar	Fajčiar	Nefačiar	Fajčiar
State vector	5.2	3.5	3.6	1.8
Hraničnej energie	4.1	3.8	2.2	1.8
LET	3.6	2.9	1.7	1.2
Bystander	4.9	3.6	3.1	1.7
Track	5.6	3.7	3.5	1.8

Tab.9.6b Pomer medzi senzitivitou bazálnych a sekretorických buniek pri lineárnom rozložení produktov premeny ^{222}Rn a rovnakej expozície.

Model	HET		HOM	
	Nefačiar	Fajčiar	Nefačiar	Fajčiar
State vector	5.3	4.7	3.6	2.9
Hraničnej energie	4.1	4.0	2.2	2.1
LET	3.8	3.5	1.9	1.6
Bystander	5.1	3.6	3.3	1.7
Track	5.5	5.1	3.5	3.1

Z analýzy vyplynulo, že pri tej iste expozícii je karcinogénne riziko bazálnych buniek 1.7-5.6 krát väčšie ako riziko sekretorických buniek. Podľa tabuľky konverzných faktorov (tab.6.5) pri rovnakej expozícii absorbujú bazálne bunky približne 2 krát menšiu dávku ako bunky sekretorické. Z tohto dôvodu možno usúdiť, že rádiosenzitivita bazálnych buniek na jednotku v nich absorbovanej dávky je 3.4-11.2 krát väčšia ako rádiosenzitivita sekretorických buniek na jednotku absorbovanej dávky.

V práci Hofmanna [R117] sa určovala pravdepodobnosť transformácie bazálnych a sekretorických buniek pri expozícii 20 WLM, pričom v 4 generácii ich pomer dosahoval hodnotu 2.4 pre ²¹⁸Po a 5.4 pre ²¹⁴Po, čo zodpovedá našim výpočtom.

V ICRP 66 sa dávka v pľúcnom tkanive počíta ako aritmetický priemer dávky v bazálnych a sekretorických bunkách. Tento postup bol zvolený najmä preto, lebo sa predpokladala rovnaká rádiosenzitivita oboch typov buniek. Podľa našich analýz je citlivosť bazálnych buniek na jednotku absorbovanej dávky približne 3.4-11.2 v porovnaní so sekretorickými bunkami. Z tohto dôvodu bude potrebné prehodnotiť hodnoty váhovacích koeficientov terčových buniek v ICRP 66.

10. Korekcie na režim ožarovania.

Podľa epidemiologických analýz pravdepodobnosť vzniku rakoviny pľúc závisí od podmienok ožarovania (expozičná rýchlosť, expozičná doba, čas, ktorý uplynul od poslednej expozície apod.). Kalibrácia a kalibračné konštanty odvodené v predchádzajúcich kapitolách sa vzťahujú na predikciu mortality ľudí vo veku 58 rokov, ktorí boli ožarovaní 6 rokov. Pretože cieľom práce je určiť radónové riziko pre bežnú populáciu, ktorá má iný režim expozície ako baníci, bolo nutné zohľadniť aspoň vplyv niektorých významných parametrov na predikciu rizika, medzi ktoré patrí vek, v ktorom je jedinec ožarovaný a čas, ktorý uplynul od expozície.

10.1 Frakcie deliacich sa buniek

Robbins a Meyer experimentálne určovali frakcie deliacich sa buniek v bronchiálnom systéme. Zistili, že približne v 30 roku života sa za deň rozdelí $f_0=0,005$ bazálnych buniek, z čoho odvodili, že bunkový cyklus v priemere trvá: $\tau = \frac{1d}{0.005} \approx 200dni$. Frakcia deliacich sa buniek f však nebola konštantná, ale exponenciálne klesala – po každom uplynutí 15 rokov približne na polovicu:

$$f = f_0 \exp\left(-\frac{\ln 2}{15}t\right) \quad (10.1)$$

Pokles frakcie f naznačoval, že so starnutím sa pravdepodobne predlžuje dĺžka mitózy terčových buniek alebo niektoré bunky zastavujú svoj bunkový cyklus. Keďže bunka je najzraniteľnejšia počas delenia, na radiačnú odozvu musí vplývať stredná frakcia deliacich sa buniek \bar{f} za obdobie, v ktorom bol jedinec exponovaný. Ak predpokladáme, že ožarovanie trvalo čas T , potom

$$\bar{f} = \frac{1}{T} \int_0^T f_0 \exp\left(-\frac{\ln 2}{15} t\right) dt \quad (10.2)$$

Pri kalibrácii mikrodozimetrických modelov sme použili dáta, ktoré zodpovedali 6 ročnému ožarovaniu jedinca $T_0=6$ r. Zmena doby ožarovania T má preto nasledovný vplyv na výpočet relatívneho rizika RR:

$$RR(w) = \left[\frac{1 + \gamma * \frac{\frac{1}{T} \int_0^T \exp\left(-\frac{\ln 2}{15} t\right) dt}{\frac{1}{T_0} \int_0^6 \exp\left(-\frac{\ln 2}{15} t\right) dt} Y(w)}{1 + \gamma * \frac{T_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{\ln 2}{15} T\right)\right)}{T \left(1 - \exp\left(-\frac{\ln 2}{15} 6\right)\right)} Y(w)} \right] \quad (10.3)$$

10.2 Čas uplynutý od expozície („time since exposure“efekt)

Podľa epidemiologických výskumov sa vo všetkých baníckych kohortách potvrdilo, že účinky ionizujúceho žiarenia sa redukujú s časom, ktorý uplynul od expozície. Dvojmutačným modelom sme vyšetrili závislosť poklesu ERR/WLM (prírastku relatívneho rizika na jednotku expozície) od času, ktorý uplynul od expozície a fitovali ho exponenciálnou funkciou:

$$[ERR / WLM] = [ERR_0 / WLM_0] \exp\left(-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} t\right) \quad (10.4)$$

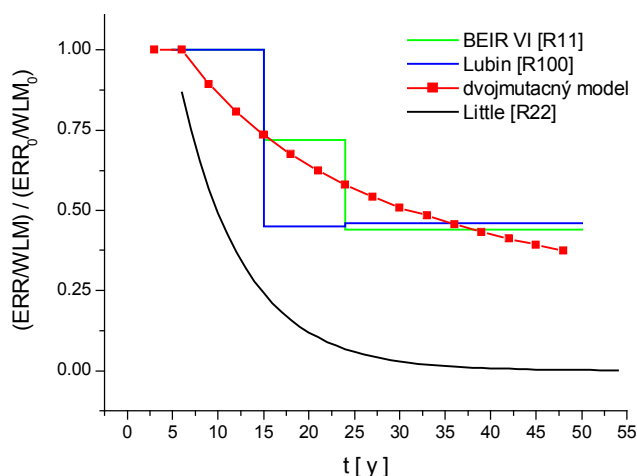
Predpokladali sme, že ožarovanie začalo v 25 roku života a trvalo 6 rokov. Z analýzy vyplynulo, že prídavné relatívne riziko na jednotku expozície ERR/WLM kleslo po uplynutí $T_{1/2}=13.8$ rokoch približne na polovicu. Výsledok je konzistentný s viacerými štúdiami. Napríklad NCRP udávalo hodnotu $T_{1/2}=20$ rokov [R11], resp. v práci [R97] bolo publikované $T_{1/2}=15$ rokov. Tento efekt („time since exposure“) sme zohľadnili v mikrodozimetrických modeloch zavedením korekčného faktora θ_{since} vyjadreným rovnicou (10.5):

$$\theta_{since} \approx \exp\left(-\frac{\ln 2}{13.8} t\right) \quad (10.5):$$

Na obr.10.1 sú pre ilustráciu zobrazené priebehy $(ERR/WLM)/(ERR_0/WLM_0)$ v závislosti od času, ktorý uplynul po expozícii. ERR_0 (resp. ERR) reprezentuje prídavné relatívne riziko tesne po expozícii (resp. po uplynutí času t). Výsledky sú zároveň porovnané s viacerými dostupnými zdrojmi:

- BEIR VI model [R11],
- epidemiologická analýza Littla [R22],
- Lubinová analýza epidemiologických dát z 11 kohort. Do tejto analýzy boli zahrnutí len baníci, ktorých kumulatívna expozícia nepresiahla 50 WLM [R100].

Pokles ERR/WLM pre baníkov z Colorada je oveľa vyšší ako v iných modeloch. Je to pravdepodobne spôsobené špecifickosťou tejto kohorty, ktorá sa vyznačuje vysokými expozíciami. V ostatných prípadoch sú výsledky porovnateľné.



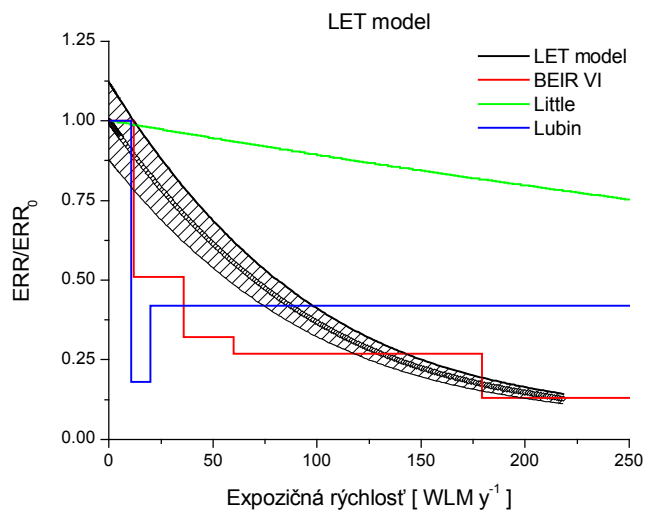
Obr.10.1 Priebehy $(ERR/WLM)/(ERR_0/WLM_0)$ v závislosti od času, ktorý uplynul po expozícii. Výsledky sú získané z BEIR VI modelu [R11], epidemiologická analýza Litla [R22], Lubinová analýza epidemiologických dát [R100].

10.3 Expozičná rýchlosť

Závislosť ERR/WLM ako funkcie expozičnej rýchlosti je pre LET model znázornená na obr.10.2. Výsledky sú porovnané s nasledovnými dostupnými zdrojmi:

- BEIR VI model [R11], ktorý vznikol analýzou z 11 kohort z celého sveta,
- analýza epidemiologických dát uránových baníkov z Coloráda, ktorú vypracoval Litla [R22],
- Lubinova analýza epidemiologických dát baníkov, u ktorých kumulatívna expozícia nepresiahla 50 WLM [R100].

Vo všetkých modeloch (okrem dvojmutačného) sa potvrdil podobný nárast prídavného rakovinového rizika na jednotku expozície ERR/WLM s poklesom expozičnej rýchlosti. Tento jav sa nazýva inverzný dose-rate efekt. Pre žiarenie s malou ionizačnou schopnosťou (napr. gama) by bola situácia odlišná - pokles expozičnej rýchlosti by viedol k zníženiu biologického účinku.



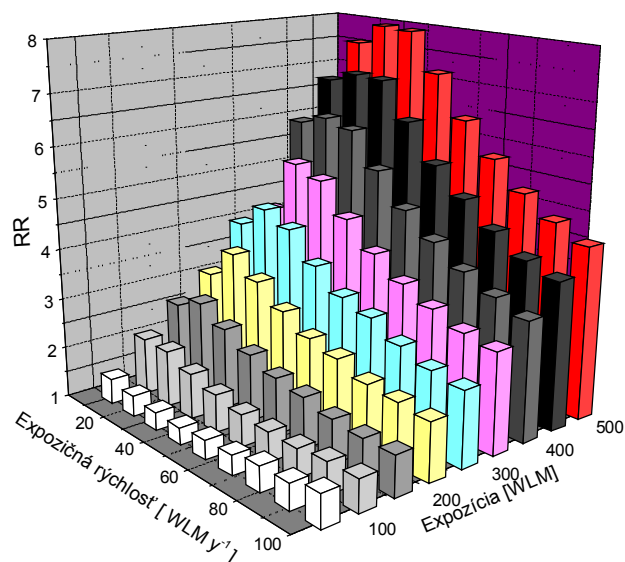
Obr.10.2 Priebehy ERR/ERR_0 v závislosti od expozičnej rýchlosti. Výsledky sú porovnané s údajmi publikovanými v BEIR VI [R11], s epidemiologickou analýzou Litla [R22], a Lubina [R100].

Z obrázku vyplýva, že pokles ERR/WLM predikovaný Littlom je oveľa menší ako pokles predpovedaný epidemiologickým modelom BEIR VI, alebo mikrodozimetrickými modelmi. Je to pravdepodobne spôsobené zdrojom Littlových dát. Vo svojich analýzach použil epidemiologické dáta pre baníkov z Coloráda, ktorí patria medzi kohortu s najnižším počtom prídavných rakovín na jednotku expozície.

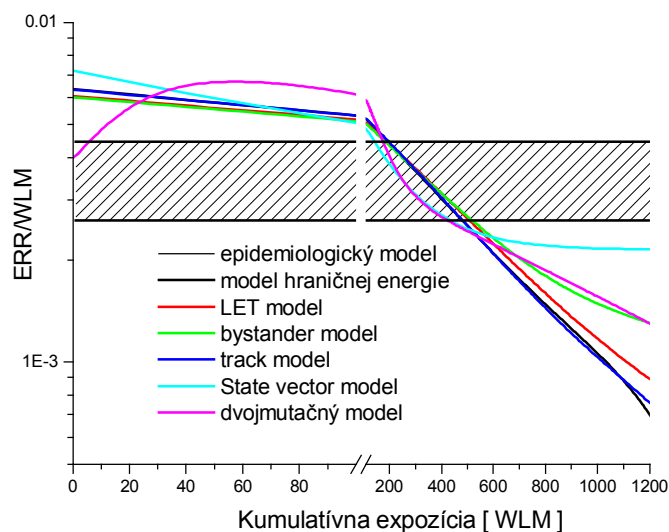
Výsledky mikrodozimetrických modelov pre expozičné rýchlosti menšie ako 10 WLM y⁻¹ sú v rámci neistôt totožné s výsledkami [R11, R22, R100]. Táto oblasť je významná pre predikciu radónového rizika v pobytových priestoroch. Mikrodozimetrické modely predikujú pre stredné expozičné rýchlosti pomalší pokles ERR/WLM ako epidemiologické štúdie.

Dvojmutačným modelom sme skúmali vzájomný vzťah medzi kumulatívnou expozíciou a expozičnou rýchlosťou. Radiačná odozva je zobrazená na obr.10.3. Z výsledkov vyplýva, že expozičná rýchlosť nemá významný vplyv na radiačné riziko v oblasti veľmi nízkych expozícií. Podľa analýz, ktoré sme vykonali dvojmutačným modelom dochádzalo v oblasti nízkych expozícií k miernemu poklesu rizika pripadajúceho na jednotku expozície. Ostatné modely tento pokles nezaznamenali. Výsledok je v súlade s experimentálnymi štúdiami na zvieratách [R101] ako aj s biofyzikálnymi predpokladmi. Pri prechode jednej alfa častice bunkou, by sa inverzný efekt nemal prejaviť, pretože zasiahnutá bunka nemôže “vedieť” a teda ani reagovať na žiadne zmeny v dávkových rýchlostiach. Rádiosenzitivita buniek nie je rovnaká počas celého bunkového cyklu. Ak sa aplikuje tá istá dávka dlhodobo (tj. s menšou expozičnou rýchlosťou), zvyšuje sa frakcia zasiahnutých buniek v najcitlivejšej fáze delenia, čo má za následok zvýšenie biologickej odozvy. Inverzný efekt je preto charakteristický pri viacnásobných zásahoch buniek, čo zodpovedá stredným a vysokým expozíciám. Pokles biologickej odozvy s nárastom expozičnej rýchlosti môže byť spôsobený zvýšením inaktívácie bunky pred jej delením ako aj saturáciou biologickej odozvy.

Na obr.10.4 sú porovnané priebehy prírastku relatívneho rizika na jednotku expozície ERR/WLM s epidemiologickým modelom, ktorý predpokladá lineárny nárast RR s expozíciou. V oblasti stredných expozícií sú výsledky porovnateľné, v oblasti malých expozícií epidemiologické modely podhodnocujú radónové riziko.



Obr.10.3 Vplyv kumulatívnej expozície a expozičnej rýchlosti na priebeh relatívneho rizika podľa dvojmutačného modelu.



Obr.10.4 Priebeh ERR/WLM v závislosti od expozície pre jednotlivé modely (mikrodozimetrické a epidemiologické)

11. Relatívne riziko vzniku rakoviny pľúc pre bežnú populáciu.

V posledných desiatich rokoch sa publikovalo mnoho štúdií zameraných na zistenie korelácie medzi radónovou expozíciou v pobytových priestoroch a výskytom rakoviny pľúc. Niektoré ukázali pozitívnu a iné negatívnu koreláciu. Prehľad týchto štúdií bol spracovaný Sametom Stydleyom [R11]. Vo väčšine prípadov išlo o geografické korelácie, ktoré vyžadujú zvoliť niekoľko oblastí (regiónov) s vysokými ako aj s nízkymi koncentraciami radónu v budovách. V týchto regiónoch sa v malom množstve vytipovaných bytov priamo meria koncentrácia radónu a predpokladá sa, že stredná hodnota charakterizuje koncentráciu v danej oblasti. Interpretácia geografických korelácií môže byť

skomplikovaná koreláciami medzi radónovými koncentráciami a geografickými vlastnosťami životného prostredia. Napríklad miesta s vysokou koncentráciou radónu sa častejšie vyskytujú v skalnatých a kopcovitých oblastiach ako v údoliach riek, kde je sústredený priemysel a väčšina populácie. Na druhej strane pozitívna korelácia medzi rakovinou pľúc a rozvojom priemyslu (zrejme spojená s fajčením), môže prekryť alebo zdanlivo obrátiť akúkoľvek väzbu medzi rakovinou pľúc a radónom. Ďalšie problémy pri interpretácii geografických vplyvov sú spojené s tým, že mnohí ľudia, ktorí v danom regióne zomreli, sa sem len prisťahovali.

Medzi významné ekologické analýzy patrí Cohenova štúdia úmrtnosti na rakovinu pľúc v USA [R103]. Podľa tohto výskumu je štatisticky významná antikorelácia medzi radónom a rakovinou. Relatívne riziko klesá o 0,002 na 1Bqm^{-3} . Cohen to považoval za dôkaz pre odmietnutie lineárnej, neprahovej teórie karcinogenézy spojenej s inhaláciou radónu. Takáto interpretácia bola však (z biologického hľadiska) pre väčšinu odborníkov neprijateľná, pretože odporovala teórii dávka-účinok. Stidley a Samet [R11] upozornili, že disproporcie môžu byť spôsobené fajčiarskymi návykmi, pretože vysoké koncentrácie radónu (v Cohenovej štúdii) sa vyskytovali v západných štátoch, v ktorých je spotreba cigariet na obyvateľa oveľa nižšia ako hocikde inde v USA. Väčšina odbornej verejnosti preto považuje výsledky Cohenovej štúdie za spochybnenie ekologických štúdií ako vhodného zdroja pre odhad radónového rizika v obytných priestoroch.

Ďalšie informácie pre odhad zdravotných dôsledkov z expozície radónu poskytujú analytické štúdie pacientov s rakovinou pľúc (tzv. „case-control“). Dotazníkmi, poprípade inou formou, sa zisťuje história ich bývania v rôznych domoch. V ideálnom prípade sa koncentrácie radónu určujú priamym meraním v súčasnosti a v minulosti obývaných bytoch. Ak nie je možné uskutočniť takéto priame merania, odvádzajú sa koncentrácie z vlastností bytov pomocou parametrov, ktoré korelujú s expozíciou radónu (napr. z typu konštrukcie domu). Takýto postup je však zdrojom chýb. Okrem toho v analytických štúdiách mnohokrát chýbajú údaje o fajčiarskych návykoch pacientov ako aj informácie o koncentrácii radónu vo vonkajších priestoroch. Malé hodnoty RR, ale aj faktory, ktoré sme práve spomenuli, obmedzujú použitie analytických metód na priamy odhad rizika v obytných priestoroch. Tieto štúdie majú skôr verifikačný charakter.

11.1 Radiačné riziko populácie.

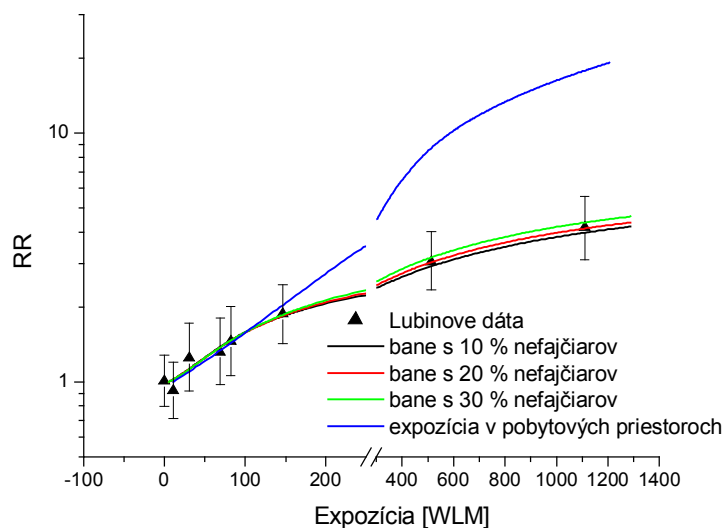
Rôzne expozičné podmienky v baniach a v domoch ako aj iné fajčiarske návyky znemožňujú priamu extrapoláciu pravdepodobnosti vzniku rakoviny pľúc baníkov k enviromentálnym expozíciám. Mikrodozimetrické modely sú však schopné zohľadniť všetky významné vplyvy na radiačnú odozvu. Do modelov sme zakomponovali aj vplyv modifikujúcich faktorov (vek, dĺžka ožarovania a doba, ktorá uplynula od expozície „time since exposure“), ktoré sme analyzovali v predchádzajúcej kapitole. Celkový ožarovací čas T sme rozdelili na päťročné intervaly $T_0=5$ rokov a odvodili korekčný faktor Ω pre bytové priestory:

$$\Omega = \frac{\sum_{i=1}^5 \frac{1}{5} \left[\exp\left(-\frac{\ln 2}{13.8}(T - iT_0)\right) \frac{1}{T_0} \int_{(i-1)T_0}^{iT_0} \left(\exp\left(-\frac{\ln 2}{15}t\right) dt \right) \right]}{\left[\exp\left(-\frac{\ln 2}{13.8}(T - 6)\right) \int_0^6 \left(\exp\left(-\frac{\ln 2}{15}t\right) dt \right) \right]} \quad (11.1)$$

Relatívne riziko RR pre pobytové priestory sme potom počítali podľa kalibračnej rovnice (9.6), ktorá bola modifikovaná korekčným faktorom Ω :

$$RR(Bq m^{-3}) = \left[1 + \gamma * \Omega * Y_{\text{home}}(Bq m^{-3}) \right] \quad (11.2)$$

Pre expozičné podmienky v domácnostiach sme vypočítali odozvové funkcie a kalibračnými konštantami sme im priradili RR. Radónové riziko sme hodnotili pre populáciu Európskej únie, v ktorej fajčí 42 % dospelaj mužskej a 28 % ženskej populácie čo približne zodpovedá 35 % z celkovej populácie [R102]. Mikrodozimetrickými modelmi sa podarilo vypočítať riziko v závislosti na fajčiarskych návykoch. Dosiahnuté výsledky sú zhrnuté v tab.11. V Slovenskej republike je podiel fajčiarov vyšší v porovnaní s európskymi krajinami. Na obr. 11.1 sú porovnané radiačné odozvy pre banké a pobytové priestory, ktoré sme získali dvojmutačným modelom. Z obrázku vyplýva, že aj pri tomto modele do expozície 100WLM neexistujú významné rozdiely medzi rizikom v baniach a domácnostiach.



Obr.11.1 Priebeh RR v závislosti od kumulatívnej expozície pre pobytové a domáce priestory porovnané s epidemiologickými dátami Lubina

Z výsledkov vyplýva, že pre lineárnu distribúciu terčových buniek je prírastok rizika na jednotku expozície nižšie ako pri exponenciálnej distribúcii a to najmä pre fajčiarsku geometriu dýchacích ciest. Pri kalibračných dátach je zároveň dôležité poznať zastúpenie fajčiarov, pretože odhad rizika môže byť ovplyvnený z tejto neurčitosti až o dvojnásobnú hodnotu, v závislosti od použitého mikrodozimetrického modelu.

Tab.11a Hodnoty $ERR \cdot 10^{-3} \text{ Bq}^{-1} \text{ m}^3$ v pobytových priestoroch vypočítané modelom prahovej energie pre fajčiarov, nefajčiarov a populáciu. Výsledky sú uvedené pre heterogénnu a homogénnu distribúciu terčových buniek ako aj pre exponenciálnu a lineárnu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn v mukuse. (Pri výpočte boli použité rôzne kalibračné konštanty, určené z baníckych kohort s rôznym zastúpením nefajčiarov: 0.1;0.2;0.3).

State-vector		Heterogénnu distribúcia terčových buniek			Homogénnu distribúcia terčových buniek		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
E X P	Populácia	2.1 (1.9,2.4)	1.6 (1.4,1.8)	1.3 (1.1,1.5)	2.1 (1.9,2.4)	1.6 (1.4,1.8)	1.3 (1.1,1.5)
	Nefajčiari	2.9 (2.5,3.3)	2.2 (1.9,2.5)	1.8 (1.5,2)	2.9 (2.5,3.3)	2.2 (1.9,2.5)	1.7 (1.5,2)
	Fajčiari	0.7 (0.6,0.8)	0.6 (0.5,0.6)	0.4 (0.4,0.5)	0.7 (0.6,0.8)	0.5 (0.5,0.6)	0.4 (0.4,0.5)
L I N	Populácia	1.6 (1.4,1.8)	1.3 (1.1,1.5)	1.1 (0.9,1.2)	1.6 (1.4,1.8)	1.3 (1.1,1.5)	1.3 (1.1,1.4)
	Nefajčiari	2.0 (1.8,2.2)	1.7 (1.4,1.9)	1.4 (1.2,1.6)	2.0 (1.7,2.2)	1.6 (1.4,1.8)	1.6 (1.4,1.8)
	Fajčiari	0.9 (0.7,1)	0.7 (0.6,0.8)	0.6 (0.5,0.7)	0.8 (0.7,0.9)	0.7 (0.6,0.8)	0.7 (0.6,0.8)

Tab.11b Hodnoty $ERR \cdot 10^{-3} \text{ Bq}^{-1} \text{ m}^3$ v pobytových priestoroch vypočítané modelom prahovej energie pre fajčiarov, nefajčiarov a populáciu. Výsledky sú uvedené pre heterogénnu a homogénnu distribúciu terčových buniek ako aj pre exponenciálnu a lineárnu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn v mukuse. (Pri výpočte boli použité rôzne kalibračné konštanty, určené z baníckych kohort s rôznym zastúpením nefajčiarov: 0.1;0.2;0.3).

Boundary		Heterogénnu distribúcia terčových buniek			Homogénnu distribúcia terčových buniek		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
E X P	Populácia	1.8 (1.6,2.1)	1.4 (1.3,1.6)	1.1 (1.0,1.3)	1.8 (1.6,2.1)	1.4 (1.3,1.6)	1.1 (1.0,1.3)
	Nefajčiari	2.5 (2.2,2.8)	1.9 (1.7,2.2)	1.5 (1.3,1.7)	2.5 (2.2,2.8)	1.9 (1.7,2.2)	1.5 (1.4,1.7)
	Fajčiari	0.6 (0.6,0.7)	0.5 (0.4,0.6)	0.4 (0.3,0.4)	0.6 (0.6,0.7)	0.5 (0.4,0.5)	0.4 (0.3,0.4)
L I N	Populácia	1.3 (1.2,1.5)	1.1 (1.0,1.2)	0.9 (0.8,1.1)	1.3 (1.2,1.5)	1.1 (1.0,1.2)	0.9 (0.8,1.0)
	Nefajčiari	1.6 (1.5,1.8)	1.4 (1.2,1.5)	1.2 (1.0,1.3)	1.7 (1.5,1.9)	1.4 (1.2,1.5)	1.2 (1.0,1.3)
	Fajčiari	0.7 (0.7,0.8)	0.6 (0.5,0.7)	0.5 (0.5,0.6)	0.7 (0.6,0.8)	0.6 (0.5,0.7)	0.5 (0.5,0.6)

Tab.11c Hodnoty $\text{ERR} \cdot 10^3 \text{ Bq}^{-1} \text{ m}^3$ v pobytových priestoroch vypočítané LET modelom pre fajčiarov, nefajčiarov a populáciu. Výsledky sú uvedené pre heterogénnu a homogénnu distribúciu terčových buniek ako aj pre exponenciálnu a lineárnu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn v mukuse. (Pri výpočte boli použité rôzne kalibračné konštanty, určené z baníckych kohort s rôznym zastúpením nefajčiarov: 0.1;0.2;0.3).

LET		Heterogénnu distribúcia terčových buniek			Homogénnu distribúcia terčových buniek		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
E X P	Populácia	2.2 (1.9,2.5)	1.6 (1.4,1.8)	1.2 (1.1,1.4)	2.2 (1.9,2.4)	1.6 (1.4,1.8)	1.2 (1.1,1.4)
	Nefajčiar	3.1 (2.7,3.5)	2.3 (2.0,2.5)	1.7 (1.5,1.9)	3.0 (2.7,3.4)	2.2 (1.9,2.5)	1.7 (1.5,1.9)
	Fajčiar	0.6 (0.5,0.7)	0.4 (0.4,0.5)	0.3 (0.3,0.4)	0.6 (0.5,0.7)	0.4 (0.4,0.5)	0.3 (0.3,0.4)
L I N	Populácia	1.4 (1.2,1.6)	1.2 (1.0,1.3)	1.0 (0.9,1.1)	1.4 (1.3,1.6)	1.2 (1.0,1.3)	1.0 (0.9,1.1)
	Nefajčiar	1.8 (1.6,2.0)	1.5 (1.3,1.6)	1.2 (1.1,1.4)	1.8 (1.6,2.0)	1.5 (1.3,1.6)	1.2 (1.1,1.4)
	Fajčiar	0.7 (0.6,0.8)	0.6 (0.5,0.6)	0.5 (0.4,0.5)	0.7 (0.6,0.8)	0.6 (0.5,0.6)	0.5 (0.4,0.5)

Tab.11d Hodnoty $\text{ERR} \cdot 10^3 \text{ Bq}^{-1} \text{ m}^3$ v pobytových priestoroch vypočítané bystanderovým modelom pre fajčiarov, nefajčiarov a populáciu. Výsledky sú uvedené pre heterogénnu a homogénnu distribúciu terčových buniek ako aj pre exponenciálnu a lineárnu distribúciu produktov premeny ^{222}Rn v mukuse. (Pri výpočte boli použité rôzne kalibračné konštanty, určené z baníckych kohort s rôznym zastúpením nefajčiarov: 0.1;0.2;0.3).

HIT		Heterogénnu distribúcia terčových buniek			Homogénnu distribúcia terčových buniek		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
E X P	Populácia	2.1 (1.8,2.3)	1.5 (1.3,1.7)	1.1 (1.0,1.3)	2.1 (1.8,2.3)	1.5 (1.3,1.7)	1.1 (1.0,1.3)
	Nefajčiar	2.8 (2.5,3.2)	2.0 (1.8,2.3)	1.5 (1.4,1.7)	2.8 (2.5,3.2)	2.0 (1.8,2.3)	1.5 (1.4,1.7)
	Fajčiar	0.7 (0.6,0.7)	0.5 (0.4,0.5)	0.3 (0.3,0.4)	0.7 (0.6,0.7)	0.5 (0.4,0.5)	0.3 (0.3,0.4)
L I N	Populácia	1.8 (1.5,2.1)	1.4 (1.2,1.7)	1.1 (1.0,1.3)	1.8 (1.5,2.1)	1.4 (1.2,1.6)	1.1 (1.0,1.3)
	Nefajčiar	2.2 (1.8,2.6)	1.8 (1.5,2.1)	1.4 (1.2,1.6)	2.2 (1.8,2.6)	1.7 (1.5,2.0)	1.4 (1.2,1.6)
	Fajčiar	1.0 (0.8,1.2)	0.8 (0.7,0.9)	0.6 (0.5,0.7)	1.0 (0.8,1.2)	0.8 (0.7,0.9)	0.6 (0.5,0.7)

Tab.11e Hodnoty $ERR \cdot 10^{-3} Bq^{-1} m^3$ v pobytových priestoroch vypočítané Track modelom pre fajčiarov, nefajčiarov a populáciu. Výsledky sú uvedené pre heterogénnu a homogénnu distribúciu terčových buniek ako aj pre exponenciálnu a lineárnu distribúciu produktov premeny ²²²Rn v mukuse. (Pri výpočte boli použité rôzne kalibračné konštanty, určené z banických kohort s rôznym zastúpením nefajčiarov: 0.1;0.2;0.3).

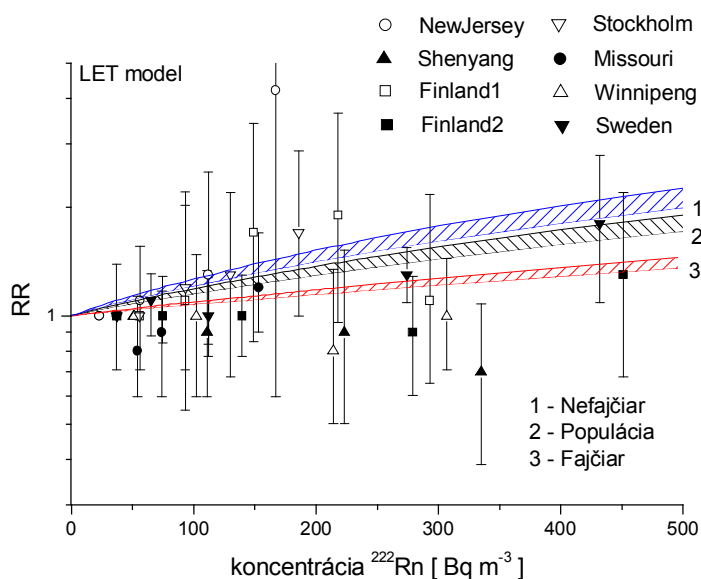
TRACK		Heterogénnu distribúcia terčových buniek			Homogénnu distribúcia terčových buniek		
		0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
E X P	Populácia	1.8 (1.6,2.1)	1.5 (1.3,1.6)	1.2 (1.0,1.4)	1.5 (1.3,1.7)	1.3 (1.1,1.4)	1.1 (0.9,1.3)
	Nefajčiari	2.5 (2.2,2.8)	2.0 (1.7,2.2)	1.6 (1.4,1.8)	1.9 (1.7,2.1)	1.6 (1.4,1.8)	1.4 (1.1,1.6)
	Fajčiari	0.7 (0.6,0.8)	0.5 (0.5,0.6)	0.4 (0.4,0.5)	0.8 (0.7,0.9)	0.7 (0.6,0.8)	0.6 (0.5,0.7)
L I N	Populácia	1.4 (1.2,1.5)	1.2 (1.0,1.3)	1.0 (0.9,1.2)	1.3 (1.2,1.5)	1.2 (1.0,1.3)	1.0 (0.9,1.2)
	Nefajčiari	1.7 (1.5,1.9)	1.5 (1.3,1.6)	1.3 (1.1,1.4)	1.6 (1.4,1.8)	1.4 (1.2,1.6)	1.2 (1.0,1.4)
	Fajčiari	0.8 (0.7,0.9)	0.7 (0.6,0.7)	0.6 (0.5,0.7)	0.8 (0.7,0.9)	0.7 (0.6,0.8)	0.6 (0.5,0.7)

11.2 Porovnanie výsledkov s epidemiologickými štúdiami

Na obr.11.2 sú porovnané priebehy vypočítaného relatívneho rizika RR pre populáciu s Lubinovými epidemiologickými dátami, ktorý analyzoval výskyt rakoviny pľúc v pobytových priestoroch na 8 kohortách, zahrňujúcich viac ako 11000 subjektov z piatich krajín: Kanady, Číny, Fínska, Švédska a Spojených štátov. Koncentrácie v domácnostiach boli merané alfa stopovými detektormi. Najvyššie hodnoty boli zaznamenané vo Fínsku I (210 Bqm⁻³), Štokholme (129 Bqm⁻³) a Winipegu (199 Bqm⁻³); stredné vo Švédsku (107 Bqm⁻³), Fínsku II (100 Bqm⁻³) a v Shenyangu (85 Bqm⁻³); pričom najnižšie v New Jersey (22 Bqm⁻³). Na analýzu výsledkov Lubin a Boice použili log-lineárny regresný model v nasledovnom tvare:

$$\ln[RR(x, x_0)] = \beta(x - x_0) \quad (11.2)$$

kde x_0 reprezentuje ²²²Rn expozíciu referenčnej skupiny a x danú expozíciu. Keďže relatívne riziko pre pobytové priestory je malé, rozdiely medzi lineárnym (používaným pri vyhodnocovaní banických kohort) a log-lineárnym modelom sú minimálne. Hodnoty RR pri 150 Bqm⁻³ v týchto krajinách oscilovali v relatívne širokom intervale $RR \in (0.9, 1.7)$. V štyroch štúdiách (Fínsko, New Jersey, Štokholm, Švédsko) sa prejavila významná korelácia medzi radónovou expozíciou a rakovinovým rizikom, pretože dolná hranica intervalu spoľahlivosti bola väčšia ako 1. V Shenyangu a Winnipengu sa nepotvrdila žiadna korelácia (horný interval spoľahlivosti nepresahuje 1). Skombinovaním týchto dát sa potvrdil trend narastania rakovinového rizika s expozíciou $RR(100 Bqm^{-3})=1.15$ (95% C I: 1.01-1.30).



Obr.11.1 Priebeh RR v pobytových priestoroch pre fajčiarov, nefajčiarov a populáciu v závislosti od kumulatívnej expozície.

Ďalším dostupným zdrojom informácií o relatívnom riziku RR sú epidemiologické štúdie zahrňujúce viac ako 7000 rakovinových prípadov zo 14 európskych miest (Švédska, Fínska, UK, Nemecka, Čiech, Talianska, Španielska, Rakúska, Francúzska). Tieto informácie boli spracované Darbynom [R119], a ich prehľad je uvedený v tab.11.1. Relatívne riziko pri koncentrácii 100 Bq m^{-3} pokrýva v tejto štúdii široký interval (0.98-2.48), avšak iba v piatich kohortách je významne odlišné od 1. Informácie o koncentráciách sa získavali nielen meraním súčasnej koncentrácie radónu, v domoch, ktoré boli predmetom záujmu, ale aj z koncentrácie dhožijúceho ^{210}Pb , zachyteného na sklenených povrchoch. Skombinovaním týchto dát sa potvrdil trend narastania rakovinového rizika. Ak sa pri vyhodnocovaní nebrali do úvahy chyby spojené s určením koncentrácie, relatívne riziko s expozíciou 100 Bq m^{-3} dosahovalo hodnotu $\text{RR}=1.10$ (95% CI: 1.01-1.22), v opačnom prípade $\text{RR}=1.17$ (95% CI: 1.03-1.37). Tieto výsledky sú v rámci neistôt porovnateľné s našimi hodnotami.

Lubin a Boice analyzovali vplyv fajčiarskych návykov v pobytových priestoroch. Spracovali údaje z piatich oblastí (New Jersey, Shenyang, Stockholm, Sweden a Missouri) a log-normálnym modelom vypočítali hodnoty $\text{RR}_{\text{nonsmoker}}$ pre nefajčiarov [R13]. Pri koncentrácii 150 Bq m^{-3} relatívne riziko dosahuje hodnotu $\text{RR}_{\text{nonsmoker}}=1.18$ (95% CI =0.8-1.6), ktorá je porovnateľná s $\text{RR}=1.24$ (95% CI 1.0-1.5), keď sa pri spracovaní údajov nezohľadňovali fajčiarske návyky. Výsledky pre nefajčiarov boli významne ovplyvnené Štokholmskou štúdiou. Ak sa pri spracovaní údajov táto kohorta vynechala, hodnota $\text{RR}_{\text{nonsmoker}}$ klesla na 1.02.

Tab.11.1 Prehľad relatívneho rizika v pobytových priestoroch jednotlivých miest pre koncentráciu 100Bq m^{-3} .

Štúdia s referenciou	Rok publikovania	Počet rakovinových eventov	Priemerná koncentrácia ^{222}Rn (Bq m^{-3})	RR	Interval spoľahlivosti 95% CI
Stockholm ^[R104]	1992	201	130	1.55	(1.23-2.00)
Swedish nationwide ^[R105]	1994	1 281	110	1.10	(1.01-1.22)
S. Finland ^[R106]	1996	164	220	1.80	(0.90-3.50)
Finnish nationwide ^[R107]	1996	517	100	1.11	(0.94-1.31)
SW England ^[R108]	1998	982	60	1.08	(0.97-1.20)
W. Germany ^[R109]	1998	1 449	50	0.98	(0.82-1.17)
Swedish never-mokers ^[R110]	2001	258	80	1,28	(0.95-2.05)
Czech Republic ^[R111]	2001	210	500	1.09	(1.02-1.21)
Italy-Trento ^[R112]	2001	138	130	1.40	(0.30-6.60)
Spain ^[R113]	2002	163	130	2.48	(1.12-5.48)
Austria ^[R114]	2002	194	200	1.25	(1.08-1.43)
France ^[R115]	2002	486	141	1.04	(0.99-1.11)
E. Germany ^[R116]	2003	1 053	80	1.08	(0.97-1.20)
Italy-Rome	-	384	110	1.10	-

V analýzach sa objavili mnohé nekonzistentnosti, v rámci alebo medzi štúdiami. Napríklad v New Jersey nebola zistená žiadna korelácia (medzi RR a radónovou koncentráciou) pre nefajčiarov, slabá pre ľahkých fajčiarov a negatívna pre silných fajčiarov. Ak sa do štúdie nezradili prípady s veľkými karcinómami, RR sa zväčšovalo s radónovou koncentráciou. V Štokholme sa objavila pozitívna korelácia pre nefajčiarov a ťažkých fajčiarov. Pozitívna korelácia sa prejavila u ľudí žijúcich priamo v Štokholme na rozdiel od tých, ktorí žili mimo mesta. Pozitívne korelácie sa zmenšovali, ak sa pri spracovaní výsledkov kládla väčšia váha na expozície kumulované v poslednom období. Tento výsledok protirečí analýzam z baní. Vo Švédsku sa neprejavili žiadne rozdiely v RR pre rôzne fajčiarske skupiny. Štúdie poukázali, že produkty premeny radónu spôsobujú vznik malých karcinómov a andenokarcinómov.

Čiastočná protichodnosť spomínaných výsledkov nabáda k opatrnosti pri ich interpretácii. Meta-analýzy epidemiologických štúdií z pobytových priestorov a baní potvrdzujú trend zvyšovania rakovinového rizika s expozíciou radónu. Tieto výsledky sú však v rozpore s ekologickými štúdiami, ktoré sa z tohto dôvodu považujú za nevhodné pri určovaní radónového rizika. Je však nevyhnutné

vykonať ešte veľa podobných meta-analýz s dôrazom na vplyv rôznych parametrov ovplyvňujúcich radónové riziko. Meta-analýzy preto slúžia na verifikáciu výpočtov.

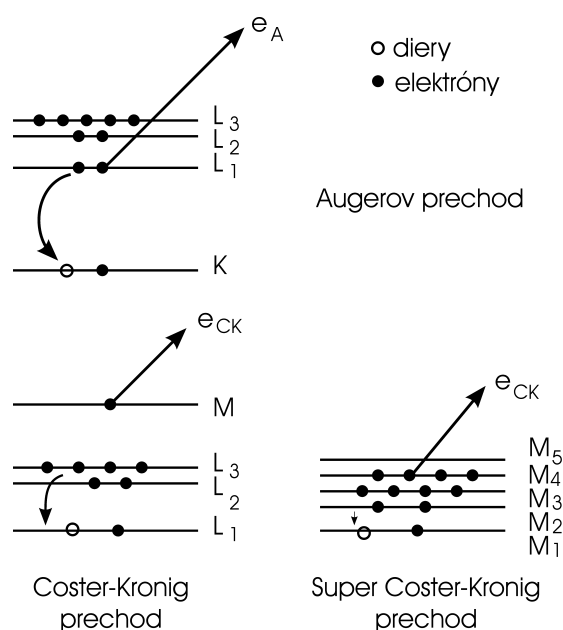
Najvýznamnejším zdrojom informácií pre odhad radiačného rizika z inhalácií radónu a jeho produktov premeny v pobytových priestoroch naďalej ostávajú epidemiologické štúdie výskytu rakoviny pľúc uránových baníkov, poprípade mikrodozimetrické model.

III. DOZIMETRIA A MIKRODOZIMETRIA AUGEROVÝCH ŽIARIČOV

1. Augerove elektróny a ich použitie

1.1 Augerove elektróny

Za objaviteľa Augerových elektrónov sa považuje Pier Auger, ktorý v roku 1920 skúmal dráhy elektrónov vzniknutých fotoefektom pri interakcii nízkoenergetických gama lúčov. V hmlovej komore zaregistroval kaskádu elektrónových dráh vychádzajúcich z toho istého miesta. Vzniknuté elektróny sa nazvali podľa objaviteľa.



Obr. 1.1 Schéma Augerových prechodov.

Augerove elektróny [A1] a charakteristické X lúče sú emitované po zaplnení diery vo vnútornej elektrónovej vrstve. Primárna elektrónová diera sa vytvára elektrónovým záchyтом, vnútornou konverziou alebo fotoefektom spôsobeným vonkajším radiačným poľom (gama alebo X-lúčmi). Takto vzniknutý atóm sa nachádza v excitovanom stave. Deexcitácia je sprevádzaná kaskádou Augerových elektrónov, alebo X-lúčmi, ktoré si vzájomne konkurujú. Pravdepodobnosť emisie X-lúčov pre jednotlivé atómové vrstvy charakterizuje tzv. fluorescenčný výťažok, ktorý je funkciou atómového čísla. Vo všeobecnosti možno

konštatovať, že s rastom atómového čísla rastie časť energie uvoľnenej cez X-lúče na úkor energie uvoľnenej prostredníctvom Augerových elektrónov. Do skupiny Augerových prechodov patria aj Coster-Kronig a Super Coster-Kronig prechody, pri ktorých sú diery zaplňané elektrónmi atómovej vrstvy s rovnakým kvantovým číslom (obr. 1.1). Pre jednoduchosť sa všetky elektróny emitované v týchto neradiačných prechodoch nazývajú Augerove. Coster-Kronigove prechody, ak je to

energeticky možné, sa realizujú s väčšou pravdepodobnosťou ako Augerove. Energia Augerových elektrónov sa určuje zo zákona zachovania energie a závisí od väzbovej energie. Najenergetickejšie sú K-Augerove elektróny, ktoré sú emitované ako dôsledok zaplnenia primárnej diery v K-elektrónovej vrstve. Ich energia je $E=25-27$ keV. Väčšina Augerových elektrónov má energiu $E \leq 500$ eV, pretože vznikajú prechodom medzi vonkajšími vrstvami. Dolet takýchto elektrónov je veľmi krátky a nepresahuje 25nm v prostredí s hustotou 1 g.cm^{-3} (tab. 1.1).

Tab. 1.1 Dolety elektrónov s počiatočnými energiami 150, 300, 500, 1000 a 10 000 eV simulované MMC.

energia e^- (eV)	min. dolet (nm)	stred. Dolet (nm)	max. dolet (nm)
150	1,5	9,0	38,4
300	2,2	13,5	63,3
500	7,6	26,4	72,6
1000	17,8	65,8	152,2
10000	440,3	2387,3	3779,9

1.2 Použitie Augerových žiaričov v nukleárnej medicíne a rádiobiologickom výskume.

V diagnostike, rádioterapii ako aj rádiobiologickom výskume je značne rozšírené použitie izotopov, ktorých rozpad prebieha elektrónovým záchyтом. Pri vyhodnocovaní radiačného rizika pôvodné dozimetrické prístupy zanedbávali vplyv nízkoenergetických Augerových elektrónov, pretože ich príspevok k celkovej absorbovanej dávke v tkanive bol nepatrný. Tieto rádionuklidy boli považované za beta žiariče, s relatívne nízkou rádiotoxicitou a nevenovala sa im žiadna pozornosť. Neskoršie výskumy a presnejšie dozimetrické výpočty jednoznačne dokázali, že kaskáda Augerových elektrónov vznikajúca rozpadom rádionuklidu elektrónovým záchyтом významne prispieva k radiačnému poškodeniu buniek. Väčšina radiačnej energie je deponovaná na vzdialenosť okolo 25 nm od miesta rozpadu. Silná nehomogenita v dávkovej distribúcii je dôležitá pri využívaní Augerových elektrónov v nukleárnej medicíne a rádiobiologickom výskume. Augerove žiariče lokalizované mimo bunky, alebo aspoň mimo bunkového jadra sú veľmi vhodné pre diagnostické účely, kedy treba obmedziť biologické poškodenie na čo najnižšiu úroveň (napr. pri sledovaní štítnej žľazy, vyšetrení rôznych orgánov). Na takéto ciele sa používajú rádiofarmaká, ktoré ostávajú mimo bunky. Naopak, rádiofarmaká, ktoré sa akumulujú hlavne v buncnom jadre spôsobujú vysokou hustotou lokalizovanej energie deponovanej sprškou nízkoenergetických elektrónov jeho devastáciu a následnú inaktiváciu. Takéto silné poškodenie jadra bunky poskytuje zaujímavé možnosti v terapii tumorov.

Pre potreby nukleárnej medicíny sú ideálne Augerove žiariče, ktoré majú vysokú špecifickú afinitu pre určité tkanivá a spĺňajú nasledovné požiadavky :

- Biologická doba polpremeny musí byť dostatočne dlhá na vykonanie potrebných meraní (nie však priveľmi dlhý, aby radiačne nezaťažoval vyšetřované tkanivo),
- okrem kaskády Augerových elektrónov pri premene uvoľňujú aj prenikavé γ žiarenie (s doletom niekoľkých centimetrov) potrebné na detekciu ich polohy v organizme,
- majú krátku fyzikálnu dobu polpremeny (maximálne niekoľko dní),
- je známa ich mikroskopická distribúcia v bunkách tkaniva (t.j presná lokalizácia ich zabudovania : jadro, cytoplazma , membrána, ...).

V diagnostickej nukleárnej medicíne sa bežne používajú rádionuklidy, ktorých premena prebieha elektrónovým záchyтом s následnou vnútornou konverziou sprevádzaný gama a X lúčmi. Do tejto skupiny patria predovšetkým: technécium ^{99m}Tc , jód ^{125}I , ^{123}I , indium ^{111}In , gálium ^{67}Ga , železo ^{55}Fe , thálium ^{201}Tl a iné.

Najrozšírenejším rádiožiarivom v nukleárnej medicíne je ^{99m}Tc , využívaný pri diagnostike pečene, žalúdka, pľúc, pri zobrazovaní myokardu, na sledovanie funkcie obličiek, sleziny a iných orgánov.

Gálium ^{67}Ga sa pri vnútrobunečnej inkorporácii zabuduje prevažne do cytoplazmy bunky, čo spôsobuje jeho relatívnu netoxicitu a určuje vhodnosť pre diagnostické účely. Používa sa najmä na zobrazenie zápalových procesov. Jeho doba polpremeny je 78 hodín.

Thálium ^{201}Tl sa široko využíva v diagnostických metódach nukleárnej medicíny predovšetkým pri zobrazovaní funkcie srdca a semeníkov. Ióny ^{201}Tl sa v organizme správajú ako katióny draslíka a preto sa silne koncentrujú vo vnútrobunečnom priestore napr. vo vnútri buniek testes.

Rádioaktívny ^{125}I udR (iododeoxyuridín) je vhodný na značkovanie rakovinových buniek v rôznych rádiobiologických experimentoch. Na terapeutické účely je vhodným nosičom synkavit, ktorý pri aplikácii na orgány môže preniknúť až do bunkového jadra a preto je vysoko toxický. Zatiaľ je však jeho použitie v štádiu experimentov.

Bróm ^{77}Br inkorporovaný do jadra formou ^{77}Br UdR je použiteľný pre terapiu tumorov (dokonca vhodnejší ako ^{125}I UdR). Významnou prednosťou je krátka doba polpremeny 57 hodín (oproti 60 dňom ^{125}I), vyššia merná aktivita a predovšetkým sa nekumuluje v štítnej žľaze. Emituje gama žiarenie s vhodnými energiami (239 keV a 521 keV).

2. Parametre ovplyvňujúce výpočet dozimetrických veličín

Hlavným cieľom dozimetrie je hľadanie takých fyzikálnych veličín, ktoré by boli schopné popísať rádiotoxicitu žiaričov a zároveň predpovedať ich účinok na bunkovej a orgánovej úrovni. Úspešná interpretácia rádiobiologických experimentov s Augerovými elektrónmi vyžaduje presné dozimetrické výpočty. Tie závisia od výberu metód a parametrov z ktorých spomeňme aspoň nasledovné:

- radiačné spektrá
- metóda výpočtu absorbovanej energie

- voľba terčového objemu.

2.1 Radiačné spektrá

Radiačné spektrá poskytované ICRP [International Commission on Radiation Protection] resp. MIRD [Medical Internal Radiation Dose Committee] pre účely vnútornej dozimetrie sú pre žiariče rozpadajúce sa elektrónovým záchyтом alebo vnútornou konverziou nepostačujúce, pretože ignorujú existenciu Augerových elektrónov s veľmi nízkou energiou (N a O vrstva). Tieto elektróny majú extrémne krátky dolet (niekoľko nm) a sú dôležité pri výpočte absorbovanej dávky hlavne v malých terčoch (menších ako 1 μm).

Deexcitácia atómu po vytvorení diery je stochastickým procesom. Atómy s vysokým protónovým číslom Z sa môžu zbaviť prebytočnej energie rôznymi kombináciami Augerových kaskád. Z tohto dôvodu počet emitovaných elektrónov a ich energetická distribúcia je veľmi rôznorodá. Vhodný prostriedok na sledovanie individuálnych spektier je Metóda Monte Carlo [A3, A4, A5]. Táto metóda umožňuje simulovať produkciu Augerových elektrónov generátorom náhodných čísel podľa prechodových rýchlostí. Emisiu Augerových elektrónov dochádza k vzniku viacerých dier v atómovom obale, ktoré pravdepodobne ovplyvňujú prechodové rýchlosti. Efekt viacerých dier sa v simuláciách ignoruje, pretože nie je dostatočne preskúmaný. Niektoré práce však zohľadňujú jeho vplyv na väzbovú energiu. V prípade biologického tkaniva sa berie do úvahy neutralizačný proces, ktorý mení potenciálnu energiu násobnej ionizácie na lokálne deponovanú energiu. Dôsledkom neutralizácie sa emitujú ďalšie elektróny s veľmi nízkou energiou $\approx 50\text{eV}$. Uvedený proces čiastočne nadhodnocuje počty emitovaných elektrónov. Napriek uvedeným zjednodušeniam sa dosahuje dobrá zhoda s experimentálnymi spektrami. Spektrá použité v tejto práci sme prebrali z [A4, A6].

2.2 Metóda výpočtu absorbovanej energie

2.2.1 Analytické metódy

Energetické straty Augerových elektrónov v citlivých terčoch sa počítajú rôznymi dozimetrickými metódami. Medzi jednoduché ale pomerne presné patria analytické prístupy. Sastry, Howell a ďalší použili vo svojich prácach závislosť energie elektrónov od ich dobehu, ktorá bola experimentálne nameraná a preložená funkciou Coleoma [A7]. Formula je vhodná pre energetický interval $E \in (20 \text{ eV}, 2 \text{ MeV})$:

$$E(R) = 5.9(R + 0.007)^{0.565} + 0.00413R^{1.33} - 0.367 \quad (2.1)$$

kde E je energia v jednotkách keV a R je ich dolet v μm . Deriváciou rovnice dostaneme:

$$\frac{dE}{dR} = 3.33(R + 0.007)^{-0.435} + 0.0055R^{0.33} \quad (2.2)$$

čo je časť energie uvoľnenej pozdĺž časti dráhy dR . V oblasti nízkych energií $E \in (3.8 \text{ eV}, 20 \text{ eV})$

Howell popísal energetické straty presnejšou formulou :

$$\frac{dE}{dR} = 29.5 - 666.67R \quad (2.3)$$

Ďalší spôsob, ktorým možno počítať absorbovanú dávku je postup navrhnutý Bergerom [A8]. Metódou MC určil energetické straty pre elektróny $E \in (0.5 \text{ MeV}, 10 \text{ MeV})$. V predchádzajúcej kapitole sme spomínali, že väčšina Augerových elektrónov má energiu menšiu ako 500 eV, čo je pod hranicou použiteľnosti Bergerovej metódy. Booz [A9] extrapoloval Bergerove dáta v oblasti nízkych energií polynómom 3. stupňa, čím rozšíril použitie tejto metódy aj pre nižšie energie.

2.2.2 Metóda Monte Carlo

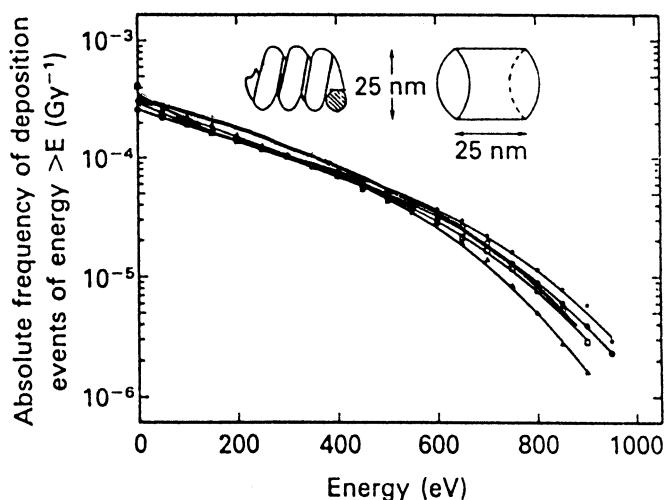
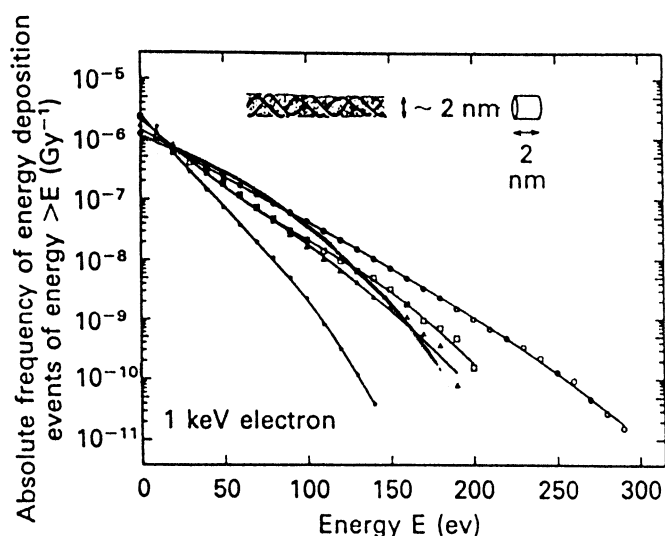
Na pochopenie biologických účinkov radiácie je dôležité poznať priestorové rozloženie deponovanej energie v objemoch zhodných s veľkosťou vnútrobunkových štruktúr [A39]. Mnohé štúdie naznačujú istú koreláciu medzi počtom dvojných zlomov DNA a prahovým počtom ionizácií pre danú veľkosť ionizačných klasterov. Podľa Michalika [A10] na vytvorenie dvojjlomov (ďalej dsb) sú potrebné aspoň tri ionizácie v okruhu jedného nm, aspoň štyri ionizácie v okruhu dvoch nanometrov, aspoň 5 ionizácií v troch nanometroch a aspoň 6 ionizácií v štyroch nanometroch. K podobným záverom dospel Brenner a Ward [A11], ktorí potvrdili, že lokálne viacnásobné poškodené oblasti sú pravdepodobne tvorené depozičiami energie s dvomi až piatimi ionizáciami, lokalizovanými v oblastiach s priemerom od 1 do 4 nm. Monitorovať priestorové rozloženie interakcií spolu s energetickými stratami nie je možné analytickými metódami Howella, Bergera, Coela [A7, A8, A9], ale iba metódou Monte Carlo. Touto metódou sa simuluje celý stochastický proces interakcie elektrónov s látkou a dajú sa vyhodnocovať aj štatistické fluktuácie deponovanej energie v malých terčoch. Metóda Monte Carlo je však náročná na strojový čas.

Medzi najznámejšie a najrozšírenejšie MC kódy simulujúce interakciu elektrónov patria v súčasnosti MOCA8b, KURBUC s dátami účinných prierezov pre vodnú paru a OREC a CPA s dátami pre kvapalnú vodu [A13]. V našej práci sme použili program ETRACK [A12], ktorým možno sledovať nepružné rozptyly elektrónov (z energetického intervalu od 12.6 eV do 10 MeV). Tieto interakcie sa delia na excitácie, mäkké ionizácie (bez produkcie delta elektrónov), tvrdé ionizácie s produkciou delta elektrónov nad 12.6 eV (prvý ionizačný potenciál H_2O) [A33] a vnútrovrstvom ionizácie, ktoré sú sprevádzané produkciou Augerových elektrónov (523 eV). Program používa pre nepružné rozptyly knižnicu účinných prierezov Paretzkého a Bergera, účinné prierezy pre pružný rozptyl sú počítané podľa Mottových a Masseyových rovníc [A12].

Po načítaní základných fyzikálnych dát sa generuje elektrón a sleduje sa jeho dráha. Generátorom náhodných čísel s exponenciálnym rozdelením sa určí dĺžka trajektórie, ktorú častica

prejde do ďalšej interakcie. Jej stredná hodnota zodpovedá strednej voľnej dráhe elektrónov s danou energiou.

Typ interakcie je vybraný náhodne podľa frakčných účinných prierezov jednotlivých reakcií. Pre každý typ interakcie je zaznamenaná poloha a prenos energie, a je určený nový smer. Sleduje sa energia rozptýleného elektrónu a jeho dráha, pokiaľ kinetická energia neklesne pod 12,6 eV. V prípade vzniku delta elektrónov alebo Augerových elektrónov, informácia o dráhe pôvodného elektrónu sa uloží do zásobníka a sleduje sa trajektória novovytvoreného elektrónu. Po poklese energie elektrónu pod 12,6 eV sa obnoví sledovanie pôvodnej častice. Program ETRACK sme testovali s inými používanými programovými balíkmi. Zamerali sme sa predovšetkým na parametre ovplyvňujúce výpočet rádiotoxicity Augerových žiaričov. Sledovali sme absolútnu frekvenciu



Obr. 2.1 Frekvenčná depozícia energie $f(>E)$ pre dva cylindrické terče umiestňované náhodne do homogénne ožiarenej bunky 1 Gy. Transport elektrónov s energiou 1 keV bol simulovaný: (○) Moca, (▲) CPA, (□) KURBUC, (*) OREC, (-) ETRACK.

depozícií energie pre rôzne veľkosti terčov [A14] simulujúcich štruktúru DNA.

2.2.2.1 Porovnanie deponovanej energie v terčoch simulujúcich štruktúru DNA

Biologický účinok ionizujúceho žiarenia závisí predovšetkým od štruktúry dráhy a deponovanej energie v objemoch podobných veľkostiam biologických terčov. Nasimulovali sme interakciu monoenergetických elektrónov s energiou 1 keV s bunkou, ktorá bola ožiarená dávkou 1 Gy. Do bunky sme náhodne umiestňovali dva terče tvaru valca s priemerom a výškou 2nm, reprezentujúceho segmenty DNA a valca s výškou a šírkou podstavy 25nm, reprezentujúceho vlákno chromatinu. Pre oba terče sme počítali komplementárne kumulatívne distribúcie energie. Výsledky sú znázornené a porovnané na obr. 2.1 Frekvenčné distribúcie energie vo väčších terčoch s objemom 25nm sú pre všetky kódy zhodné, pričom pri malých terčoch sa objavujú významnejšie rozdiely.

Na obr. 2.2 sme porovnali

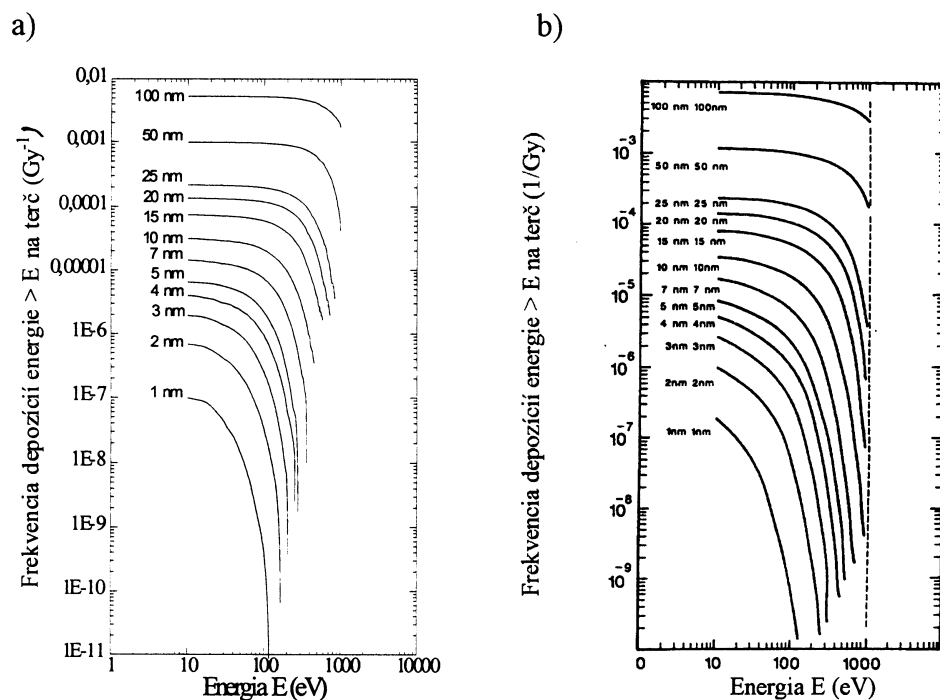
frekvenčné charakteristiky aj pre ďalšie terče 1 nm, 2 nm, 3 nm, 4 nm, 5 nm, 7 nm, 10 nm, 15 nm, 20 nm, 25 nm, 50 nm a 100 nm, z ktorých najvýznamnejšie sú štruktúry s rozmermi 2, 10 a 25 nm reprezentujúce ~10 párov báz DNA, nukleozóm DNA a vlákno chromatinu. Výsledky boli získané kódmi ETRACK [A12] a MOCA8B [A14], pričom bola dosiahnutá primeraná zhoda.

Z biologického hľadiska najkritickejším segmentom dráhy častíc je oblasť v ktorej sa na niekoľkých nanometroch deponuje energia väčšia ako 50 eV, pretože v týchto oblastiach sú splnené podmienky pre tvorbu stredne veľkých ionizačných klasterov. Vypočítali sme postupne pre elektróny s energiami 300 eV, 500 eV a 1 keV relatívne frekvencie depozícií energií väčších ako 50 eV a väčších ako 100 eV. Distribúcie znázornené na obr. 2.3 ukazujú vzácnu zhodu pre kódy pre prostredie vodnej pary (MOCA8B a KURBUC), zatiaľ čo kódy pre kvapalnú vodu (OREC, CPA) sa s poklesom počiatkovej energie elektrónov odchyľujú.

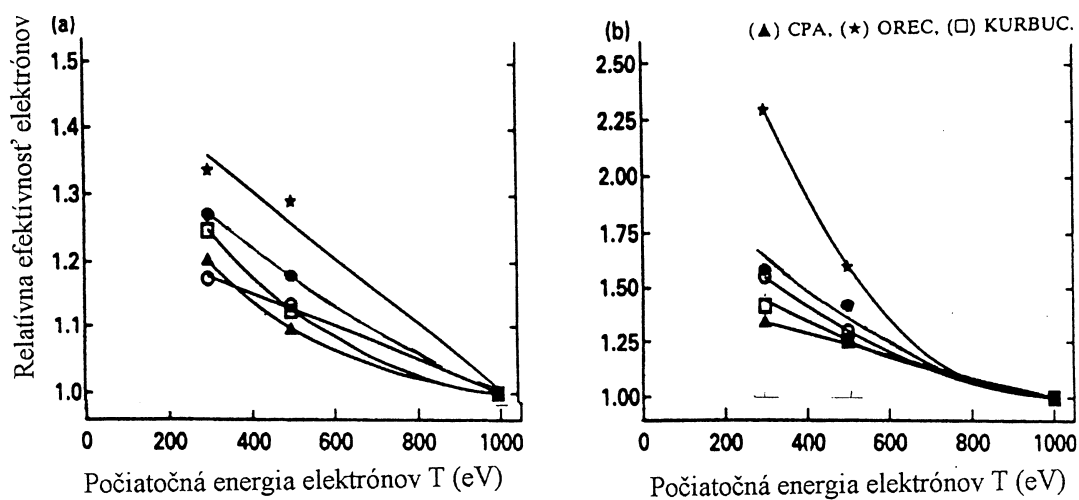
Kód ETRACK sa v skúmaných charakteristikách najviac blíži vlastnostiam kódu CPA hoci s relatívnymi frekvenciami pre malé terče sa blíži ku kódu OREC. Vo všetkých vykonaných testoch ETRACK obstál.

2.2.3. Deponovaná energia bodového žiariča

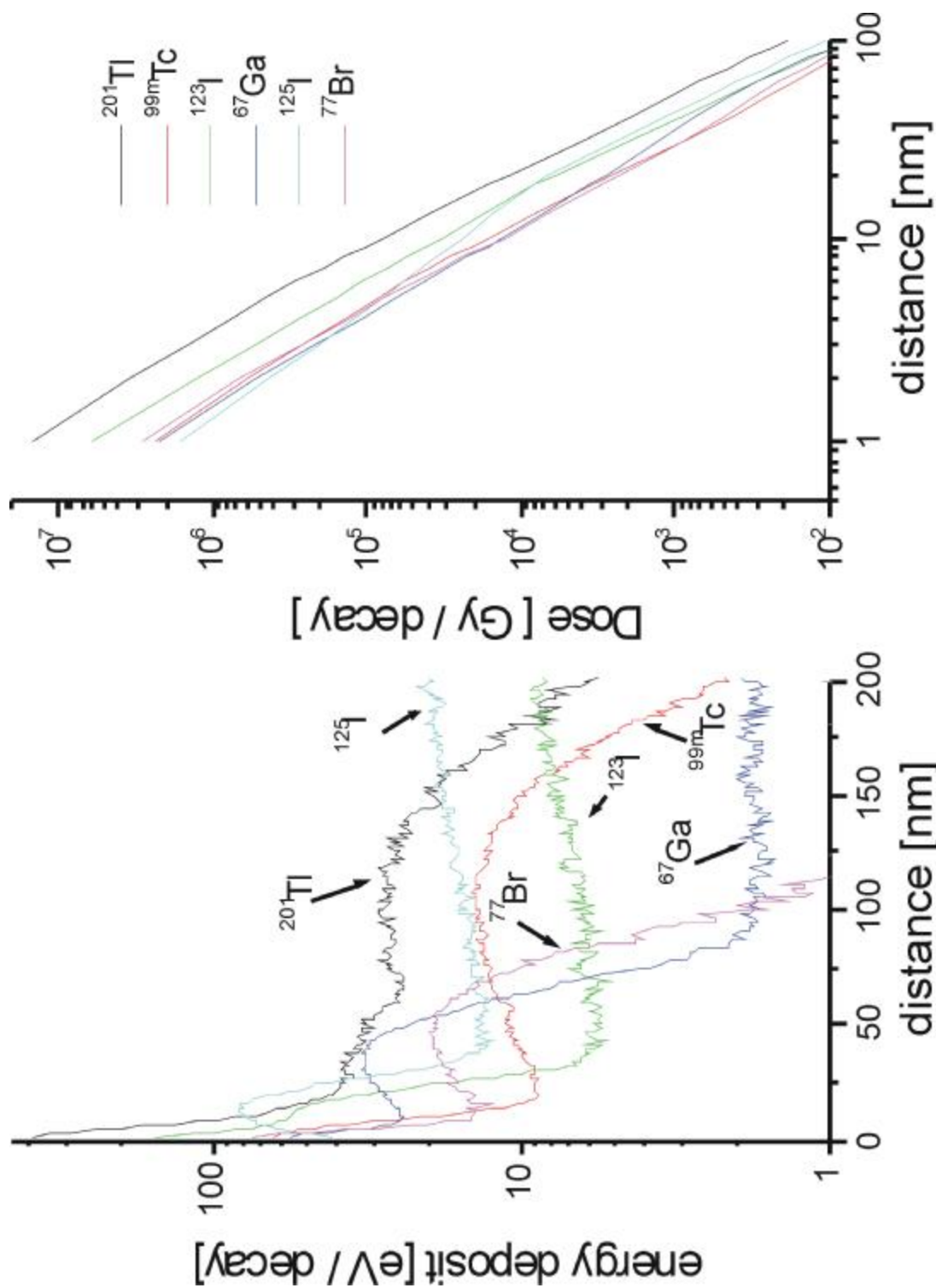
Hlavným ukazovateľom toxicity Augerových žiaričov je hodnota depozície lokálne absorbovanej energie, ktorá bude určovať ich biologickú účinnosť. Z tohto dôvodu sme metódou Monte Carlo nasimulovali interakciu elektrónov s tkanivo-ekvivalentným materiálom (vodou) a vypočítali priebeh absorbovanej energie (Gy/rozpad), v koncentrických sférach s hrúbkou $\Delta = 1\text{ nm}$. Energetické profily (obr. 2.4) prudko klesajú so vzdialenosťou od zdroja, čo je v súlade s lokálnym charakterom depozície energie Augerových žiaričov. Hlavná časť deponovanej energie pochádza z nízkoenergetických Augerových Coster-Kronigových a konverzných elektrónov. Pre jednotlivé žiariče sme určili energiu absorbovanú vo sfére s polomerom 1 nm so žiaričom v jej strede, ktorá je považovaná za významný rádiobiologický parameter (tab. 2.1). Naše hodnoty sú menšie ako v [A15], čo môže byť spôsobené použitím rôznych dozimetrických prístupov v oblasti nízkych energií. Na obrázku č. 2.5 je demonštrovaný prudký pokles absorbovanej dávky vo sfére so vzrastajúcim polomerom.



Obr.2.2 Porovnanie frekvenčnej depozícia energie $f(>E)$ pre rôzne terče simulujúce štruktúry DNA. Terče boli umiestňované náhodne do homogénne ožiarenej bunky 1Gy. Transport elektrónov s energiou 1 keV sa simuloval MMC : (a) ETRACOM, (b) MOCA8B



Obr.2.3 Relatívna efektívnosť elektrónov deponovať energiu v terčoch simulujúcich segment DNA (priemer 1nm, výška 2nm) a, väčšiu ako 50eV b, väčšiu ako 100eV. Referenčné žiarenie sú 1keV elektróny.



Obr.2.5 Závislosť absorbovanej dávky od vzdialenosti.

Obr.2.4 Závislosť deponovanej energie v koncentrických vrstvách na vzdialenosti od bodu rozpadu žiariča. Hrúbka vrstvy $r = 1\text{nm}$

Tab.2.1 Energie deponované vo sfére s polomerom $r=1\text{nm}$ od bodového žiariča

Bodový žiarič	Absorbovaná energia eV/rozpad
^{125}I	217,17
^{111}In	152,99
^{67}Ga	56,4
^{123}I	154,43
^{55}Fe	161,6
^{77}Br	74,69
^{201}Tl	381,6
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	62,87

3. Rôzne úrovne dozimetrie Augerových elektrónov (voľba terčových objemov)

Radiačná ochrana, terapia a rádiobiológia hľadajú už od svojho vzniku odpoveď na otázku, ako a akú veličinu treba počítať na popísanie biologických účinkov Augerových emitov. Vzhľadom na lokálny charakter depozície energie (10 nm od miesta rozpadu) je táto otázka veľmi komplikovaná. Augerova dozimetria sa preto realizuje na viacerých úrovniach. Výber terčového objemu závisí od experimentálnych údajov, ktoré chceme interpretovať. Napr. pri určovaní počtu dvojných zlomov vhodným terčovým objektom je DNA, ale pri interpretácii frakcie prežívajúcich a transformovaných buniek je to jadro resp. celá bunka. V nasledovných kapitolách postupne prejdeme cez tri dozimetrické úrovne :

- DNA,
- jadro a bunka,
- tkanivo.

3.1 Dozimetrická úroveň - DNA

Ožiarenie buniek Augerovými elektrónmi môže viesť k mutáciám, reprodukčnej bunkovej smrti alebo k vyradeniu niektorých funkcií buniek [A16]. Uvedené efekty, špeciálne reproduktívna smrť bunky a mutácia, sú výsledkom poškodenia DNA. Augerove žiariče naviazané priamo do štruktúry DNA deponujú energiu veľmi nehomogénne. Makrigiorgos [A2] vo svojich experimentoch s ^{125}I UdR a ^{123}I UdR na cicavčích bunkách dokázal, že deponovaná energia na úrovni DNA koreluje s počtom dvojjlomov a preto je vhodnou veličinou na charakterizovanie biologických účinkov. Na druhej strane však nebol pre Augerove elektróny zatiaľ jednoznačne dokázaný vzájomný vzťah medzi počtom vytvorených dvojjlomov a prežívajúcou frakciou buniek. Hofer [A2] napríklad predpokladá, že

rádiosenzitívnym terčom zodpovedným za smrť bunky nie je vlákno DNA, ale iná, vyššie organizovaná štruktúra. Augerove žiariče zabudované do štruktúry DNA vykazujú porovnateľné biologické účinky ako častice s vysokou hodnotou LET (napr. alfa častice).

Ionizujúce žiarenie môže na makromolekule DNA vyvolať rôzne poškodenia napr.: poškodenie báz, jednoduché a dvojité zlomy, priečne väzby DNA-DNA a priečne väzby DNA-proteín. Za najvýznamnejšie poškodenie sa považujú dvojité zlomy (dsb), pretože vedú k inaktivácii buniek (zatiaľ však ešte nie je celkom známy tento mechanizmus). Ide o narušenie reťazca DNA v dostatočnej vzájomnej vzdialenosti na protiahlych vláknach. Štandardne sa za kritérium volí vzdialenosť desiatich párov báz (sekvencia DNA kratšia než 10 párov je totiž nestabilná, ak sú zlomy vzdialenejšie, zostane dvojšrobovnica pohromade). Radiačné poškodenie bázy alebo jednoduchý zlom môže byť účinne opravený enzymatickými reparačnými mechanizmami.

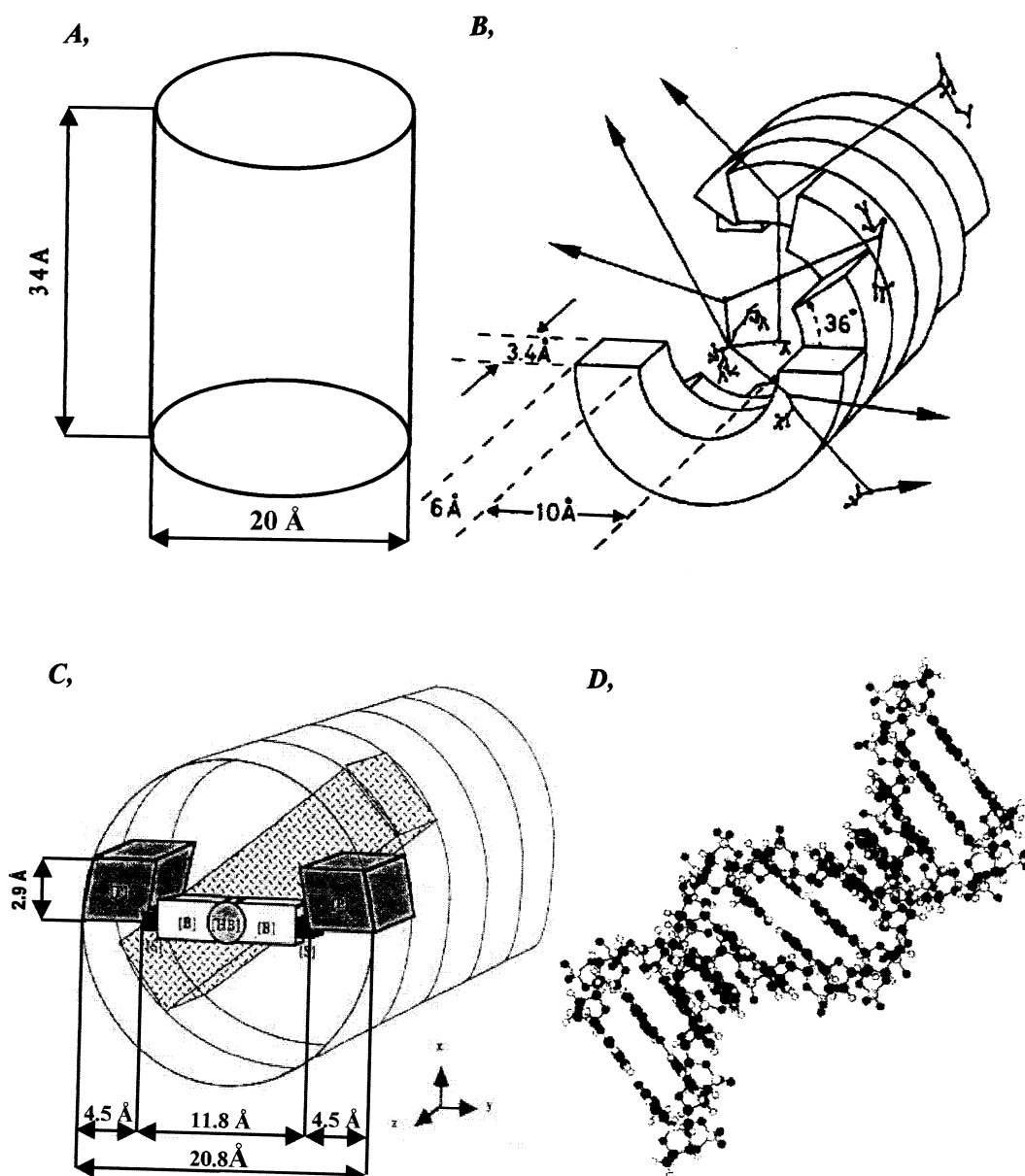
Jedno (ssb) a dvojzlomy (dsb) sú indukované priamym aj nepriamym efektom. Pri priamom efekte sa energia ionizujúceho žiarenia absorbuje samotnou molekulou DNA alebo jej časťou a tým sa poškodí. Pri nepriamom účinku sa energia absorbuje okolím, čo vedie k formovaniu rozličných radikálov difundujúcich k nepoškodenej biomolekule (molekula DNA sa nachádza vo vodnom prostredí v ktorom vznikajú radikály *OH , e_{aq}^- , H^* , H^+ , molekula vodíka a peroxid vodíka). Nepriamy účinok je prevažne spôsobený radikálmi *OH , zatiaľ čo príspevky H radikálov a hydratovaných elektrónov (e_{aq}^-) k celkovému poškodeniu sú relatívne veľmi nízke [A15]. Rozptýlené *OH radikály môžu zapríčiniť dvojitý zlom, keď sa dostanú do tesnej blízkosti oboch špirál DNA. Difúzia a zánik *OH radikálov v bunkovom prostredí je v tomto prípade veľmi dôležitá.

Štruktúru dvojitej špirály DNA [A18] navrhol v 1953 Watson a Crick. Základným stavebným prvkom je nukleotid, pozostávajúci z troch častí: bázy, pentózy (2-deoxy-ribozy) a fosfátu. Párové bázy sú vzájomne pospájané tzv. vodíkovými mostíkmi. Vonkajší priemer B-DNA reťazca je 2,08 nm, na jedno otočenie pripadá 10 párov, čo zodpovedá dĺžke reťazce 3,4 nm.

Pri simulácii poškodenia DNA sme molekulu nahradili nasledovnými modelmi:

1. Cylindrický model s priemerom 2nm a výškou 3,4nm 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. 3.1a).
2. Dvojzávitnicový model DUPLEX [A19], reprezentovaný cylindrom s priemerom 2,3 nm. Objem valca je rozdelený na centrálny región s priemerom 1nm, ktorý pripadá bázam a je ohraničený dvomi polkružnicami reprezentujúcimi fosfátové mostíky cukru. Susedné nukleotidy sú vzájomne otočené o 36° (obr. 3.1b.)

3. Štruktúrny model DNA [A20, A21], v ktorom jednotlivé časti nukleotidu (kyselina fosforečná, deoxyribóza a bázy) sú nahradené jednoduchými geometrickými útvarmi (obr. 3.1c). 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 3,4nm, 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 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.



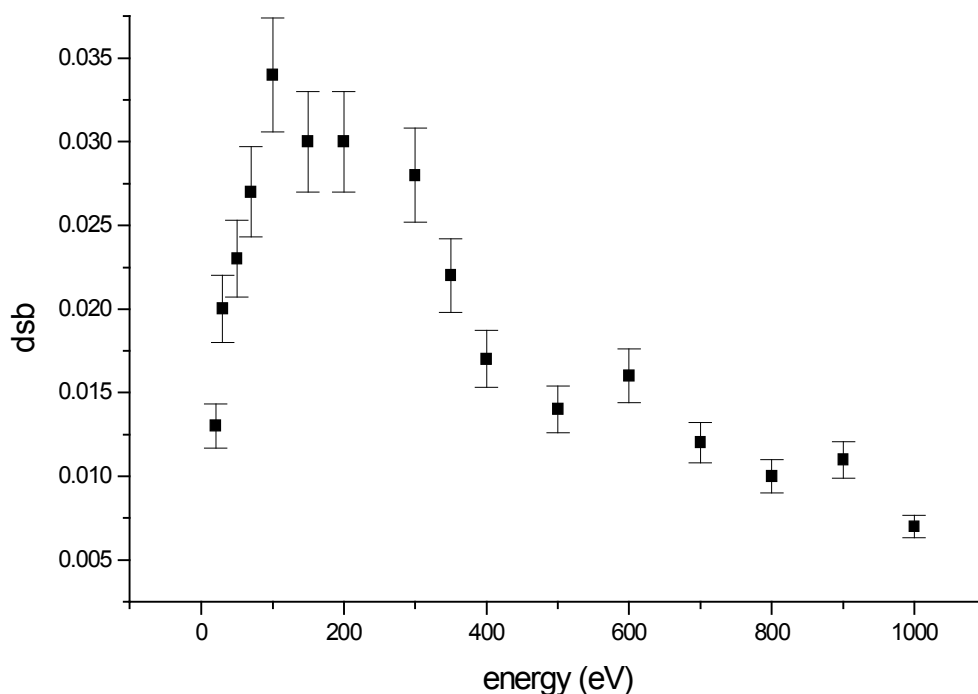
Obr.3.1 Modely DNA.

3.1.1 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 [A20].

Rádiotoxicita monoenergetických elektrónov

V snahe pochopiť vplyvy jednotlivých energetických skupín Augerových spektier na poškodenie DNA sme sa zamerali na vyhodnotenie radiačného účinku monoenergetických elektrónov. Žiariče boli postupne umiestňované na povrch a do stredu valcového modelu DNA. Priestorové rozloženie nepružných interakcií, pri ktorých sa uvoľnila energia $E > 17.6$ eV sme zisťovali



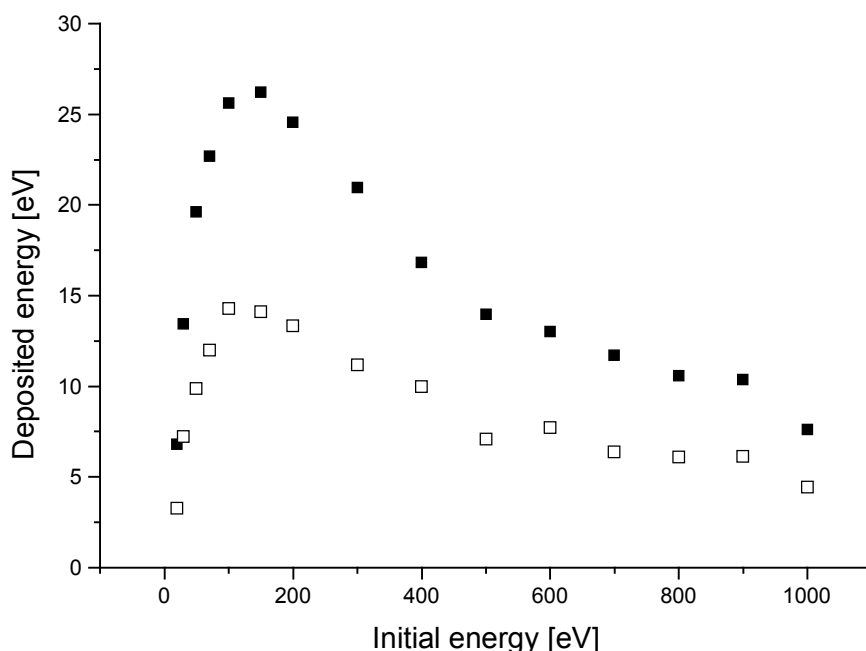
Obr. 3.2 Závislosť počtu dvojjlomov od počiatočnej energie elektrónov. (zdroj bol umiestnený na povrchu DNA)

nasimulovaním interakcií elektrónov s bunkovým prostredím. Tento parameter koreluje (ako spomenieme neskôr) s počtom vytvorených jednozlomov a je mierou rádiotoxicity ionizujúceho žiarenia. Na obr. 3.2 je znázornený počet dvojjlomov DNA indukovaných monoenergetickými elektrónmi (kritéria vid' nižšie). V nízkoenergetickej oblasti najskôr prudko stúpa, pri energii 100-250

eV dosahuje maximum a potom klesá. Uvedený priebeh je v súlade so štruktúrou dráh simulovaných častíc [A20]. Elektróny s $E < 50\text{eV}$ nie sú schopné z energetického hľadiska uvoľňovať v jednom ionizačnom akte energiu väčšiu ako 17.6eV. Vysokoenergetické elektróny majú zase ionizačné eventy od seba viac vzdialené a preto pravdepodobnosť ich výskytu v DNA bez ohľadu na energetické kritérium je malá. Podobná závislosť bola zistená aj pre energiu deponovanú v štruktúre DNA (obr. 3.3). Z oboch charakteristík vyplýva že elektróny s počiatočnou energiou ($\approx 100\text{eV}$), vykazujú vysokú účinnosť pri vytváraní lokálnych poškodení DNA. Deponovaná energia v DNA koreluje s počtom ionizačných eventov (a teda aj jednozlomov) a preto sa javí ako vhodný parameter na porovnávanie rádiotoxicity Augerových elektrónov.

Rádiotoxicita ^{125}I

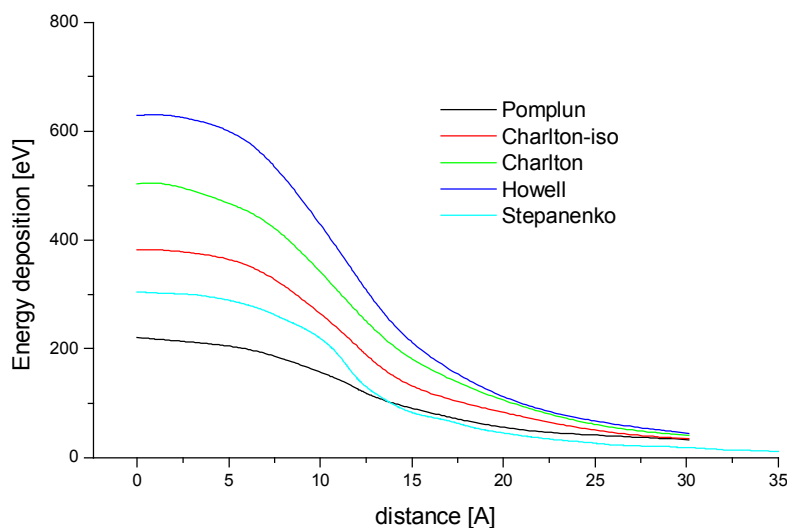
Najviac používaným a preštudovaným žiaričom v rádiobiológii je ^{125}I s dobou polpremeny 60 dní [A5]. Emitované Augerove elektróny, majú väčšinou energiu menšiu ako 1 keV a preto ju



Obr.3.3 Závislosť deponovanej energie v DNA od počiatočnej energie elektrónov. (■- zdroj umiestnený v centre DNA, □-zdroj umiestnený na povrchu DNA)

deponujú v bezprostrednej blízkosti rozpadajúceho sa rádionuklidu. Rádiotoxicita ^{125}I sa skúmala rôznymi experimentami. Rao vo svojej práci [A22] inkorporoval ^{125}I do DNA rýchlo sa deliacich buniek prostredníctvom $^{125}\text{IUdR}$, čo je v podstate značený tymidín. Žiarič zabudoval do spermatických buniek myši a ich embrií pričom sledoval prežívajúcu frakciu. Biologický účinok ^{125}I je porovnateľný

s účinkami vysokoionizujúcich alfa častíc s energiou 5.3 MeV (^{210}Po). Dávka D_{37} (dávka, pri ktorej frakcia prežívajúcich buniek klesne na $1/e$) pre ^{125}I UDR je v experimente s embryami asi 10 krát nižšia ako pri použití fotónového žiarenia ^{137}Cs a dosahuje hodnotu 0.15 Gy.



Obr.3.4 Stredná energia absorbovaná vnútri DNA v závislosti od polohy žiariča.

Distribúciu deponovanej energie pri rozpade ^{125}I vo vnútri DNA sme skúmali použitím najjednoduchšieho valcového modelu DNA (obr. 3.1a) s priemerom 2.3nm a výškou 3.4nm. Žiarič sa postupne umiestňoval do rôznych vzdialeností od stredu DNA. Emisia Augerových elektrónov bola simulovaná podľa Stepánkových [A4] (Howelových, Charltonových, Pomplunových) [A2] spektier, ktoré sa odlišovali zastúpením nízkoenergetických Augerových elektrónov. Ak sa žiarič nachádzal vo vnútri DNA, absorbované energie počítané s použitím jednotlivých spektier sa líšili až niekoľkokrát (obr. 3.4). Relatívne dobrá zhoda sa dosiahla v prípadoch, keď rádionuklid bol umiestnený mimo valca DNA. Väčšina deponovanej energie pochádzala vtedy od Augerových elektrónov s vyššou energiou, pri ktorých neexistujú medzi jednotlivými spektrami významné rozdiely. Na obr. 3.4 sú znázornené výsledky týchto porovnaní.

Významné odchýlky v dávkach vyvolávali potrebu skúmania vplyvu jednotlivých spektier na určenie biologického účinku. Radiotoxicitu ^{125}I sme kvantifikovali výpočtom dvojných zlomov, ktoré sú považované za významné radiačné poškodenie DNA. Augerov žiarič ^{125}I sa nachádzal najskôr v strede valca DNA a potom sa premiestnil na jeho povrch. 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 [A17], alebo 20.0 eV [A21]. Charlton a Humm [A19] na základe experimentálnych dát Martina a Haseltineho ktorí merali relatívny

počet jedozlomov 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 jedozlomov na protiľahlých vláknach bude menšia ako 10 párov, nastávajú nereparačné poškodenia DNA tzv. dvojzlomy. Nasimulovali sme interakciu Augerových elektrónov ^{125}I s látkovým prostredím, určili sme rozloženie depozičných bodov, otestovali kritéria na ssb a dsb a výsledky zapísali do tab. 3.1. Rozdiely v počte dvojzlomov pri použití jednotlivých spektier sú menšie ako rozdiely deponovanej energie v DNA. Spektrá sa totiž líšili zastúpením nízkoenergetických elektrónov, ktoré sú významné pri lokálnej depoziácii, ale ich vplyv na formovanie jedozlomov je menší, pretože v jednom depozičnom akte nie sú schopné uvoľniť energiu väčšiu ako 17.6 eV.

Tab.3.1 Porovnanie počtu dvojzlomov na 100 rozpadov ^{125}I . Rádionuklid ^{125}I bol umiestnený v strede DNA (0 nm) a na jej povrchu (1.15 nm).

Distance[nm]	Double Strand Break Yield per 100 ^{125}I Decays				
	Pomplun	Charlton & Booz (isolated)	Charlton & Booz (condensed)	Howell (condensed)	Our calculation
0	60.9	61.3	87.7	92.5	94
1.15	47.5	39.2	67.7	75.1	85

V reálnych rádiobiologických experimentoch je ^{125}I zabudovaný do bázy prostredníctvom IUdR. Žiarič ^{125}I sme pri simulácii umiestnili do bázy DNA so súradnicami (0.0, 0.15, 0.17) nm a podľa horeuvedených energetických kritérií vypočítali ssb. Použili sme tri modely DNA, s rôznymi citlivými terčami (citlivým terčom modelu 1 je celý objem valca, pre model 2 je to medzivalcie a u modelu 3 fosforová časť (P)). Získané výsledky sa odlišujú (tab. 3.2), čo súvisí s veľkosťou a geometriou citlivých objemov-fosfodiesetickej časti. Štruktúrny model (obr. 3.1c) možno považovať za najreálnejší. V tab. 3.2 sú uvedené hodnoty ssb aj pre ďalšie žiariče ^{77}Br , ^{123}I , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Pri výpočtoch sme predpokladali, že ich poloha je zhodná s polohou ^{125}I v DNA. Z hľadiska priameho účinku najtoxickejšie rádionuklidy sú izotopy jódu .

Tab. 3.2. Počet jednozlomov DNA vyvolaných premenou rádionuklidov, ktoré boli umiestnené v báze.

Výpočet sa vykonal pro tri modely DNA.

Radionuclide	Model 1	Model 2	Model 3
¹²⁵ I	2.59	1.18	0.54
⁷⁷ Br	0.99	0.46	0.14
¹²³ I	2.58	0.72	0.53
⁶⁷ Ga	0.95	0.39	0.29
^{99m} Tc	1.27	0.57	0.19
¹¹¹ In	1.45	0.67	0.22
²⁰¹ Tl	10.42	3.04	1.06
⁵⁵ Fe	3.15	0.77	0.19

3.1.2 Nepriamy účinok Augerových žiaričov

Dôležitú zložku pri odhade radiačného rizika tvorí nepriamy účinok, reprezentovaný predovšetkým difúziou ^{*}OH radikálov na štruktúry DNA. Vplyv ostatných radikálov je zanedbateľný, pretože ^{*}Oa hydratované e_{aq}⁻ bez prítomnosti kovových komponentov nespôsobujú vážnejšie poškodenie DNA. Útok ^{*}OH radikálov na DNA je schématicky znázornený na obr. 3.5. Radikály sformované do klusterov majú väčšiu potenciú na vyvolanie ssb než rozptýlené, pretože ich útok je koncentrovanejší. Klustery indukované nízkoenergetickými elektrónmi sú kompaktnější ako ostatné klustery a vyvolávajú väčšie radiačné poškodenie DNA. Z uvedených dôvodov je potrebné poznať priestorové rozloženie radikálov pred difúziou.

Programom ETRACK [A12] 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 [A17]. 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

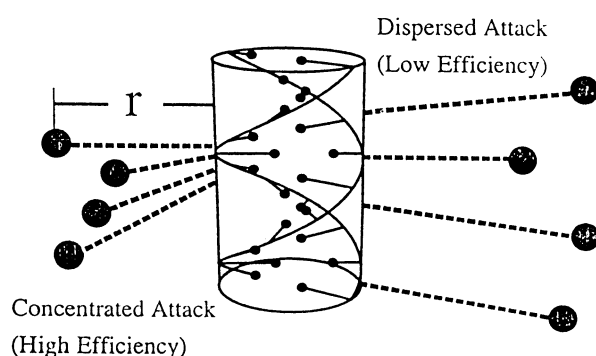
$$\text{rovnice: } \frac{dp}{dt} = D \cdot \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) \cdot p, \quad (r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}), \quad (3.1)$$

kde D je difúzna konštanta *OH radikálu.

Predpokladali sme [A22, A23], že dva reaktanty $A(^*OH)$ a $B(DNA)$ 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 :

$$r_{AB} = \frac{k}{4\pi(D_A + D_B)N_A} \quad (3.2)$$

kde k je reakčná rýchlostná konštanta a N_A je Avogadrova konštanta, $D_B=0$. Tab. 3.5 udáva rýchlostné konštanty a reakčné rádiusy pre jednotlivé časti DNA. Tieto hodnoty sú veľmi malé v porovnaní so strednou vzdialenosťou difúzie *OH radikálov (od niekoľkých nanometrov až po niekoľko desiatok nanometrov).



Obr.3.5 Schéma útoku OH radikálov na rádiosenzitívne miesta DNA. Obrázok dokumentuje významnú úlohu klasterov na poškodení molekuly DNA

Tab.3.3 Prehľad reakčných polomerov pre jednotlivé časti DNA.

REACTION SITE	RATE CONSTANT ($\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	REACTION RADIUS [\AA]
Deoxyribose	2.5×10^9	1.2
Adenine	6.1×10^9	2.9
Thymine	6.4×10^9	3.0
Cytosine	6.1×10^9	2.9
Guanine	9.2×10^9	4.3

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:

$$\int_0^{\infty} p(r, t) \cdot dr = \exp(-\lambda t), \quad \lambda = \frac{1}{\tau_l} \quad (3.3)$$

Riešením rovníc (3.1) a (3.3) pre funkciu $p(r, t)$ platí :

$$p(r, t) = \left(\frac{1}{4 \cdot \pi \cdot D \cdot t}\right)^{\frac{3}{2}} \cdot \exp\left(-\left(\frac{r^2}{4 \cdot D \cdot t} + \lambda \cdot t\right)\right) \quad (3.4)$$

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

$$P(r, \tau) = \int_0^{\tau} p(r, t) dt \quad (3.5)$$

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

Integrál (3.5) sme numericky integrovali metódou Runge-Kutha a vypočítali sme pravdepodobnosť dodifundovania *OH do oblasti s objemom dV

$$P(r + dr) = \frac{P(r, \tau) dV}{P^*} \quad (3.6)$$

$$\text{kde} \quad P^* = \int_0^{\infty} P(r, \tau) dV = 4\pi \int_0^{\infty} r^2 P(r, \tau) dr \quad (3.7)$$

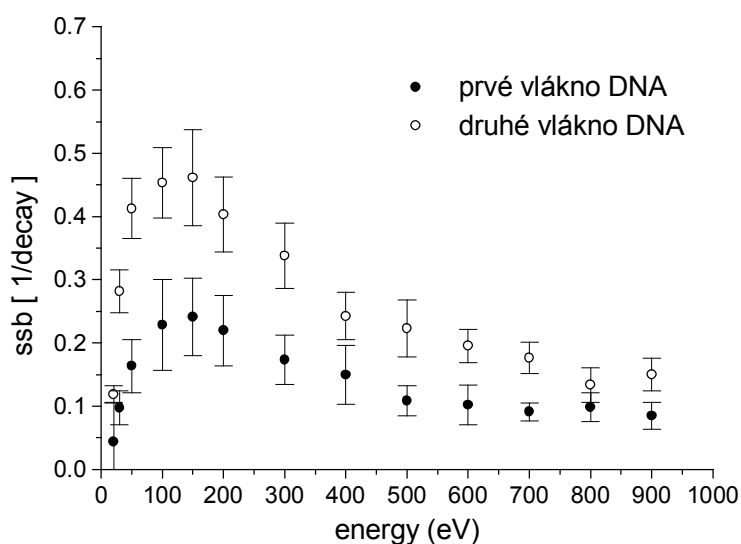
Na modelovanie terčovej štruktúry bol použitý model 3 (obr. 3.1c) pracujúci s trojrozmernými koordinátmi jednotlivých atómov segmentu B formy DNA s dĺžkou desiatich párov báz [A20]. Pri simulovaní interakcie *OH s DNA sme brali do úvahy rôznu radiosenzitivitu atómov DNA na reakcie s *OH radikálmi získané získané 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 dvojjzlovov 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.

Rádiotoxicita monoenergetických elektrónov

Vplyv jednotlivých energetických skupín tvoriacich spektrá Augerových elektrónov sme najskôr vyhodnotili pre monoenergetické elektróny. Žiariče sme umiestnili do bázy so súradnicami (0.0, 0.15, 0.17) nm a nasimulovali proces difúzie. Energetická závislosť počtu dvojjzlov pri priamom a nepriamom účinku sú veľmi podobné. Z číselných hodnôt vyplýva (obr. 3.6) výrazný podiel nepriameho účinku na radiačnom poškodení DNA. Elektróny s počiatočnou energiou



Obr.3.6 Priebeh počtu jednozlovov na jednotlivých vláknach DNA v závislosti od energie elektrónov.

$E \in (50, 250)eV$ vykazujú vysokú účinnosť pri vytváraní lokálnych poškodení DNA.

Rádiotoxicita ^{125}I

Rádiotoxicitu ^{125}I sme kvantifikovali počtom vytvorených jedno a dvojjzlovov. Vypočítané hodnoty sú reprezentované tab. 3.4. Žiariče boli zabudované do bázy so súradnicami (0.0.0.15.0.17) nm.

Tab. 3.4 Počet jedno a dvojjzlovov DNA vytvorených nízkoenergetickými elektrónmi emitovanými pri rozpade ^{125}I (model 3).

Účinok	ssb / rozpad	dsb / rozpad	dsb / ssb
Priamy	0.53 ± 0.06	0.23 ± 0.02	0.43
Nepriamy	7.7 ± 1.5	2.18 ± 0.80	0.28
Priamy + nepriamy	8.23 ± 1.5	2.41 ± 0.80	0.29

Wright [A24] simuloval transport elektrónov vo vodnom prostredí metódou Monte Carlo (programom OREC). Štruktúra DNA bola nahradená cylindrom s priemerom 2nm, s výškou 3.4nm. Model obsahoval 20 reakčných miest. Vypočítal, že ^{125}I umiestnený na povrchu DNA vyvolá pri jednej premene 21 priamych a 44 nepriamych interakcií. Každá nepružná zrážka nachádzajúca sa vo valci DNA sa považovala za priamu interakciu, nepriama interakcia bola dôsledkom difúzie radikálov. Pomer medzi nepriamymi a priamymi interakciami zodpovedal približne 2. Za prínos Wrightovej práce možno považovať stanovenie počtu interakcií v DNA pre alfa častice s energiou 5.3 MeV (4 priame a 18 nepriamych), ktorých je asi 3 krát menej ako pre ^{125}I . Alfa častice však majú dolet 50 μm a preto poškodzujú DNA na viacerých miestach.

Pomplun [A32] vo svojej práci použil zložitejší model DNA, ktorý vychádzal z atómovej štruktúry DNA. Trajektóriu Augerových elektrónov simuloval kódom MOCA8. Predpokladal, že ak sa depozičné miesto nachádza vo vnútri Van der Waalsového polomeru jednotlivých atómov, nastáva priama interakcia, ak je vo vnútri priestoru ohraničeného DNA obsahujúceho molekuly vody dochádza k nepriamej interakcii. Hraničná energia pre produkciu zlomu DNA bola 18 eV. Pomplun vypočítal 0.6 dsb na jednu premenu, čo zodpovedá počtu dvojlomov v ľudských diploidných bunkách.

V experimentálnej práci [A19] sa meral počet dvojlomov DNA pri premene ^{125}I zabudovaného do plasmidu. Zistilo sa, že počet poškodení výrazne klesá so vzdialenosťou od miesta premeny a ionizačné žiarenie indukuje 1dsb/rozpad.

Z dosiahnutých výsledkov vyplýva významný podiel nepriameho efektu na celkovom radiačnom poškodení DNA. Takmer 80% zlomov DNA vyvolali $^*\text{OH}$ radikály.

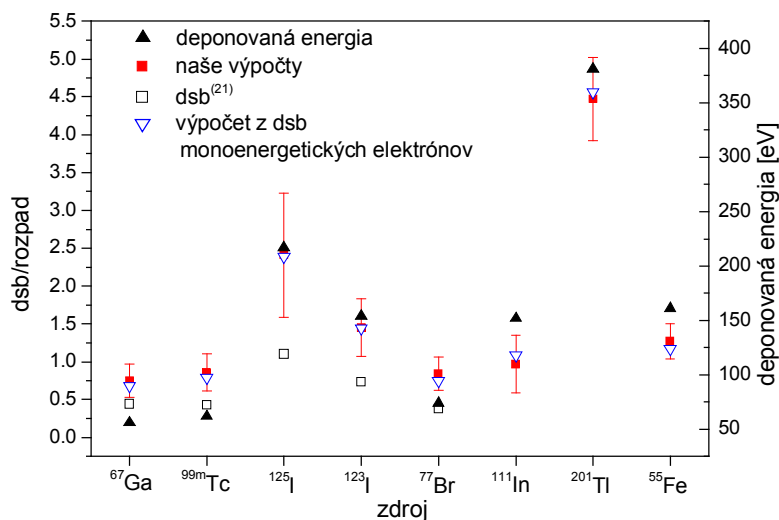
Tab. 3.5 Počet vypočítaných dvojlomov pre rôzne Augerove žiariče

Žiarič	Dsb /rozpad		Dsb /rozpad
	Priamy efekt	Nepriamy efekt	Total
^{67}Ga	0.14±0.03	0.61±0.19	0.75±0.19
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	0.08±0.004	0.78±0.24	0.86±0.24
^{125}I	0.23±0.02	2.18±0.8	2.41±0.8
^{123}I	0.24±0.03	1.21±0.35	1.45±0.35
^{77}Br	0.04±0.005	0.8±0.17	0.84±0.17
^{111}In	0.09±0.00	0.88±0.38	0.97±0.38
^{201}Tl	0.53±0.23	3.94±0.51	4.47±0.55
^{55}Fe	0.12±0.03	1.15±0.23	1.27±0.23

Väčšina prác zaoberajúcich sa rádiobiológiou Augerových elektrónov sa zameriava iba na ^{125}I , pretože pre tento rádionuklid existuje vhodný nosič schopný zabudovať ho priamo do makromolekuly DNA. Pre porovnanie rádiotoxicity a teda aj následnej vhodnosti pre terapeutické účely sme vypočítali dsb aj pre ďalšie Augerove žiariče (tab. 3.5). Predpokladali sme, že sú zabudované do bázy podobne

ako ^{125}I . Emisia Augerových elektrónov sa simulovala podľa Štepánkových spektier. Z výsledkov vyplýva, že ^{201}Tl a iódové izotopy prejavujú vysokú toxicitu (^{125}I , ^{123}I). Ostatné nuklidy sú takmer rovnocenné.

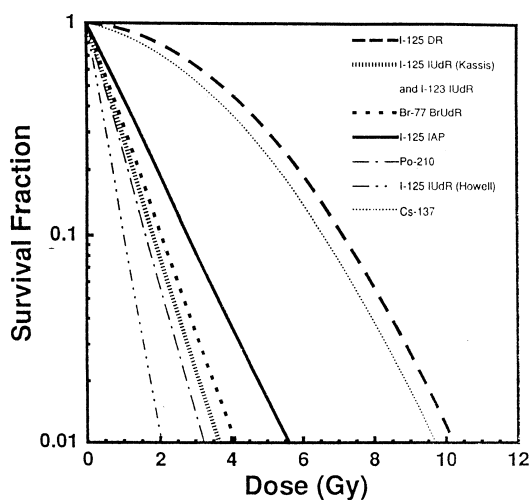
Na obr. 3.7 sú porovnané dsb s výsledkami [A19]. Naše hodnoty sú asi dvakrát väčšie. Kvalitatívny priebeh je však rovnaký o čom svedčí vysoký koeficient korelácie $R=0.99$. Vypočítané hodnoty sú zaťažené veľkými neistotami. Z tohto dôvodu možno považovať rádovú zhodu oboch prác za uspokojivú. Pri výpočtoch nebola braná do úvahy terciálna štruktúra DNA, ktorá znižuje počty dvojjzlov. Zaujímavé je všimnúť si koreláciu medzi energiou deponovanou v oblasti 1 nm a počtom dvojjzlov ($R=0.9$). Uvedenú veličinu možno preto považovať za rádiobiologický parameter, ktorý je mierou rádiotoxicity Augerových žiaričov.



Obr.3.7 Počet dvojjzlov pre jednotlivé Augerove žiariče porovnaný s prácou [A19]. V obrázku sú zároveň zobrazené energie deponované v sfére s priemerom 2 nm ako aj počty dsb určené z monoenergetických elektrónov.

3.2 Dozimetrická úroveň - BUNKA

Predchádzajúca dozimetrická úroveň umožňovala interpretovať a predikovať počet dsb a dsb po ožiarení Augerovými elektrónmi, ktoré boli zabudované na konkrétnom mieste DNA. Po zabudovaní rádiofarmák do bunkového systému, na viacerých miestach prebieha súčasne množstvo premien indukujúcich radiačné poškodenia DNA, ktoré vzájomne interagujú a vedú k transformácii, mutácii resp. inaktivácii bunky. Mechanizmus a spôsob interakcií nie je do súčasnosti vyjasnený a preto dozimetrické výpočty z predchádzajúcich kapitol neposkytujú dostatočné informácie na predpovedanie radiačného poškodenia bunky.



Obr. 3.8 Dávka-účinnosť pre rôzne zabudovania ^{125}I do bunky V79. (^{125}I -Dr cytoplazmatické zabudovanie, $^{125}\text{IUdR}$ -zabudovanie do DNA). Biologický účinok Augerových žiaričov je porovnaný s účinkom gama (^{137}Cs) a alfa častíc (^{210}Po).

pre rádiofarmaká zabudované v rôznych miestach bunky V79. Ak je žiarič v cytoplazme, jeho účinok na bunku je podobný fotónovému žiareniu ^{137}Cs a $\text{RBE}=1$ ($^{125}\text{IUdR}$). Na druhej strane Augerove žiariče v jadre alebo priamo v DNA sa podobajú svojimi účinkami alfa časticiam ^{210}Po s vysokým LET a $\text{RBE}=20-40$. Relatívna biologická účinnosť RBE pre Augerove žiariče nachádzajúce sa v tesnej blízkosti DNA, ale nie sú do nej inkorporované má hodnotu 1.5-8. Zaujímavé výsledky boli dosiahnuté pri experimentálnom skúmaní D_{37} [A25] pre ^{77}Br , ^{123}I , ^{125}I . Zistilo sa, že po ich naviazaní do jadra je pomer dávok D_{37} rovný pomeru absorbovanej energie v jadre.

Z popísaných experimentov vyplýva, že samotná hodnota energie deponovanej v jadre nie je postačujúca na odhad biologickej odozvy bunky. Lokalizácia Augerovej kaskády vo vzťahu k DNA zohráva pri charakterizovaní rádiotoxicity ionizujúceho žiarenia kľúčovú úlohu. Pomocou korekčných faktorov zohľadňujúcich polohu žiariča v subbunčných štruktúrach je možné z jadrovej dávky predpovedať biologický účinok.

Depozícia energie na rôznych subbunčných úrovniach.

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 ($R_j = 4 \mu\text{m}$ a $R_b = 5 \mu\text{m}$). Výber iného tvaru (elipsa) nemá významný vplyv na vypočítané parametre. Žiarič bol homogénne rozmiestnený v jednotlivých subbunčných štruktúrach.

Stredná energia absorbovaná v jadre na jeden rozpad rádionuklidu zabudovaného v cytoplazme je pre sférickú geometriu bunky daná vzťahom :

Orientačným ukazovateľom rádiotoxicity žiariča je deponovaná energia vo vnútri jadra, ktoré sa považuje za rádiosenzitívny terč. Na jej výpočet je potrebné poznať mikroskopické rozmiestnenie Augerových žiaričov. Rozmery buniek sú rádovo niekoľko μm , preto výber spektier a dozimetrických techník nemá vplyv na hodnotu deponovanej energie. S dobrou presnosťou sa dajú použiť jednoduché ako aj časovo náročnejšie metódy Monte Carlo.

Biologický účinok významným spôsobom ovplyvňuje mikroskopická distribúcia Augerových elektrónov. Na obr. 3.8 je znázornená závislosť dávka-účinnosť

$$\varepsilon_{jc} = \int_{R_j}^{R_b} \frac{4\pi\alpha^2}{(4\pi/3)(R_b^3 - R_j^3)} \left[\int_{\alpha-R_j}^{\alpha+R_j} 0.5(1 - \cos\theta) \frac{de}{dr} dr \right] d\alpha \quad (3.8)$$

kde R_b polomer bunky. R_j polomer jadra. $\frac{de}{dr} dr$ - energia absorbovaná v oblasti sférickej vrstvy dr (pribeh funkcie sme vypočítali metódou Monte Carlo). $\cos\theta = \frac{(r^2 + \alpha^2 - R_j^2)}{2r\alpha}$.

Stredná energia absorbovaná v celej bunke na jednu premenu rádionuklidu zabudovaného v cytoplazme je daná výrazom :

$$\varepsilon_{bc} = \int_{R_j}^{R_b} \frac{4\pi\alpha^2}{(4\pi/3)(R_b^3 - R_j^3)} \left[\int_0^{R_b-\alpha} \frac{de}{dr} dr + \int_{R_b-\alpha}^{\alpha+R_b} 0.5(1 - \cos\theta) \frac{de}{dr} dr \right] d\alpha \quad (3.9)$$

Stredná energia absorbovaná v jadre na jednu premenu, pričom rádionuklidy sú rovnomerne rozptýlené v objeme jadra bola počítaná podľa rovnice:

$$e_{jj} = \int_{R_j}^{R_b} \frac{4\pi\alpha^2}{(4\pi/3)(R_j^3)} \left[\int_0^{R_j-\alpha} \frac{de}{dr} dr + \int_{R_j-\alpha}^{\alpha+R_j} 0.5(1 - \cos\theta) \frac{de}{dr} dr \right] d\alpha \quad (3.10)$$

Hodnoty týchto energií (e_{jc} e_{bc} e_{jj}) pre ^{125}I , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{123}I , ^{55}Fe , ^{77}Br , ^{201}Tl , ^{99m}Tc uvádzam v tab. 3.6.

Tab.3.6 Hodnoty energie (KeV/rozpad) deponovanej v subbunčných štruktúrach vypočítané pre sféricjú geometriu $R_b=5000$, $R_j=4000$ nm.

	^{125}I	^{111}In	^{67}Ga	^{123}I	^{55}Fe	^{77}Br	^{201}Tl	^{99m}Tc
e_{jc}	1.07	0.49	0.94	0.44	1.62	0.85	2.11	0.12
e_{bc}	10.42	4.59	5.15	4.90	9.23	3.64	12.47	2.55
e_{jj}	10.48	4.55	5.57	4.91	10.04	3.97	13.09	2.56
Celková energia	20.07	33.4	32.9	26.9	12.1	5.28	43.81	16.17

V literatúre často používaným parametrom charakterizujúcim depozíciu energie na rôznych subbunčných úrovniach je stredná hodnota absorbovanej energie na jednotku aktivity S [A26], ktorú sme v tab. 3.7 porovnali s inými publikovanými hodnotami [A31]. Pre všetky testované žiariče sa dosiahla veľmi dobrá zhoda, napriek použitiu iných spektier ako aj dozimetrických techník. Pri výpočte v našej práci boli použité spektrá [A4, A6].

V tab. 3.8 sú na porovnanie zosumarizované hodnoty stredných energií deponovaných v bunke pre dva žiariče ^{123}I a ^{125}I . Výsledky potvrdzujú závery AAPM (America Association of Physicists in Medicine) [A28] že výber spektra alebo dozimetrickej metódy neovplyvňuje významným spôsobom hodnoty absorbovanej energie v oblastiach väčších ako je $10\mu\text{m}$.

Tab.3.7 Hodnoty S pre Augerove elektróny homogénne rozmiestnené na rôznych subbunecných úrovniach (priemer bunky $10 \mu\text{m}$. priemer jadra $8 \mu\text{m}$). Vypočítané hodnoty sú porovnané s [A33].
(N-nucleus. CS-bunková membrána. Cy-cytoplazma).

Radionuclide	C ← C [Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹]	C ← CS [Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹]	N ← N [Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹]	N ← Cy [Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹]	N ← CS [Gy Bq ⁻¹ s ⁻¹]
Our calculation ⁶⁷ Ga (33)	1.81e-3 1.86e-3	9.62e-4 9.94e-4	3.38e-3 3.45e-3	5.81e-4 6.32e-4	2.22e-4 2.64e-4
Our calculation ¹¹¹ In (33)	1.47E-03 1.47E-03	8.02E-4 8.03E-4	2.72E-3 2.70E-3	2.95E-4 3.03E-4	1.88e-4 1.94e-4
Our calculation ¹²⁵ I (33)	3.34e-3 3.51e-3	1.80e-3 1.86e-3	6.25e-3 6.60e-3	6.37e-4 5.94e-4	3.16e-4 2.62e-4
Our calculation ²⁰¹ Tl (33)	4.23e-3 4.24e-3	2.27e-3 2.29e-3	7.83e-3 7.83e-3	1.27e-3 1.29e-3	6.48e-4 6.91e-4
Our calculation ^{99m} Tc (33)	8.01e-4 8.16e-4	4.13e-4 4.23e-4	1.53e-3 1.55e-3	7.41e-5 8.68e-5	3.90e-5 4.76e-5
Our calculation ¹²³ I (33)	1.56e-3 1.56e-3	8.37e-4 8.36e-4	2.93e-3 2.93e-3	2.66e-4 2.72e-4	1.42e-4 1.40e-4

Tab. 3.8 Prehľad deponovanej energie od Augerových emitovateľov homogénne rozmiestnených v $10 \mu\text{m}$ guľi.

Rádionuklide	Celková emitovaná energia [keV]			Absorbovaná energia [keV]		
	Humm (A35)	Howell (A30)	Naše výpočty	Humm (A35)	Goddu (A33)	Naše výpočty
⁶⁷ Ga			34.0			5.9
¹¹¹ In			34.7			4.8
¹²⁵ I	19.9	19.5	19.8*	11.9	11.5	10.9*
²⁰¹ Tl			43.5			13.8
^{99m} Tc			16.2			2.6
¹²³ I	28.4	27.6	27.5	5.2	5.1	5.1

Priestorová distribúcia deponovanej energie

Sumárne hodnoty deponovanej energie na jednotlivých subbunecných štruktúrach (e_{jj} , e_{bc} , e_{jc} . S) neposkytujú informáciu o priestorovom rozložení dávky v týchto subštruktúrach. V ďalšej časti sme nasimulovali makrofág, do ktorého boli Augerove žiariče zabudované nasledovnými spôsobmi :

1. homogénne v cytoplazme s objemovou aktivitou 1 MBqcm^{-3}
2. homogénne v jadre s objemovou aktivitou 1 MBqcm^{-3}
3. homogénne na povrchu membrány s povrchovou aktivitou 1 MBqcm^{-2}

Príspevky fotónovej zložky spektra k celkovej dávke sme neuvažovali. pretože je zanedbateľná a nepresahuje 1%.

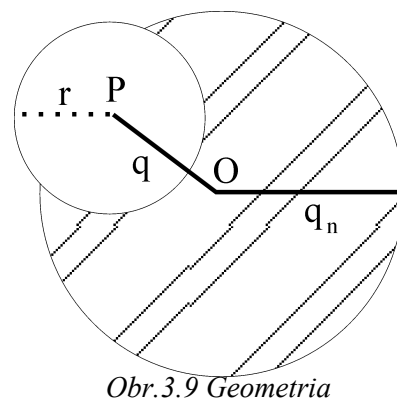
Dávkové rýchlosti vo vzdialenosti q sa počítali podľa vzťahu [A29]:

$$D(q) = 4\pi \frac{dA}{dV} k \int_0^{\infty} \phi(r) r^2 \Omega(q, r, q_n) dr \quad (3.11)$$

kde $\frac{dA}{dV}$ je objemová aktivita. $\phi(r) dr$ určuje energiu absorbovanú vo sfére s veľkosťou dr a vo vzdialenosti r (táto funkcia je výsledkom simulácie interakcie elektrónov s bunkou kódom ETRACK. metódou Monte Carlo). rozmerová konštanta $k=1.6 \times 10^{-8}$ cGy MeV⁻¹. $\Omega(q, r, q_n)$ -geometrický faktor (obr. 3.9) :

$$\Omega = \begin{cases} 1 & r \leq q_n - q \\ \frac{q_n^2 - (r - q)^2}{4rq} & q_n - q < r \leq q + q_n \\ 0 & r > q + q_n \end{cases}$$

$$\Omega = \begin{cases} 0 & r \leq q_n - q \\ \frac{q_n^2 - (r - q)^2}{4rq} & q - q_n < r \leq q_n + q \\ 0 & r > q + q_n \end{cases}$$



Dávková rýchlosť pre žiariče umiestnené na povrchu membrány sa počítala podľa rovnice (3.14):

$$D(q) = \frac{q_c^2}{2} \frac{dA}{dS} k \int_0^{\pi} \phi(r(\phi), E) \sin \phi d\phi \quad (3.14)$$

kde $\frac{dA}{dS}$ je povrchová aktivita. q_c polomer bunky. $r^2(\phi) = q_c^2 + q^2 - 2q_c q \cos \phi$.

Výsledky sú znázornené na obr. 3.10. Pri homogénnej distribúcii žiariča v jadre bola dávková rýchlosť pre všetky nuklidy v celom jadre takmer konštantná. prudko sa menila na jeho okrajoch a v oblasti cytoplazmy dosahovala zanedbateľnú úroveň. Široké plató v oblasti jadra je spôsobené lokálnou depozíciou nízko-energetických elektrónov. Dávka v cytoplazme pochádza naopak od elektrónov s energiou väčšou ako 10 keV. Opačná závislosť bola vypočítaná pri homogénnej distribúcii Augerových žiaričov v cytoplazme. kedy energia deponovaná v centre jadra pochádzala od vysokoenergetických elektrónov. Naše výsledky sú v zhode s dávkovými profilmi Rao-a [A29]. ktorý robil podobné výpočty pre ¹²⁵I inkorporovaný do jadra resp. cytoplazmy.

Radiálna závislosť dávkovej rýchlosti pri homogénnej distribúcii rádionuklidu v membráne má tvar úzkeho píku. ktorý prudko klesá na obe strany mebrány. pričom absorbovaná energia v centre jadra je zanedbateľná.

Hodnoty dávkových rýchlostí v centre jadra $D(0)$ a v membráne $D(R_c)$ pri jednotlivých typoch lokalizácie žiariča sú uvedené v tab. 3.9. 3.10. Maximálna hodnota $D(0)$ (pri homogénnom rozložení žiaričov v jadre) sa dosiahla pre ^{201}Tl , za ktorým nasledujú ^{55}Fe , ^{125}I , ^{67}Ga , ^{123}I , ^{77}Br , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Pre $D(R_c)$ je poradie: ^{125}I , ^{201}Tl , ^{111}In , ^{123}I , ^{77}Br , ^{55}Fe , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$. V tomto prípade sú mimoriadne efektívne tie žiariče, ktoré emitujú elektróny s doletom niekoľkých mikrometrov t.j. ich energia je väčšia ako 10 keV.

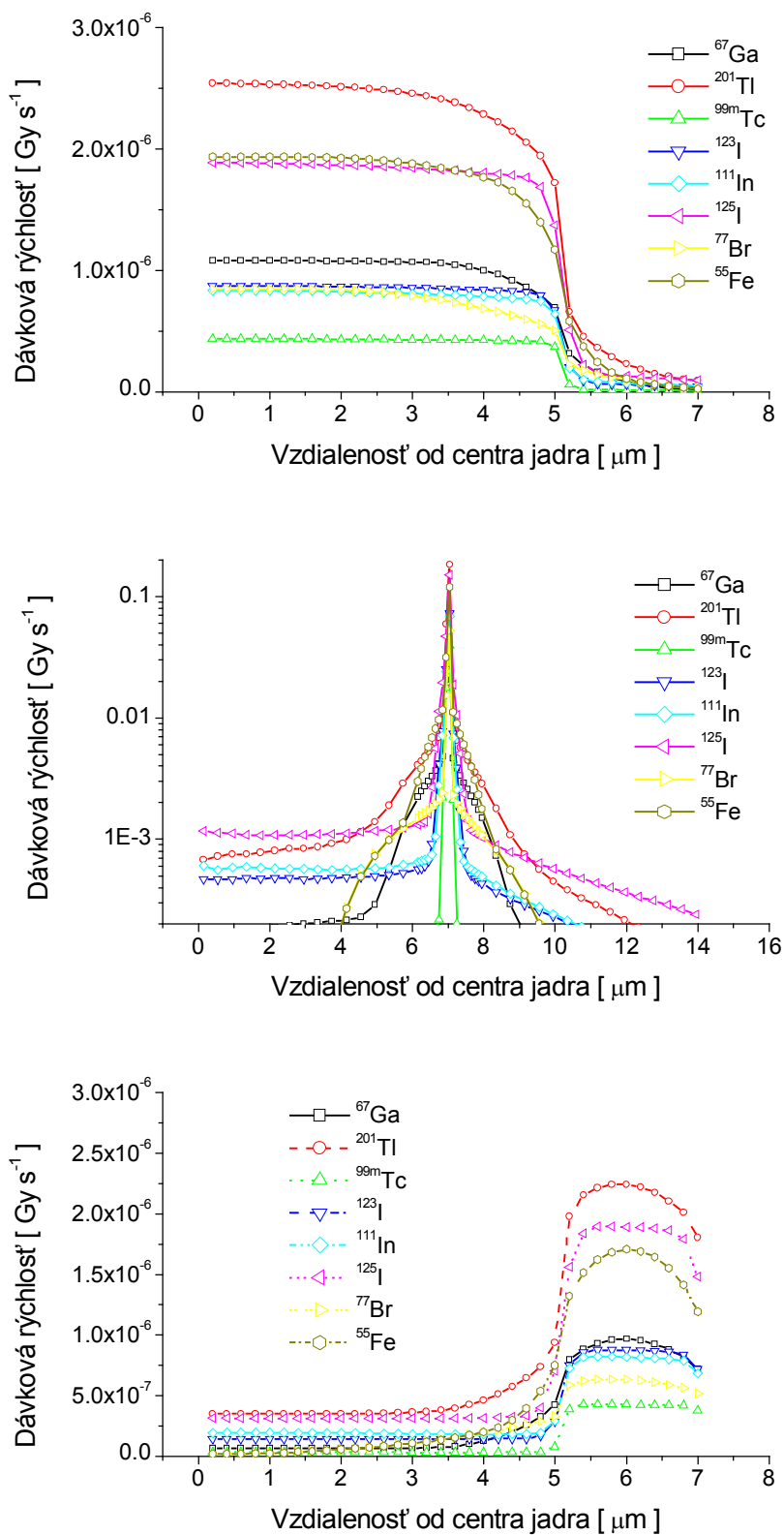
V doterajších úvahách sme predpokladali rovnakú koncentráciu rádionuklidov v jednotlivých subunečných štruktúrach, pričom v dôsledku ich rôznych objemov nebol počet premien rovnaký. Analyzovali sme preto veľkosť deponovanej energie v strede jadra $D(0)$ ak celková aktivita v membráne, bunke, cytoplazme a v jadre bola rovnaká. Výsledky sú porovnané v tab. 3.11.

Tab. 3.9 Hodnota dávkovej rýchlosti v strede jadra pri homogénnom rozmiestnení žiariča v jednotlivých subbunčných štruktúrach.

Umiestnenie	^{67}Ga	^{201}Tl	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	^{123}I	^{111}In	^{125}I	^{77}Br	^{55}Fe
Jadro ($10^{-5}\text{cGy}\cdot\text{s}^{-1}$)	10.8	25.4	4.39	8.7	8.3	18.8	8.5	19.3
Cytoplazma ($10^{-5}\text{cGy}\cdot\text{s}^{-1}$)	0.6	3.5	0.4	1.4	1.9	3.1	0.2	0.2
Membrána ($10^{-2}\text{cGy}\cdot\text{s}^{-1}$)	1.8	6.8	0.7	4.7	0.7	6.0	0.0	0.0

Tab. 3.10 Hodnota dávkovej rýchlosti na povrchu bunky pri homogénnom rozmiestnení žiariča v jednotlivých subbunčných štruktúrach.

Umiestnenie	^{67}Ga	^{201}Tl	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	^{123}I	^{111}In	^{125}I	^{77}Br	^{55}Fe
Jadro ($10^{-5}\text{cGy}\cdot\text{s}^{-1}$)	0.19	0.92	0.08	0.42	0.50	0.95	0.27	0.26
Cytoplazma ($10^{-5}\text{cGy}\cdot\text{s}^{-1}$)	7.24	18.02	3.80	7.17	6.83	14.80	5.17	11.94
Membrána ($\text{cGy}\cdot\text{s}^{-1}$)	2.05	5.88	1.77	2.51	0.29	2.42	0.18	0.38



Obr.3.10 Radiálna závislosť dávkovej rýchlosti pri homogénnej distribúcii rádionuklidov v jadre, membráne a cytoplazme.

Dávka v jadre pri homogénej distribúcii v tejto subbunečnej štruktúre je väčšia 2.6-3 krát. ak je počítaná z homogénej distribúcie žiaričov v celej bunke. Uvedené podhodnotenie súvisí s rozdielnymi koncentraciami rádionuklidov. pre ktoré platí $\frac{C_{nuc}}{C_{cell}} = 2.74$. Na druhej strane. ak sú emitory lokalizované v cytoplazme resp. membráne dochádza k podhodnoteniu dávky v rozmedzí 1.17 (^{123}I) po 50 (^{55}Fe). Nízkoenergetické žiariče (^{55}Fe . ^{77}Br) inkorporované do membrány nezasiahnu jadro a preto v ňom nedeponujú žiadnu energiu. Ak je celková aktivita v lymfocyte rovnaká. potom dávka $D(0)$ indukovaná rozpadom ^{125}I (^{201}Tl . ^{111}In . ^{123}I . ^{99m}Tc) homogénne rozptýleného v jadre je (resp. 5.28. 6.26. 20.23. 3.1. 10.7) krát väčšia ako pri zabudovaní žiaričov homogénne do bunky.

Tab.3.11 Pomer medzi dávkovými rýchlosťami v strede jadra (pri homogénnom rozmiestnení žiariča v jednotlivých subbunečných štruktúrach) a v strede jadra (pri homogénnom rozmiestnení žiariča v celej bunke).

	^{67}Ga	^{201}Tl	^{99m}Tc	^{123}I	^{111}In	^{125}I	^{77}Br	^{55}Fe
$\frac{D(0)_{nuc}}{D(0)_{cell}}$	2.84	2.82	2.79	2.65	2.63	2.64	3.18	2.9
$\frac{D(0)_{cyt}}{D(0)_{cell}}$	0.09	0.22	0.14	0.24	0.34	0.25	0.04	0.02
$\frac{D(0)_{me}}{D(0)_{cell}}$	0.28	0.45	0.26	0.85	0.13	0.5	0	0

Augerove žiariče. lokalizované mimo jadra. sú veľmi vhodné pre diagnostické účely. kedy treba obmedziť biologické poškodenie na čo najnižšiu úroveň. Naopak. pre rádioterapiu sú zaujímavé rádionuklidy inkorporované do jadra bunky. V tab. 3.11 uvádzame prehľad rádiotoxicity jednotlivých emitov podľa ich subbunečnej distribúcie. Ignorovanie priestorovej distribúcie rádiofarmák na subbunečnej úrovni vedie na jednej strane k podhodnocovaniu dávky v jadre. na druhej strane k jej preceneniu. ak je žiarič lokalizovaný v cytoplazme alebo membráne.

3.3 Dozimetrická úroveň - TKANIVO

Neoceniteľným prostriedkom pre odhad orgánových dávok sú dozimetrické metódy vypracované MIRD (Medical Internal Radiation Dose) [A26] a ICRU (International Commission on Radiation Units). Podľa MIRD prístupu sa predpokladá homogénna distribúcia žiaričov v celom orgáne (t.j. v extracelulárnom a intracelulárnom priestore). pričom sa stotožňuje stredná orgánová dávka s dávkou absorbovanou v jadre bunky daného tkaniva. Takýto prístup je prijateľný v prípadoch. keď dolet ionizujúceho žiarenia je oveľa väčší ako priemer bunky. V nukleárnej medicíne sa však

používajú rádionuklidy emitujúce veľké množstvo Augerových elektrónov s doletmi porovnateľnými so subbunečnými štruktúrami. Súčasná mikrodozimetria hodnotí energiu deponovanú v orgánoch prostredníctvom distribúcie dávok v jednotlivých bunkách. Tento prístup je veľmi dôležitý pre terapeutické účely.

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 v literatúre. 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. Jednotlivé príspevky sme charakterizovali nasledovnými parametrami :

- dávka na jednotku kumulatívnej aktivity $S = \frac{K}{R_{nu}^3} \bar{\epsilon}$.
- dávka na jednotku kumulatívnej aktivity od samoabsorbcie $S_{self} = \frac{K}{R_{nu}^3} \bar{\epsilon}_{self}$.
- dávka na jednotku kumulatívnej aktivity od susedných buniek $S_{cross} = \frac{K}{R_{nu}^3} \bar{\epsilon}_{cross}$.

kde R_{nu} je polomer jadra, rozmerová konštanta $K=38.2\mu\text{m}^3 \text{ mGy keV}^{-1}$. $\bar{\epsilon}_{cross}$, $\bar{\epsilon}_{self}$ je energia deponovaná jadrom od susedných buniek a samoabsorbciou pri jednom rozpade.

V prvom priblížení sme predpokladali, že extracelulárny priestor neobsahuje žiadne Augerove emitory a zdroje ionizujúceho žiarenia sú lokalizované v rôznych štruktúrach bunky (cytoplazma-cyt. jadro-nucl. membrána-mem). Subbunečné rozloženie rádionuklidov závisí od chemických vlastností rádiofarmak. Rao napr. zistil, že po vstreknutí ^{111}In vo forme ^{111}In -oxynú a ^{111}In -cytrátu do myšacích semeníkov sa v jadrách spermatických buniek myši kumulujú rôzne frakcie ^{111}In (92% oxynu a 30% citrátu).

Parametre S a pomery dávok R získané bunečnou a konvenčnou dozimetriou sme počítali pre dve rôzne veľkosti buniek: $R_{nu}= 2\mu\text{m}$, $R_{cell}= 12\mu\text{m}$ a $R_{nu}= 5\mu\text{m}$, $R_{nu}= 7\mu\text{m}$. Dosaiahnuté výsledky sú porovnané v tab. 3.12 a 3.13. Samoabsorbovaná dávka (S_{self}) v dôsledku krátkeho doletu Augerových elektrónov významne závisí od rozmerov buniek a spôsobu rozloženia rádionuklidu. Na druhej strane hodnoty S_{cross} (tab. 3.14) sú pre všetky subbunečné distribúcie takmer rovnaké. Ich príspevok je tvorený vysokoenergetickými elektrónmi, s doletom väčším ako je rozmer bunky. Na úplne charakterizovanie "cross" energie preto stačí jediný parameter S_{cross} (namiesto troch). Tab. 3.12, 3.13, 3.14 môžu slúžiť na korigovanie bunkových dávok.

Tab. 3.12 Vypočítané hodnoty S_{self} a S_{cross} v mGy $\cdot Bq^{-1}s^{-1}$ pre bunku s $R_c = 12 \mu m$. $R_n = 2 \mu m$. R_{nucl} , R_{cyt} a R_{mem} je pomer medzi dávkami určenými bunkovou a konvenčnou dozimetriou.

Rádionuklid	S_{cross}	$S_{selfnucl}$	R_{nucl}	$S_{selfcyt}$	R_{cyt}	$S_{selfmem}$	R_{mem}
^{123}I *)	0.301	21.23	50.3	0.0659	0.86	0.0184	0.76
^{123}I **)	0.320	21.47	48.45	0.0764	0.88	0.0113	0.74
^{99m}Tc *)	0.209	11.59	45.76	0.0138	0.86	0.0025	0.82
^{99m}Tc **)	0.215	11.84	45.51	0.0143	0.87	0.00382	0.83
^{201}Tl *)	0.380	51.50	75.60	0.168	0.80	0.0212	0.60
^{201}Tl **)	0.425	55.01	74.61	0.170	0.80	0.0286	0.61
^{67}Ga *)	0.413	22.24	41.76	0.0642	0.88	0.0105	0.79
^{67}Ga **)	0.425	24.53	45.08	0.0673	0.89	0.0148	0.79

*)Böhm **) Faraggi (27)

Tab. 3.13 Vypočítané hodnoty S_{self} and S_{cross} v mGy $\cdot Bq^{-1}s^{-1}$ pre bunku s $R_c = 7 \mu m$. $R_n = 5 \mu m$. R_{nucl} , R_{cyt} and R_{mem} is pomer medzi dávkami určenými bunkovou a konvenčnou dozimetriou.

Rádionuklid	S_{cross}	$S_{selfnucl}$	R_{nucl}	$S_{selfcyt}$	R_{cyt}	$S_{selfmem}$	R_{mem}
^{123}I *)	1.650	1.56	1.48	0.1261	0.83	0.08	0.81
^{123}I **)	1.70	1.63	1.47	0.159	0.82	0.105	0.80
^{99m}Tc *)	1.07	0.799	1.44	0.0307	0.85	0.0162	0.84
^{99m}Tc **)	1.09	0.828	1.44	0.0366	0.85	0.0194	0.83
^{201}Tl *)	2.07	4.22	1.81	0.441	0.73	0.163	0.66
^{201}Tl **)	2.32	4.43	1.8	0.437	0.74	0.161	0.66
^{67}Ga *)	2.14	1.81	1.44	0.173	0.85	0.036	0.81
^{67}Ga **)	2.21	1.92	1.48	0.166	0.85	0.0462	0.81

*)Böhm **) Faraggi (27)

Tab. 3.14 Vypočítané hodnoty S pre rôzne subbunčné úrovne.

Zdroj	$S_{crosscyt}$	$S_{crossnuc}$	$S_{crossmem}$	S_{cross}
^{99m}Tc	1.07	1.07	1.07	1.07
^{201}Tl	2.09	2.04	2.12	2.07
^{123}I	1.66	1.63	1.67	1.65
^{67}Ga	2.15	2.14	2.15	2.14

Konvenčná dozimetria mierne nadhodnocuje absorbované dávky, ak je zdroj Augerových elektrónov umiestnený v cytoplazme alebo v membráne (koeficient $R < 1$). Parameter R v tomto prípade neprejavuje významnejšie fluktuácie so zmenou veľkosti buniek. Podiel S_{self}/S_{cross} je vždy menší ako 1 a na radiačnom poškodení bunky sa podieľajú hlavne elektróny emitované mimo bunky.

Opačná situácia nastáva, ak rádionuklid zabudujeme do jadra. Koeficient $R > 1$ a pri ^{201}Tl dosahuje 75. Konvenčná dozimetria v tomto prípade významne podhodnocuje absorbovanú dávku v jadre a preto je nepoužiteľná na odhad biologických účinkov. Jadro, ako sme už viackrát spomenuli je považované za rádiosenzitívny terč bunky a informácia o deponovanej energii je pre odhad radiačného rizika kľúčová. Dávky získané MIRD formalizmom treba korigovať prostredníctvom faktorov S_{self} S_{cross} ktoré sú v tab. 3.12. 3.13 3.14.

V predchádzajúcom modeli sme nebrali do úvahy rôznu schopnosť buniek toho istého tkaniva akumulovať rádiofarmakum. Skutočná dávka v makrofágoch je niekoľkokrát väčšia ako predpovedá konvenčná dozimetria, na druhej strane neznačené bunky pokiaľ nie sú v blízkosti fagocytov obdržia oveľa menšiu dávku. Istá časť rádionuklidov je zachytená aj v medzibunkovom priestore. Heterogénne rozloženie rádionuklidov v tkanive sa charakterizuje dvoma parametrami :

- q - pomer koncentrácií rádionuklidov medzi celulárnym a extra-celulárnym priestorom.
- k - frakcie značkovaných buniek f daného orgánu.

V nukleárnej medicíne sa horeuvedené parametre určujú z autorádiografov. Pre ilustráciu uvádzam na obr. 3.11 typický rádiograf myších pľúc, pečene a sleziny [A30]. Čierne body reprezentujú makrofágy obsahujúce rádionuklid. Po zabudovaní $^{99\text{m}}\text{Tc}$ do pľúc popr. sleziny koeficient q nadobúda hodnoty v rozmedzí 100-1000 a značené fagocyty zaberajú z celého orgánu 0.1-2 %.



Obr.3.11 Autorádiograf z myšacej pečene, a pľúc

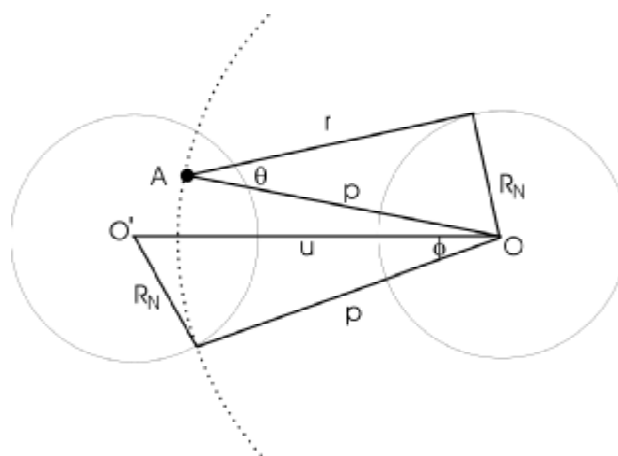
Heterogénne rozloženie rádionuklidov v tkanive sme simulovali vlastným programom metódou Monte Carlo podľa nasledovného algoritmu :

1. generátorom náhodných čísel sme vytvorili náhodné usporiadanie značených buniek v klastere; Dolet najenergetickejších elektrónov určoval veľkosť klasteru, t.j polohu najvzdialenejších značených buniek, z ktorých emitované elektróny boli schopné deponovať energiu v terčovej bunke. Súčasne sme takýmto postupom zabezpečovali rovnováhu nabitých častíc.

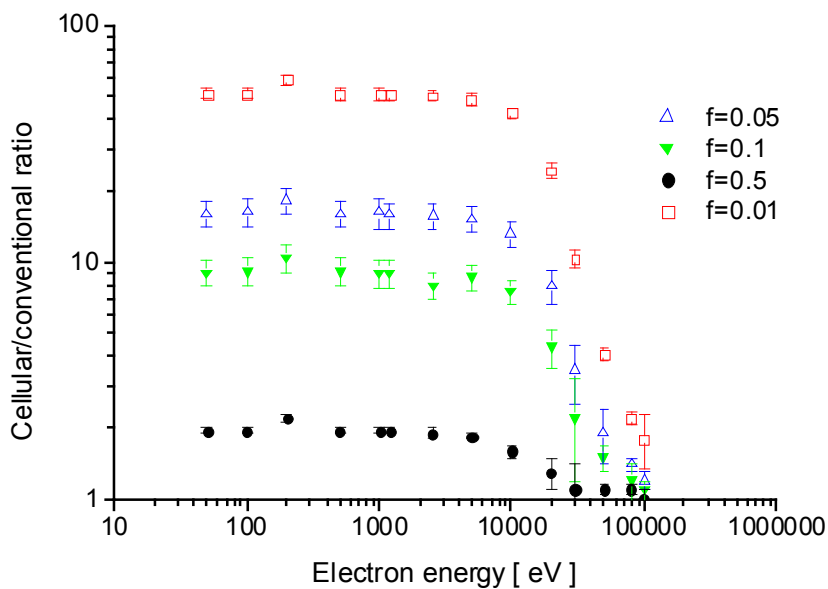
2. Zo vzájomnej vzdialenosti značených O' a terčových O buniek sme určili deponovanú energiu v bunke O v dôsledku premeny v bunke O' podľa vzťahu (obr. 3.12):

$$E_{oo'} = \int_{u-R_N}^{u+R_N} \frac{2\pi p^2 (1 - \cos \theta)}{4\pi R_N^3 / 3} \int_{p-R_N}^{p+R_N} 0.5(1 - \cos \theta) \frac{dE}{dr} dr dp \quad (3.12)$$

3. Po sčítaní príspevkov od všetkých makrofág a medzibunkového priestoru E_{total} . sme určili dávku absorbovanú terčovou bunkou a porovnali sme ju s dávkou podľa MIRD formalizmu. Vrátili sme sa do bodu 1. nasimulovali nové rozdelenie makrofág a postup sme zopakovali niekoľkokrát.



Obr.3.12 Geometria na odhad deponovanej energie v bunke.



Obr.3.13 Pomer medzi bunkovou a konvenčnou dávkou pre monoenergetické elektróny. (pomer medzi intra a extra celulárnou koncentráciou je 100)

Na obr.3.13. je znázornený pomer medzi bunečnou a konvenčnou dávkou pre rôzne energie. Nízkoenergetické elektróny s $E < 10\text{keV}$ nadhodnocujú dávku v porovnaní s konvenčnou dozimetriou niekoľkokrát. Dávky deponované vysokoenergetickými elektrónmi s $E > 100\text{keV}$ sú porovnateľné s dávkami predikovanými MIRD formalizmom.

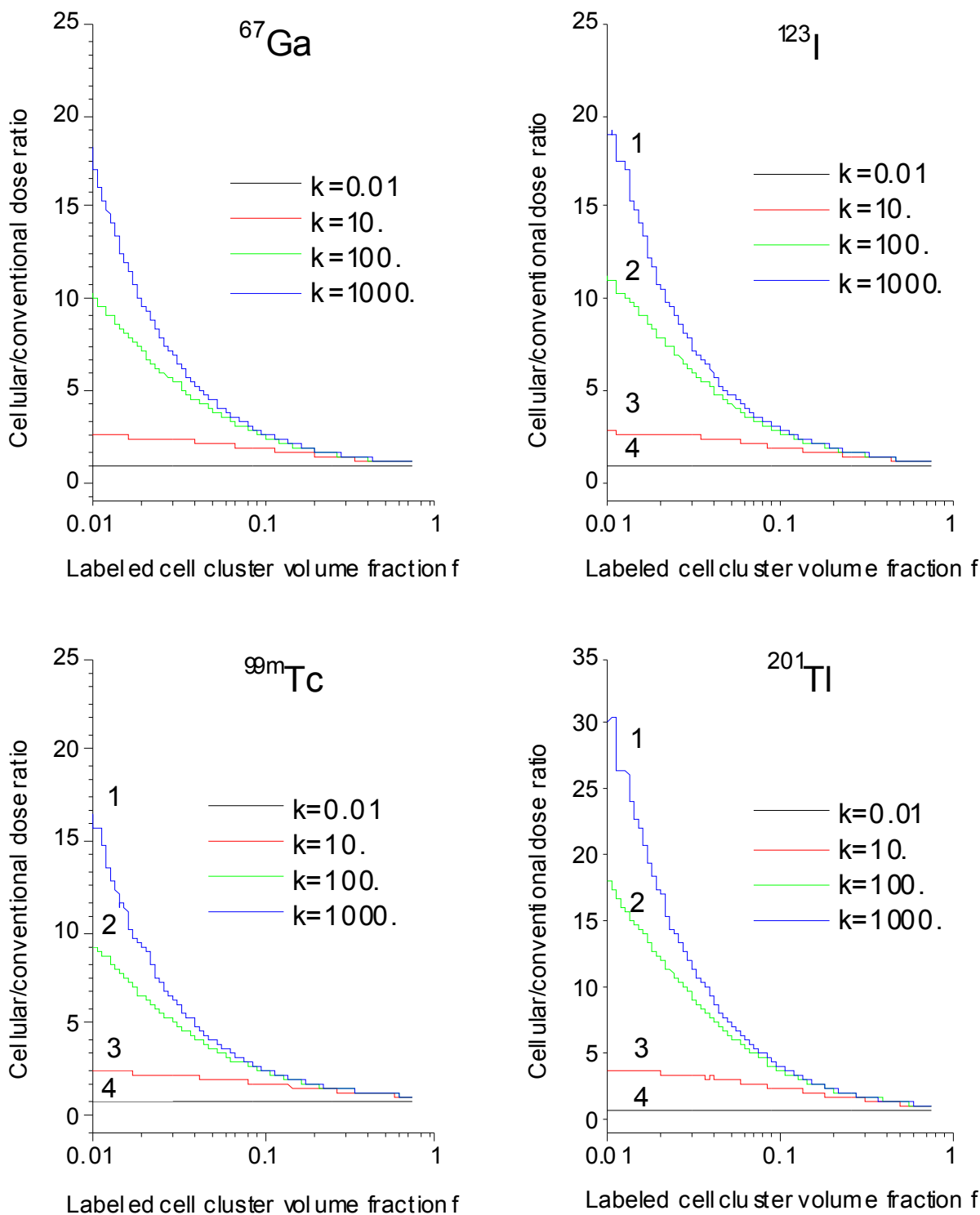
Na obr. 3.14 je znázornený pomer medzi bunkovou a konvenčnou dávkou pre 4 rádioizotopy používané v nukleárnej medicíne. Jednotlivé krivky zodpovedajú rôznym pomerom koncentrácie rádionuklidov medzi intra a extra celulárnym priestorom ($q=1000, 100, 10, 0.01$). Vo výpočtoch sme

simulovali bunky s polomerom $R = 7\mu m$. Z výsledkov vyplýva že konvenčná dávka nedostatočne reprezentuje bunkovú. pretože ju v oblasti kde $f < 0.2$ a $q \gg 1$ podhodnocuje 2-25 krát. Znižovaním frakcie značených buniek vzrastá vplyv samoabsorbcie na ktorej sa podieľajú predovšetkým nízkoenergetické elektróny a preto sa bunková dávka MIRD formalizmom významne podhodnocuje. Z obrázku vyplýva, že medzi konvenčnou a bunkovou dávkou nie sú významné rozdiely pri vysokých frakciách značených buniek f , resp. keď $k=1$, pretože takáto distribúcia rádionuklidov v orgáne až na medzibunkový priestor je zhodná s homogénnou distribúciou. Ak rádionuklid je zachytený prevažne v medzibunkovom priestore, konvenčná a bunková dozimetria sa takmer nelíšia. Výrazné rozdiely sa prejavujú, ak je žiarič selektívne umiestnený v bunkách.

Distribúciu absorbovanej energie v bunkách klasteru reprezentujú histogramy (dodatok). Histogramy obsahujú dva píky, ich poloha a šírka je pre jednotlivé žiariče rôzna. Prvý pík reprezentuje bunky, ktoré absorbovali dávku zhodnú s konvenčnou (rozdiely sú rádovo 10%).

Tieto bunky sú neznačené, deponovaná energia je sprostredkovaná vysokoenergetickými elektrónmi ($E > 100\text{keV}$, vid' obr. 3.13) a samoabsorbcia nezohráva žiadnu úlohu. Čím viac sa bunka nachádza v blízkosti makrofágy, tým viac sa presúvajú do pravej časti píku. Druhý pík reprezentuje distribúcie energie v makrofáge. Všetky bunky obsiahnuté v ňom sú značkované, prevláda samoabsorbcia nízkoenergetickými elektrónmi a preto dochádza k významnému nadhodnoteniu v porovnaní s konvenčnou dozimetriou. Zväčšovaním koncentrácie rádionuklidov v makrofágach (nárast k) narastá vplyv samoabsorbcie a píky sa presúvajú smerom doprava. Ak frakcia značených buniek je väčšia ako 50% rozloženie žiaričov sa približuje k homogénnej distribúcii a preto sa oba píky zlievajú. Medzibunkový priestor nezohráva vtedy takmer žiadnu úlohu (26%) a jednotlivé píky pre rôzne k sú v tomto prípade nerozlišiteľné. Konvenčná dozimetria je použiteľná v tomto prípade na odhad absorbovanej dávky. Znižovaním frakcie značených buniek narastajú fluktuácie v rozmiestnení makrofág, čo sa prejavuje nárastom šírky píkov. Naopak, zvyšovaním aktivity medzibunkového priestoru (pokles k) dochádza k homogénnejšiemu rozloženiu rádionuklidov čo sa prejaví nižšou fluktuáciou dávky a zúžením píkov.

Zaujímavá situácia nastáva, ak rádiofarmaká obsahujú prevažne nízkoenergetické elektróny (^{125}I , ^{55}Fe , ^{77}Br). Energia je deponovaná v bunke samoabsorbciou. Obrovské fluktuácie bunkovej dávky prakticky znemožňujú stanoviť reprezentatívnu dávku. Absorbovaná energia je v bunkách buď podhodnotená (pík 1), alebo významne nadhodnotená (pík 2).



Obr.3.14 Závislosť pomeru medzi bunkovou a konvenčnou dávkou makrofág od frakcie značených buniek (f). pre rôzne pomery koncentrácie medzi intra a extra bunkovým priestorom

IV. ZHRNUTIE VÝSLEDKOV.

Hlavnou úlohou tejto práce bolo prispieť k upresneniu radiačnej záťaže bežnej populácie a k vyhodnoteniu biologických účinkov častíc s vysokým LET. Výsledky sme rozdelili do dvoch častí: na výsledky dosiahnuté v dozimetrii a mikrodozimetrii produktov premeny Rn a v dozimetrii a mikrodozimetrii Augerových elektrónov.

1. Dozimetria a mikrodozimetria produktov premeny radónu

Hlavnou úlohou tejto práce bolo vyšetriť z dozimetrického a mikrodozimetrického hľadiska radiačné riziko produktov premeny ^{222}Rn v banských a pobytových priestoroch. Zamerali sme sa na vyhodnotenie rizika pre fajčiarov a nefajčiarov, čo je značne problematické v prípade epidemiologických modelov.

Dávky absorbované pľúcnym tkanivom nie je možné priamo merať ale možno ich odhadovať dozimetrickými modelmi. Kompartimentovým modelom z ICRP 66 sme pre pobytové a banské prostredie určili povrchové aktivity produktov premeny Rn v pľúcach. Priedušky a priedušnice sme nahradili valcovými trúbkami, ktorých vnútorný povrch bol pokrytý vrstvou mucusu a riasiniek. Jadrá terčových buniek sme aproximovali sférami s priemerom $5\mu\text{m}$. Rozmiestnili sme ich do pľúcného tkaniva, pričom sme zvažili dva typy ich distribúcie:

- homogénnu podľa ICRP 66 [L20] (bazálne bunky sú rovnomerne rozmiestnené v hĺbke 35–50 μm , sekretorické bunky v hĺbke 10–40 μm);
- heterogénnu podľa Mercera [L35] (sekretorické bunky sú rozmiestnené takmer homogénne v hĺbke 20–50 μm , pričom bazálne bunky dosahujú výrazné maximum medzi 40 a 50 μm).

V závislosti od fajčiarskych návykov sme uvažovali o rozdielnej geometrii dýchacích ciest. Hrúbka mucusovej vrstvy u fajčiarov bola $30\mu\text{m}$ a u nefajčiarov $11\mu\text{m}$. Nasimulovali sme interakciu alfa častíc s pľúcnym epitelom a vypočítali dávku, dávkové konverzné faktory, faktor kvality a dávkové ekvivalenty v prieduškách a priedušniciach.

Z výsledkov vyplynulo:

- terčové bunky pľúcného 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 [L20] 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: $Q_{\text{exp,homo}} \approx 13-17$; $Q_{\text{exp,hetero}} \approx 11-13$; $Q_{\text{lin,homo}} \approx 15-16$; $Q_{\text{lin,hetero}} \approx 13-16$ pre bronchionálnu $Q \approx 18-19$. Alfa častice majú v bronchionálnej 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 oblasť pri lineárnej distribúcii produktov premeny ^{222}Rn , $K=0.85$;
Pre bronchionálnu oblasť pri exponenciálnej distribúcii produktov premeny ^{222}Rn $K=0.87$;
Pre bronchionálnu oblasť pri lineárnej distribúcii produktov premeny ^{222}Rn $K=0.97$.
- 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

- efektívna dávka pre pobytové priestory pri kumulatívnej expozícii $0.18 \text{ WLM rok}^{-1}$ zodpovedá 1.7 mSvrok^{-1}

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 senzitívnejšie 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 stave (do expozície 600 WLM) sú nasledovné:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 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.

2. Dozimetria a mikrodozimetria 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.

V dozimetrickej časti DNA sme zistili, že elektróny s počiatočnou energiou $\approx 100 eV$ 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 , ^{99m}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 [19, 24, 32]. Aj napriek veľkým fluktuáciám v počtoch dvojjlomov počítaných v malých terčikoch sme dosiahli dobrú zhodu.

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.

Záver

Výsledky dizertačnej práce rozšírili naše doterajšie poznatky o nový spôsob vyhodnocovania radiačného rizika pre fajčiarov a nefajčiarov mikrodozimetrickými modelmi, ktoré na rozdiel od epidemiologických modelov dokážu zohľadniť rôzne geometrie dýchacích ciest. Práca spresňuje odhady radiačnej záťaže a zdravotného rizika baníkov a populácie a môže pomôcť pri rozhodovaní o potrebnosti opatrení na znižovanie zdravotného rizika.

Ďalším príspevkom je spôsob hodnotenia rádiotoxicity Augerových žiaričov na rôznych dozimetrických a mikrodozimetrických úrovniach.

Táto dizertačná práca podáva ucelený a podrobný pohľad riešenia problémov súvisiacich s dozimetriou a mikrodozimetriou produktov premeny radónu a Augerových žiaričov. Napriek tomu, nemôže úplne zodpovedať všetky nastolené otázky. O výsledky tejto práce by sme sa však chceli naďalej opierať pri našej vedecko-výskumnej činnosti a v ďalšom období sa chceme predovšetkým zamerať na:

- tvorbu ďalších mikrodozimetrických modelov, ktoré by boli schopné popisovať celú dynamiku buniek ako aj vplyv frakcionálizácie dávky na výsledné riziko;
- meranie spektier aerosolí nachádzajúcich sa v rôznych prostrediach vyhodnotiť radiačné riziko spojené s ich inhaláciou;
- simuláciu interakcie Augerových elektrónov s DNA metódou Monte Carlo, ktorá reálnejšie popisuje tieto interakcie v porovnaní s difúznou rovnicou použitej v našej práci;
- využitie mikrodozimetrických modelov na hodnotenie rizika v bórovej záchytovej terapii, kde vystupujú opäť častice s vysokým LET.

Zoznam použitej literatúry

- R1. Wilkening, M.: Radon in the Environment. Elsevier, Amsterdam, 1990
- R2. UNSCEAR-Report 1982: Sources and biological effects in ionizing radiation. Ney York, 1982
- R3. Pinter, I. a kol.: Results of soil air radon measurements in the locality Banská Štiavnica and their validation by longterm indoor radon measurements. In: The Third International Workshp on the Geological Aspects of Radon Risk Mapping. Book of Proccedings, Prague 1996, s. 141-145.
- R4. Holý, K., Chudý, M., Šivo, A., Richtáriková, M., Polášková, A., Böhm, R., Bosá, I., Holá, O., Stanys, T., Petruf, P., Vojtyla, P.: Investigation of ^{14}C and ^{222}Rn Variations in Atmosphere and Soil in Slovakia.Final Report for the IAEA Vienna. Research Contract No. 9093/RB, UK-JF-129/99, MFF UK, Bratislava, 1999, s. 109
- R5. Bosá, I., Holý, K., Stanys, T., Böhm, R., Polášková, A.: ^{222}Rn vo vonkajšej a vnútornej atmosfére. In: 1. Štiavnické dni 1999. Zborník prednášok, FEE TU, Zvolen, 2000, s. 120-124, ISBN 80-88682-45-2
- R6. 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: APUCia, 1999, s. 95-103
- R7. 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. In: Isotope aided studies of atmospheric carbon dioxide and other greenhouse gases –Phase II. IAEA-TECDOC-1269, IAEA Vienna, Austria, 2002, s. 59-68
- R8. Holý, K., Bosá, I., Böhm, R., Polášková, A., Holá, O.: Analysis of the daily ^{222}Rn courses in the surface layer of the atmosphere. In: 3. Banskoštiavnické dni 2001. Zborník prednášok. ISK Senec, 2002, s. 105-118, ISBN 80-88682-56-8
- R9. Yeh, H., Ch, Schum, G.,M.: Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition. In: Bulletin of Mathematical Biology, 42, 1980, s. 461-480.
- R10. UNSCEAR-Report 1993: Sources and Effects of Ionizing Radiation. New York, 1993.
- R11. 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.
- R12. 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.
- R13. Lubin J., H., Boice, Jr., J., D.: Lung cancer risk from residential radon: Meta-analysis of eight epidemiologic studies. In: Journal Of The National Cancer Institute 89 (1), 1997, s. 49-57.
- R14. Lubin, J., H.: Radon in houses and risk of lung cancer: Direct evidence of a significant association. In Radiation Research, Vol 2 (M. Moriarty, C. Mothersill, C. Seymour, M. Edington and J.M. Fry, Eds.) Allen Press, Lawrence, KS, 2000, s. 777-779.
- R15. IARC, Man-made Fibers and Radon,. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.43, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1998, s. 173-241.
- R16. Krewski, D., Lubin, JH., Samet, JM., et al.: Projection of residential radon lung cancer risks: The BEIR VI risk models, In: Radiat. Prot. Dosim. 102 (4), 2002, s. 371-373.
- R17. Brenner, D., J., Miller, R., C., Huang, Y., Hall, E., J.: The Biological Effectiveness of Radon-Progeny Alpha Particles. III, Quality Factor, Radiation Research 142, 1995, s. 61-69.
- R18. Birchall, A., James, A.C.: Uncertainty analysis of the effective dose per unit exposure from radon progeny and implications for ICRP risk-weighting factors. Radiat. Prot. Dosim. 53(1-4), 1994, s. 133-140.
- R19. Harrison, J., D., Muirhead, C., R.: Quantitative comparisons of cancer induction in humans by internally deposited radionuclides and external radiation, Int. J. Radiat. Biol., 79, 1, 2003, s. 1-13
- R20. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, ICRP66, 1994.

- R21. Little, M., P.: Comparisons of lung tumour mortality risk in the Japanese A-bomb survivors and in the Colorado Plateau uranium miners: support for the ICRP lung model, *Int. J. Radiat. Biol.*, 78,2002, s.145 – 163.
- R22. Little, M., P., Haylock, R., G., E., Muirhead, C., R.: Modelling lung tumour risk in radon-exposed uranium miners using generalizations of the two-mutation model of Moolgavkar, Venzon and Knudson, 78, 1,2002, s. 49 – 68.
- R23. Protection against Radon 222 at Home and at Work. Publ. 65, *Annals of ICRP*, Vol. 23, No. 2, 1993.
- R24. 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.: Radon-exposed underground miners and inverse dose-rate (protraction enhancement) effects, *health physics*, 69 (4),1995, s. 494-500.
- R25. Richardson, R., B., Eatough, J., P., Henshaw, D., L.: Dose to red bone marrow from natural radon and thoron exposure. In: *The British Journal of radiology*, 64, 1991, s. 608-624.
- R26. Richardson, R., B.: Model of ^{210}Pb and ^{210}Po placental transfer to fetal bone. In: *Radiat. Prot. Dosim.*, 54 (2), 1994, s. 139-144.
- R27. Lubin, J., H.: Estimating lung cancer risk with exposure to environmental tobacco smoke, *Environ. Health Persp.* 107, Suppl. 6, 1999, s. 879-883.
- R28. Hofmann, W., Daschil, F.: Biological variability influencing lung dosimetry for inhaled ^{222}Rn and ^{220}Rn decay products, *Health Phys.*, 50(3), 1986, s. 345-367.
- R29. 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.
- R30. Harley, N., H., Pasternack, B., S.: Alpha absorption measurements applied to lung dose from radon daughters. In: *Health Phys.*, 23, 1972, s. 771-782.
- R31. Harley, N., H., Pasternack, B., S.: Environmental radon daughter alpha dose factors in a five-lobed human lung. In: *Health Physics*. Vol. 42, No. 6, 1982, s. 789-799.
- R32. Ďurčík, M.: Dozimetria radónu, torónu a ich rozpadových produktov, projekt dizertačnej práce
- R33. James, A., C.: Dosimetric Approaches to Risk Assessment for Indoor Exposure to Radon Daughters. In: *Radiat. Prot. Dosim* 7 (4), s. 353-366
- R34. Comparative Dosimetry Radon in Mines and Homes. National Research Council, Washington, 1991.
- R35. 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
- R36. Phalen, R., F.: Main Features of the Proposed NCRP Respiratory Tract Model. In: *Radiat. Prot. Dosim.* 38, 1991, s. 179-184
- R37. Koblinger, L., Hofmann, W.: Monte Carlo Model for Aerosol Deposition in Human Lungs, *Proc. Sixth Int. Symp. On Inhaled Particles*, 1985
- R38. Koblinger, L., Hofmann, W., Kertesz, L., Berkes, J.: Regional Aerosol Deposition Pattern in the Human Lung, *Proc. 2nd Int. Symp. On Deposition and Clearance of Aerosols in the Human Respiratory Tract*, Salzburg, 1985
- R39. Hofmann, W., Koblinger, L., Mohamed, A.: Incorporation of biological variability into lung dosimetry by stochastic modeling techniques, *Environment International*, 22,1996, s. 995-1003
- R40. Koblinger, L., Hofmann, W.: Monte Carlo modeling of aerosol deposition in human lungs. Part I: Simulation of particle transport in a stochastic lung structure. In: *J. Aerosol sci.*, Vol. 21. No. 5, Great Britain, 1990, s. 661-674.
- R41. Hofmann W., Mainelis, G.: A comparative study of submicron particle deposition in human lungs, In: *J. Aerosol Sci.*, 24, 1993, s. 359-360.
- R42. Haque, A., K., M., M., Collinson, A., J., L.: Radiation dose to the respiratory system due to radon and its daughter products. In: *Health Phys.*, 13, 1967, s. 431-443.
- R43. Schum, M., Yeh, H., Ch.: Theoretical evaluation of aerosol deposition in anatomical models of mammalian lung airways. In: *Bulletin of Mathematical Biology* 42, 1980, s. 1-15.
- R44. James, A., C.: Lung dosimetry. In : Nazaroff, W., W., Nero, A., V., eds. *Radon and its decay products in indoor air*. New York , J. Wiley, 1988, s. 259-309.

- R45. Bleuer, B., H., Weibel, E., R.: Morphometry of the human pulmonary acinus. In: The anatomical record 220, 1988, s. 401-414.
- R46. Hofmann, W., Mainelis, G., Mohamed, A., Balashazy, I.: Comparison of different modeling approaches in current lung dosimetry models. In: Environmental International 22, 1996, s. 965-967.
- R47. Yu, C., P., Diu, C., K.: A comparative study of aerosol deposition in different lung models. In: Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 43, 1982, s. 54-64.
- R48. Hofmann, W., Koblinger, L.: Monte Carlo modeling of aerosol deposition in human lungs. Part II: Deposition fractions and their sensitivity to parameter variations. In: J. Aerosol sci., Vol. 21, No. 5, Great Britain, 1990, s. 675-688.
- R49. Ingham, D., B.: Diffusion of aerosols from a stream flowing through a cylindrical tube. In: Aerosol Science, 6, 1975, s. 125-132.
- R50. Martonen, T., B., Zhang, Z., Yang Y.: Interspecies modeling of inhaled particle deposition patterns. In: J. Aerosol Sci. 23, s. 389-406
- R51. Martin, D., Jacobi, W.: Diffusion deposition of small-sized particles in the bronchial tree. In: Health Phys., 23, 1972, s. 23-29.
- R52. Cohen, B., S.: Particle deposition in human and canine tracheobronchial casts: A determinant of radon dose to the critical cells of the respiratory tract. In: Health physics, Vol. 70, No. 5, 1996
- R53. Egan, J., Nixon, W.: A model of aerosol deposition in the lung for use in inhalation dose assessments. In: Radiation Protection Dosimetry, Vol. 11, No. 1, Nuclear Technology Publishing, 1985, s. 5-17.
- R54. Egan, M., J., Nixon, W., Robinson, N., I., James, A., C., Phalen, R., F.: Inhaled aerosol transport and deposition calculations for the ICRP task group. In: J. Aerosol. Sci., 20, 1989, s. 1301-1304.
- R55. Hofmann, W., Martonen, T., B., Ménache, M., G.: A dosimetric model for localised radon progeny accumulations at tracheobronchial bifurcations. In: Radiat. Prot. Dosim. 30., 1990, s. 245-259.
- R56. Hofmann, W., Balásházy, I.: Particle deposition patterns within airway bifurcations - solution of the 3D Navier - Stokes equation. In: Radiat. Prot. Dosim. 38, 1991, s. 57-63.
- R57. Hofmann, W., Koblinger, L.: Monte Carlo modeling of aerosol deposition in human lungs. Part III: Comparison with experimental data. In: J. Aerosol sci., Vol. 23, No. 1, Great Britain, 1992, s. 51-63.
- R58. Bailey, M., R., Birchall, A., Cuddihy, R., G., James, A., C., Roy M.: Respiratory tract clearance model for dosimetry and bioassay of inhaled radionuclides. In: Radiat. Prot. Dosim. 38, 1991, s. 153-158
- R59. Martonen, T., Hofmann, W.: Dosimetry of localised accumulations of cigarette smoke and radon progeny at bifurcations. In: Radiat. Prot. Dosim 38, 1991, s. 81-89.
- R60. Porstendorfer, J.: Physical parameters and dose factors of the radon and thoron decay products. In: Radiat. Prot. Dosim. 94 (4), 2001, s. 365-373.
- R61. 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.
- R62. Martonen, T., B., Barnett, A., E., Miller, F., J.: Ambient sulfate aerosol deposition in man: Modeling the influence of hygroscopicity. In: Environmental health perspectives, 63, 1985, s. 11-24.
- R63. Marsch, J., W., Birchall, A.: Determination of lung-to-blood absorption rates for lead and bismuth that are appropriate for radon progeny. In: Radiat. Prot. Dosim. 83(4), 1999, s. 331-337.
- R64. Harley, N., H., Pasternack, B., S.: Alpha absorption measurements applied to lung dose from radon daughters. In: Health Phys. 23, 1972, s. 771-782.
- R65. Kraft, G., Krämer, M., Scholz, M.: LET, track structure and models. In: Radiat. Environ. Biophys. 31, 1992, s. 161-180.
- R66. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 30, Part 1. Ann. ICRP 2(3/4), 1979

- R67. Nikezic, D., Yu, K., N.: Alpha hit frequency due to radon decay products in human lung cells. In: *International Journal of Radiation Biology*, Volume 77, Number 5, 2001
- R68. Sedlák A.: Some Properties of The Microdosimetric Quality Factor. In: *Radiat. Prot. Dosim.* 38, 1991, s. 279-285
- R69. Sedlák, A.: *Mikrodozimetrie a její aplikace*, 1989
- R70. Zaider, M., Brenner, D., J.: On the Microdosimetric Definition of Quality Factors. In: *Radiation Research* 103, 1985, s. 302-316
- R71. Brenner, D., J.: The microdosimetry of radon daughters and its significance. In: *Radiat. Prot. Dosim.* 31, 1990, s. 399-403.
- R72. Miller, R., C., Richards, M., Brenner, D., J., Hall, E., J., Jostes, R., Hui, T., E., Brooks A., L.: V. Comparison of Oncogenic Transformation by Accelerator-Produced Monoenergetic Alpha Particles and by Polyenergetic Alpha Particles from Radon Progeny. In: *Radiation Research* 146, 1996, s. 75-80
- R73. Ivanov, V., I.: *Mikrodozimetrica, Ergoatomizdat, Moskva*, 1988
- R74. Katz, R., Hofmann, W.: Biological effects of low doses of ionizing radiations: particle tracks in radiobiology. In: *Nuclear Instruments and Methods* 203, 1982, s. 433-442.
- R75. Goodhead, D., T.: Relationships of radiation track structure to biological effect - a re-interpretation of the parameters of the katz model, In: *Nucl. Tracks Rad Meas* 16 (2-3), 1989, s. 177-184.
- R76. Kraft, G., Kramer, M.: Linear-energy-transfer and track structure. In: *Adv. Radiat. Biol.* 17, 1993, s. 1-52.
- R77. Katz, R., Zachariah, R., Cucinitta, F., A., Zhang, Ch.: Survey of cellular radiosensitivity parameters. In: *Radiation Research* 140, 1994, s. 356-365.
- R78. Sedlák, A.: Microdosimetric approach to the problem of lung cancer induced by radon progeny. In: *Health Physics*, Vol. 70, 1996. s. 680-688
- R79. Hui, T., E., Poston, J., W., Fisher, D., R.: The microdosimetry of radon decay products in the respiratory tract. In: *Radiat. Prot. Dosim.*, 31, 1990, s. 405-411.
- R80. Caswell, R., S., Coyne, J., J.: Microdosimetry of radon and radon daughters. In: *Radiat. Prot. Dosim* 31, 1990, s. 395-398.
- R81. Caswell, R., S., Karam, L., R., Coyne, J., J.: Systematic of alpha particle energy spectra and linear energy (y) spectra for radon daughters. In: *Radiation Protection Dosimetry*, Vol. 52, No. 1-4, 1994, s. 377-380.
- R82. Hofmann, W.: Microdosimetry and cellular radiation effects of radon progeny in human bronchial airways. In: *Radiation Protection Dosimetry*, Vol. 52, Nos. 1-4, 1994, s. 381-385.
- R83. Crawford-Brown, D., J., Hofmann, W.: An effect-specific track-length model for radiations of intermediate to high LET. In: *Radiation research* 126, 1991, s. 162-170.
- R84. 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.
- R85. 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.
- R86. Caswell R., S., Karam, L., R., Coyne, J., J.: Systematics of alpha-particle energy-spectra and lineal energy (y) spectra for radon daughters. In: *RADIAT PROT DOSIM* 52 (1-4), 1994, s. 377-380.
- R87. Nikezic, D., Yu, K., N.: Alpha-particle lineal energy spectra for the human lung. In: *International Journal of Radiation Biology*, Volume 78, Number 7, 2002, s. 605-609.
- R88. Sawant, S., G., Randers-Pehrson, G., Geard, C., R. et al.: The bystander effect in radiation oncogenesis: I. Transformation in C3H 10T(1)/(2) cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. In: *Radiat. Res.* 155 (3), 2001, s. 397-401.
- R89. Brenner, D., J., Little, J., B., Sachs, R., K.: The bystander effect in radiation oncogenesis: II. A quantitative model. In: *Radiat. Res.* 155 (3), 2001, s. 402-408.
- R90. Sřyland, C., Hassfjell, S., P.: Survival of human lung epithelial cells following in vitro f-particle irradiation with absolute determination of the number of alpha-particle traversals of

- individual cells In: *International Journal of Radiation Biology*, Volume 76, Number 10, 2000, s.559-565 .
- R91. Nikezic, D., Yu, K., N.: Alpha hit frequency due to radon decay products in human lung cells, *International Journal of Radiation Biology*, Volume 77, Number 5, 2001, s.559-565. .
- R92. Hui, T., E., Poston, J., W., Fisher, D., R.: The microdosimetry of radon decay products in the respiratory-tract. In: *Radiat. Prot. Dosim.* 31 (1-4), 1990, s. 405-411.
- R93. Crawford-Brown, D., J.: Generalized state - vector model of radiation carcinogenesis to consideration of dose rate. In: *Mathematical Biosciences* 115, 1993, s. 123-144.
- R94. Leenhouts, H., P.: Radon-induced lung cancer in smokers and non-smokers: Risk implications using a two mutation carcinogenesis model. In: *Radiat Environ Bioph* 38 (1), 1999, s. 57-71.
- R95. 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.
- R96. Crawford-Brown, D., J., Hofman W.: Extension of a general state-vector model of radiation carcinogenesis to consideration of dose rate. In: *Math. Bios.* 115, 1993, s. 123-144.
- R97. Harley, N., H., Chittaporn P., Meyers, O., A., et al.: A biological model for lung cancer risk from Rn-222 exposure. In: *Environ. Int.* 22, Suppl. 1, 1996, s. 977-984.
- R98. Fisher, D., R., Hui T., E., James, A., C.: Model for assessing radiation-dose to epithelial-cells of the human respiratory-tract from radon progeny. In: *Radiat. Prot. Dosim.* 38 (1-3), 1991, s. 73-80.
- R99. Little, M., P., Wakeford, R.: The bystander effect in C3H 10T1/2 cells and radon-induced lung cancer. In: *Radiat. Res.* 156 (6), 2001, s. 695-699.
- R100. Lubin, J., H., Tomasek, L., Edling, C., et al.: Estimating lung cancer mortality from residential radon using data for low exposures of miners. In: *Radiat. Res.* 147 (2), 1997, s. 126-134.
- R101. Monchaux, G., Morlier, J., P., Altmeyer, S., Debroche, M., Morin, M.: Influence of exposure rate on lung cancer induction in rats exposed to radon progeny. In: *Radiat. Res.* 152, 1999, s. 137-140.
- R102. Urban Š., Luha J., Redhammer R.: Fajčiarska závislosť v Slovenskej Republike v druhej polvici 90. rokov. In: *Stud. Pneumol. Phthiseol.*, 60, č. 3, 2000, s. 111-113.
- R103. Cohen, B., L.: Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. In: *Health Phys.* 68 (2), 1995, s. 157-174.
- R104. Pershagen, G., Lian, Z-H., Hrubec, Z., Svensson, C. and Boice, J. D. Jr.: Residential radon exposure and lung cancer in Swedish women. *Health Phys.* 63, 1992, s. 179-186.
- R105. Pershagen, G., Lkerblom, G., Axelson, O., Clavensjö, B., Damber, L., Desai, G., Enflo, A., Lagarde, F., Mellander, H., Svartengren, M., Swedjemark, G. A.: Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. In: *New England Journal of Medicine*, 330, 1994, s. 159-164.
- R106. Ruosteenoja, E., Mäkeläinen, I., Rytömaa, T., Hakulinen, T. and Hakama, M.: Radon and lung cancer in Finland. In: *Health Phys.* 71, 1996, s. 185-189.
- R107. Auvinen, A., Mäkeläinen, I., Hakama, M., Castrén, O., Pukkala, E., Reisbacka, H. and Rytömaa, T.: Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 88, 1996, s. 966-972, Erratum. *J Natl Cancer Inst*, 90, 1998, s. 401-402.
- R108. Darby, S., C., Whitley, E., Silcocks, P., Thakrar, B., Green, M., Lomas, P., Miles, J., Reeves, G., Fearn, T. and Doll, R.: Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case-control study. In: *Br J. Cancer*; 78, 1998, s. 394-408.
- R109. Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Gerken, M., Dingerkus, G., Wellmann, J., Keller, G., Wichmann, H., E.: Case-control study on lung cancer and residential radon in Western Germany. In: *Am J Epidemiol*, 153, 2001, s. 42-52.
- R110. Lagarde, F., Axelsson, G., Damber, L., Mellander, H., Nyberg, F., Pershagen, G.: Residential radon and lung cancer among never-smokers in Sweden. *Epidemiology*, 2001.
- R111. Tomášek, L., Müller, T., Kunz, E., Heribanová, A., Matzner, J., Plaček, V., Burian, I., Holeček, J.: Study of lung cancer and residential radon in the Czech Republic. In: *Centr Eur J Publ Health.* 9, 2001, s. 150-153 .

- R112. Pisa, F., E., Barbone, F., Betta, A., Bonomi, M., Alessandrini, B., Bovenzi, M.: Residential radon and risk of lung cancer in an Italian alpine area. In: Arch. Environ. Health. 56, 2001, s. 208-215.
- R113. Barros-Dios, J., M., Barreiro, M., A., Ruano-Ravina, A., Figueiras, A.: Exposure to Residential Radon and Lung Cancer in Spain: A Population-based Case-Control Study. In: Am J Epidemiol. 156, 2002, s. 548-555.
- R114. Schaffrath, R., A., Oberaigner, W., Wellmann, J., Gerken, M., Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Langer, B., Keller, G., Wichmann, H., E.: Residential radon and lung cancer risk: First analyses of a case-control study in the district of Imst, Tyrol/Austria. In: Indoor Air 2002. Proceedings of the 9th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Vol. 1, H Levin (ed). Santa Cruz, California, USA, 2002, s. 629-634.
- R115. Baysson, H., Jourdain, F., Laurier, D., Ducloy, F. and Tirmarche, M.: Study of indoor radon and lung cancer in France. In: Proceedings of the Seventh International Symposium Natural radiation environment (NRE-VII), Rhodos, Greece, 20-24 May 2002. McLaughlin J. P., Simonopoulos S. E., Steinhäusler F. (eds), 2002, s. 280-281.
- R116. Kreuzer, M., Heinrich, J., Wölke, G., Schaffrath-Rosario A., Gerken, M., Wellmann, J., Keller, G., Kreienbrock, L., Wichmann, H., E.: Residential radon and risk of lung cancer in Eastern Germany. Epidemiology. 2003.
- R117. Hofmann, W., Menache, M., Crawford-Brown D., et al.: Modeling energy deposition and cellular radiation effects in human bronchial epithelium by radon progeny alpha particles, In: Health Phys. 78 (4), 2000, s. 377-393.
- R118. Böhm, R., Nikodemová, 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
- R119. Darby, S., C., Hill, D. C.: Health effects of residential radon a European perspective at the end of 2002, on behalf of the European Collaborative Group on Residential Radon and Lung Cancer., 2002
- A1. Persson, L.: A Review of the Auger Electron problem in Radiation Protection. IAEA, Vienna, 1993.
- A2. Humm, J., L., Howell, R., W., Rao, D., V.: Dosimetry of Auger electron-emitting radionuclides: Report No. 3 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No.6. In: Med. Phys., 21 (12), 1994, s. 1901-1915.
- A3. Pomplun, E., Booz J., Charlton, D., E.: A Monte Carlo Simulation of Auger Cascades. In: Radiat. Res. 111, 1987, s.533-552.
- A4. Stepanek, J.: Auger Electron spectra of Radionuclides for Therapy and diagnostics. In: Acta Oncologica Vol. 35, No. 7, 1996, s. 863-868.
- A5. Charlton, D., E.: A Monte Carlo Treatment of the Decay of ¹²⁵I. In: Radiat. Res. 87, 1981, s.10-23.
- A6. Makrigiorgos, G., M., Adelstein, S., J., Kassis, A., I.: Limitations of Conventional Internal Dosimetry at the Cellular Level. In: J. Nucl. Med. 30, 1989, s.1856-1864.
- A7. Cole, A.: Absorption of 20 eV to 50,000 eV electron beams in air and plastic. In: Radiat. Res. 38 (1), 1969, s.7-33.
- A8. Berger, M., J.: Improved point kernels for electron and beta-ray dosimetry. NBSIR 73-107. National Bureau of Standards, 1973.
- A9. Booz, J., Humm, J., L., Charlton, D., E., Pomplun, E., Feinendegen, L., E.: Microdosimetry of the Auger effect; The biological significance of Auger electron cascades of phosphorus after low energy photon interaction with the DNA. In: Proceedings of the 8th Symposium on Microdosimetry, (edited by J. Booz and H. G. Ebert 1983), 1983, s.625-638.
- A10. Michalik, V.: Energy Deposition Clusters in Nanometer Regions of Charged-Particle Tracks. In: Radiation Research 134, 1993, s. 265-270.
- A11. Brenner, D., J., Ward, J., F.: Constraints on energy deposition and target size of multiply-damaged sites associated with DNA double strand breaks. In: Int. J. Radiat. Biol. 61, 1992, s.737-748.

- A12. Ito, A.: Electron track simulation for microdosimetry, from monte carlo transport of electrons and photons. Plenum Publishing Corporation, 1988.
- A13. Nikjoo, H. et al.: Comparison of energy deposition in small cylindrical volumes by electrons generated by Monte Carlo Track structure codes for gaseous and liquid water. In: Radiat. Protection Dosimetry Vol. 52, Nos 1-4, 1994, s. 165-169.
- A14. Nikjoo, H., Goodhead, D., T., Charlton D., E., Paretzke H., G.: Energy deposition in small cylindrical targets by monoenergetic electrons. In: International Journal of Radiation Biology, Vol. 60, No. 5, 1991, s.739-756.
- A15. Ftáčniková, S.: Depozícia energie ionizujúceho žiarenia v submikroskopických oblastiach biologického materiálu. Kandidátska dizertačná práca, 1990.
- A16. Piňák, M. : Microdosimetry and its use in the study of radiobiological effects
- A17. 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.
- A18. Saenger, W.: Principles of Nucleic Acid Structure, Springer-Verlag, v rus. preklade Principy strukturnoj organizacii nukleovych kislot, Mir, Moskva, 1987.
- A19. Humm, J., L.: A new calculational method to assess the therapeutic potential of Auger Electron emission. In: Int. J. Radiction Oncology Biol. Phys., Vol. 17, 1989, s. 351-360.
- A20. Pinak, M.: Theoretical computational simulation of DNA damage by ionizing radiation. Doctoral disertation, Department of Quantum Engineering and System Science, The Univesity of Tokyo, 1994.
- A21. Piňák M., Ito, A.: Energy Deposition in Structural Parts of DNA by Monoenergetic Electrons. In: Jounal of Radiation Research, 34, 1993, s.221-234.
- A22. 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.
- A23. 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.
- A24. 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.
- A25. Rao, D., V., et al.: Induction of spermhead abnormalities by incorporated radionuclides. In: Radiat. Res. 125, 1991, s.89-97.
- A26. Loevinger, R., L., Budinger, T., Watson, E.: Mird primer for absorbed dose calculations. In: The Society of Nuclear Medicine, 1988.
- A27. Faraggi, M., Gardin, I., Stievenart, J., L., Bok, B., D., Le Guludec, D.: Comparison of cellular and conventional dosimetry in assessing self-dose and cross-dose delevered to the cell nucleus by electron emissions of ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In , ^{67}Ga and ^{201}Tl . In: Eur. J. Nucl. Med, 25, 1998, s. 205-214.
- A28. Humm, J., L., Howell, R., W., Rao, D., V.: Dosimetry of Auger electron-emitting radionuclides: Report No. 3 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No.6. In: Med. Phys., 21 (12), 1994, s.1901-1915.
- A29. Faraggi, M., Gardin, I., de Labriolle-Vaylet, C., Moretti, J., L., Bok, B., D.: The influence of tracer localization on the electron dose rate delivered to the cell nucleus. In: J. Nucl. Med. 35, 1994, s. 13-119.
- A30. Makrigiogos, G., M., Adelstein, S., J., Kassis, A., I.: Limitations of MIRD at the cellular level. In: Proceedings of Symposium: Dosimetry of Administered Radionuclides, Washington, American College of Nuclear Physicians, 1990, s. 44-57.
- A31. Goddu, S., M., Howell, R., W., Rao, D., V.: Cellular dosimetry: Absorbed fractions for monoenergetic electron and alpha particle sources and S-values for radionuclides uniformly distributed in different cell compartments. In: J. Nucl. Med. 35, 1994, s. 303-316.
- A32. 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.
- A33. ICRU: Average Energy Required in Produce an Ion Pair, Report No.31, ICRU Publications, 1979.

- A34. International Commission on Radiation Units and Measurements: Methods of Assessment of Absorbed Dose in Clinical Use of Radionuclides, Report 32 ICRU, 1979.
- A35. Ftacnikova, S.: About calculation of the equivalent dose for Auger emitters used in diagnostic nuclear medicine. In: Proceedings of 21-st Radiation Hygiene days, 1998, s. 76 -81.
- A36. Ftacnikova, S.: Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Diagnostic Procedures and the Problem of Radiation Protection. In: Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Articles, 209 (2), 1996, s. 355-360.
- A37. Michalík, V., Frankenberg, D.: Simple and complex double-strand breaks induced by electrons. In: International Journal of Radiation Biology, Vol. 66, No. 5, 1994, s. 467-470.
- A38. Nikjoo, H., Terrissol, M., Hamm, R., N., Turner, J., E., Uehara, S., Paretzke, H., G., Goodhead, D., T.: Comparison of energy deposition in small cylindrical volumes by electrons generated by Monte Carlo track structure codes for gaseous and liquid water. In: Radiation Protection Dosimetry, vol. 52, Nos 1-4, 1994, s. 165-169.
- A39. Brenner, D., J.: Track structure, lesion development, and cell survival, In: Radiation Research 124, 1990, s. S29-S37.
- A40. 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), 279-288, (2000)
- A41. Ftáčniková, S.- Böhm, R. Monte Carlo calculations of energy deposition in DNA for Auger emitters., In: Radiation. Prot. Dosim. 92(4), 269-278 (2000)

NAJPOUŽÍVANEJŠIE SKRATKY

radón	rádioizotop ^{222}Rn
OAR	objemová aktivita radónu
EOAR	ekvivalentná objemová aktivita radónu
E	efektívna dávka
WLM	working level month (Expozícia)
WLM y^{-1}	expozičná rýchlosť udaná vo WLM za jeden rok
CI	interval spoľahlivosti
RR	relatívne riziko
ERR	prírastok relatívneho rizika
ERR/WLM	prírastok relatívneho rizika na jednotku expozície
HOM	homogénna distribúcia terčových buniek v pľúcnom epiteli
HET	heterogénna distribúcia terčových buniek v pľúcnom epiteli
LIN	lineárna distribúcia produktov premeny radónu v hlienovej vrstve
EXP	exponenciálna distribúcia produktov premeny radónu v hlienovej vrstve
D_{37}	dávka, pri ktorej frakcia prežívajúcich buniek klesne na $1/e$
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
$\text{RR}_{\text{smoker}}$	relatívne riziko pre fajčiarov
$\text{RR}_{\text{nonsmoker}}$	relatívne riziko pre nefajčiarov
MMC	metóda Monte Carlo
Mucus	hlien
dsb	dvozlom
ssb	jednoduchý zlom

Vybrané veličiny a jednotky používané v radónovej problematike

Objemová aktivita (koncentrácia) c_A [$\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}$]

Definícia Objemová aktivita je aktivita vzťahnutá na jednotku objemu materiálu, t.j. veličina charakterizujúca stredný počet rádioaktívnych premien za jednotku času v jednotkovom objeme.

Ekvivalentná objemová aktivita radónu (EOAR) c_{ekv} [$\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}$]

Definícia: Ekvivalentná objemová aktivita radónu nerovnovážnej zmesi krátkožíjúcich dcérskych produktov radónu vo vzduchu je rovná takej koncentrácii radónu, ktorá je v rovnovážnom stave so svojimi dcérskymi produktmi a ktorých potenciálna alfa energia je rovnaká ako v nerovnovážnej zmesi.

$$c_{\text{ekv}} = \sum_i k_{pi} \cdot A_i$$

$$\text{kde } k_{pi} = \frac{E_{pi}}{\lambda_j} \cdot \left(\sum_j \frac{E_{pj}}{\lambda_j} \right)^{-1}$$

Potenciálna energia E_{pi} [J], [MeV]

Definícia: Potenciálna energia žiarenia alfa E_{pi} atómu i-tého krátkodobého dcérskeho produktu radónu je celková energia žiarenia alfa vyžiareného týmto dcérskym produktom až do premeny na ^{210}Pb .

Potenciálna energia alfa všetkých atómov i-teho rádionuklidu s konštantou premeny λ_i a aktivitou A_i je potom $A_i \cdot E_{pi} / \lambda_i$.

Tab.: Potenciálne energie krátko žijúcich dcérskych produktov ^{222}Rn

Poradové číslo	Rádionuklid	Potenciálna energia			
		atómu		jednotky aktivity	
		[MeV]	[pJ]	[MeV/Bq]	[pJ/Bq]
1	^{218}Po (RaA)	13,7	2,19	3624	5,79
2	^{214}Pb (RaB)	7,7	1,23	17833	28,57
3	^{214}Bi (RaC)	7,7	1,23	13108	21,00
4	^{214}Po (RaC')	7,7	1,23	$2 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-4}$

Koncentrácia potenciálnej energie zmesi dcérskych produktov radónu c_E [$\text{J} \cdot \text{m}^{-3}$]

Definícia: Koncentrácia potenciálnej energie ľubovoľnej zmesi dcérskych produktov radónu vo vzduchu je rovná súčtu potenciálnych energií E_{pi} všetkých atómov N_i dcérskych produktov radónu prítomných v jednotke objemu vzduchu.

$$c_E = \sum_i E_{pi}$$

Expozícia dcérskymi produktmi radónu I_{EOAR} [$\text{Bq} \cdot \text{h} \cdot \text{m}^{-3}$]

Definícia: Expozícia dcérskymi produktmi radónu je stanovená ako časový integrál ekvivalentnej objemovej aktivity radónu vo vzduchu na určitom mieste a v určitom časovom intervale dĺžky T .

$$I_{EOAR} = \int_0^T c_{ekv}(t) \cdot dt$$

V starších jednotkách sa stretne s WLM. 1WLM je taká expozičia, ktorej by bol vystavený baník nachádzajúci sa v radónovej zmesi s koncentráciou potenciálnej energie $1,3 \cdot 10^5 \text{ MeV l}^{-1}$, počas 170 h, čo zodpovedá priemernému počtu odpracovaných hodín za mesiac.

Efektívna dávka E [Sv]

Definícia: Efektívna dávka je súčtom ekvivalentných dávok H vo všetkých orgánoch alebo tkanivách vynásobených príslušným tkanivovým váhovým faktorom.

$$E = \sum_T w_T \cdot H$$

kde w_T je modifikujúci tkanivový faktor pre tkanivo T

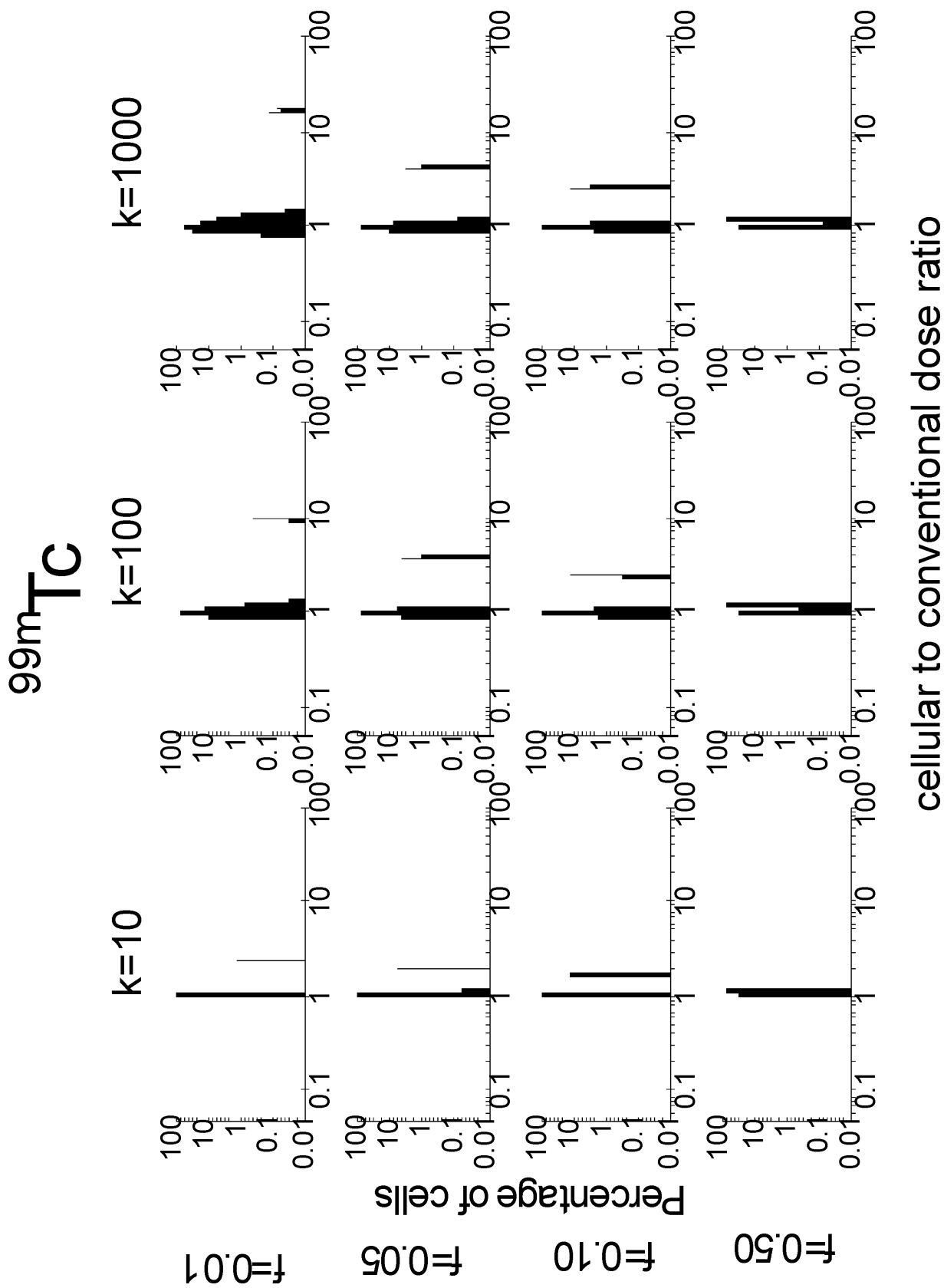
H je ekvivalentná dávka [Sv] ktorá je rovná súčinu modifikujúceho radiačného faktora w_R a absorbovanej dávky D [Gy]

DODATOK:

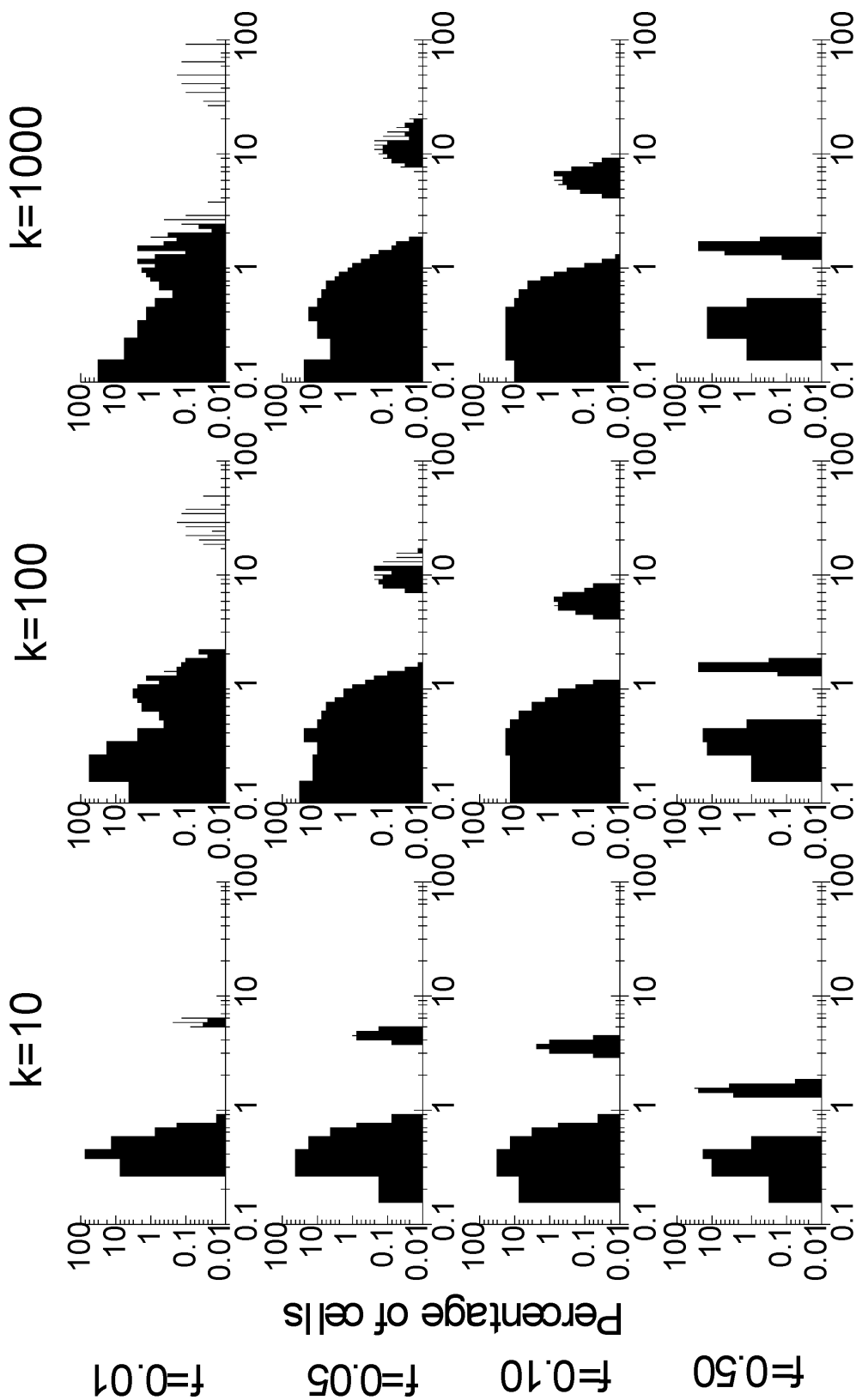
Histogramy dávkového zaťaženia jednotlivých buniek tkaniva pri ožiarení Augerovými žiaričmi ^{99m}Tc , ^{125}I , ^{123}I , ^{55}Fe , ^{67}Ga , ^{77}Br , ^{201}Tl

k- pomer koncentrácií rádionuklidov medzi celulárnym a extra-celulárnym priestorom,

f - frakcie značkovaných buniek daného orgánu.

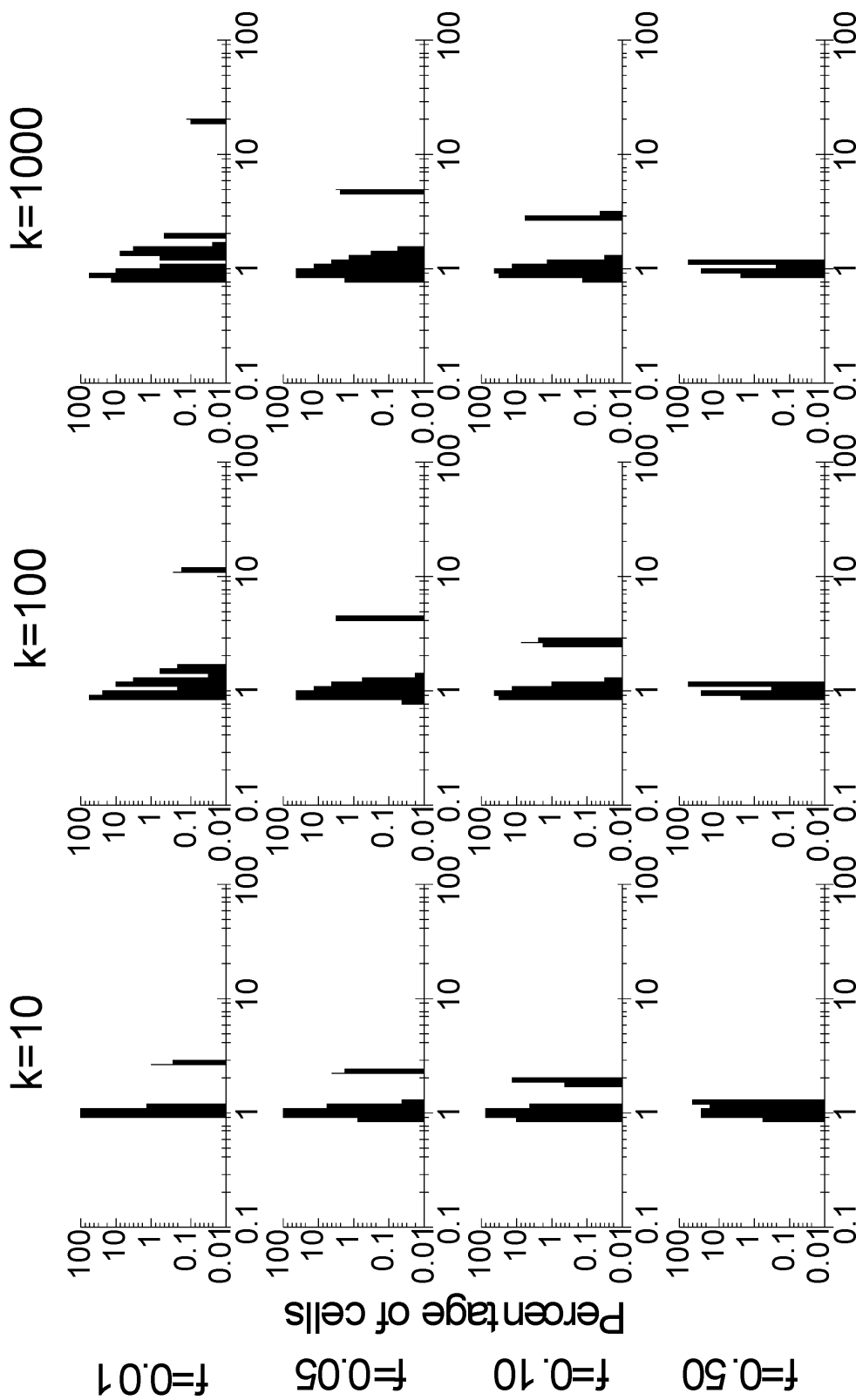


125



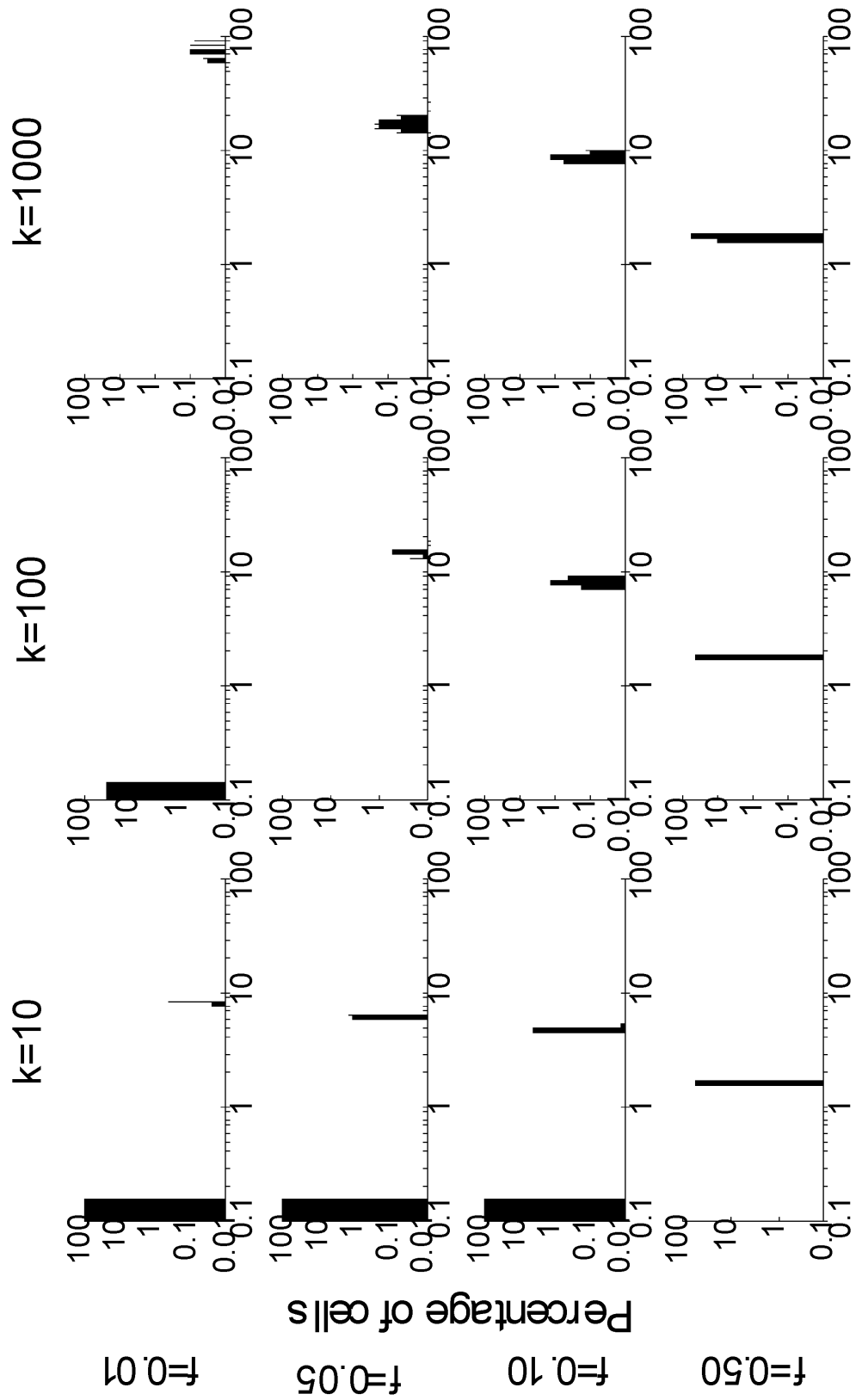
Cellular to conventional dose ratio

123



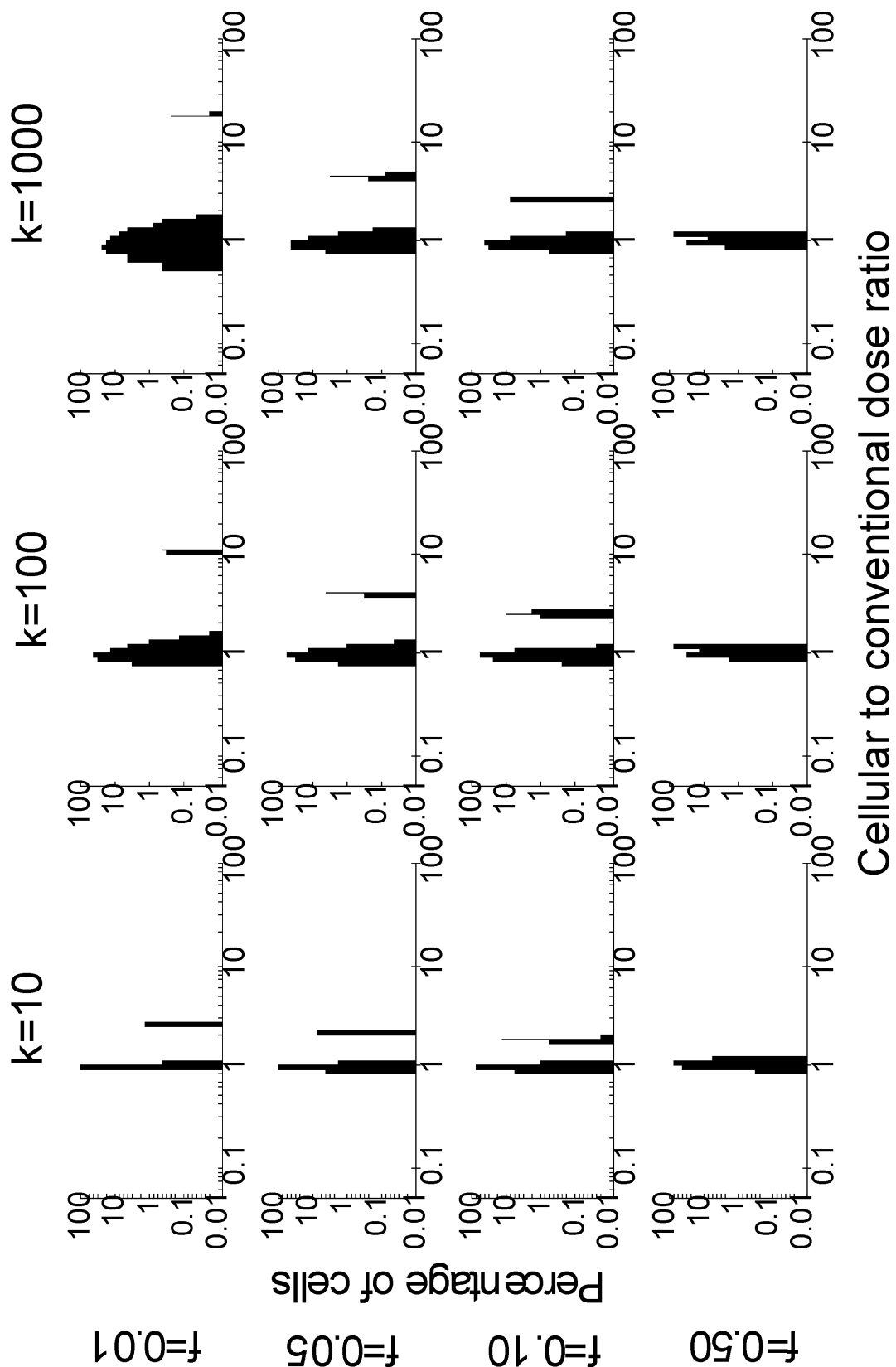
Cellular to conventional dose ratio

^{55}Fe

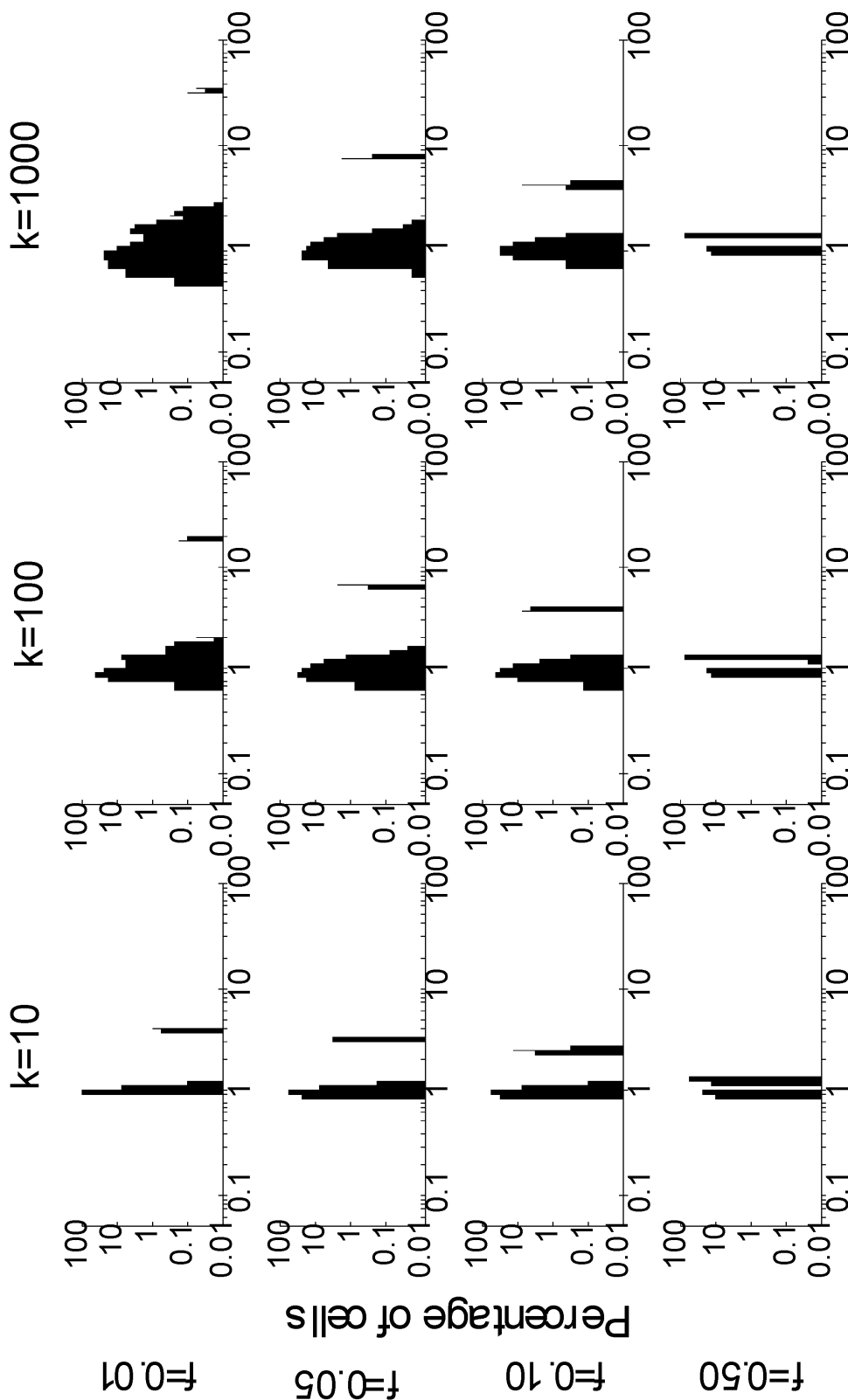


Cellular to conventional dose ratio

^{67}Ga



201Tl



Cellular to conventional dose ratio