

**A KIS DÓZISOK BIOLÓGIAI HATÁSÁNAK
VIZSGÁLATA A RADONINHALÁCIÓT KÖVETŐ
BIOFIZIKAI FOLYAMATOK MIKRODOZIMETRIAI
MODELLEZÉSÉVEL**

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Szőke István

**EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR
FIZIKA DOKTORI ISKOLA**

Iskolavezető: Dr. Horváth Zalán

**STATISZTIKUS FIZIKA, BIOLÓGIAI FIZIKA ÉS
KVANTUMRENDSZEREK FIZIKÁJA PROGRAM**

Programvezető: Dr. Vicsek Tamás

TÉMAVEZETŐ

Dr. Balásházy Imre

MTA KFKI ATOMENERGIA KUTATÓINTÉZET

2006

Radiation Protection in Europe, Florence, Italy, 8-11 October, 2002, Proceedings, 023-K, 1-9, ISBN 88-886-48-09-7

3. Farkas Á, Balásházy I and Szőke I 2003 Simulation of flow fields and particle deposition patterns in human airways by computational fluid dynamics methods. 12th International Conference on Fluid Flow Technologies, Conference on Modelling Fluid Flow, Budapest, September 3 - 6, 2003, Book of Proceedings 743-9, ISBN 963 420 778 2
4. Balásházy I, Alföldy B, Osán J, Farkas Á, Szőke I and Török Sz 2003 Numerical simulation of the deposition of toxic elements originating from fossil burning in the human airway system, 12th International Conference on Fluid Flow Technologies, Conference on Modelling Fluid Flow, Budapest, September 3-6, 2003, Book of Proceedings 750-6, ISBN 963 420 778 2
5. Farkas Á, Balásházy I és Szőke I 2003 Inhalált radon termékek légúti kiülepedés és aktivitás-eloszlásának numerikus modellezése Őszi Radiokémiai Napok, Balatonföldvár, Október 8-10, Kivonatok 22 és 46
6. Farkas Á, Balásházy I and Szőke 2004 Numerical modelling of airflow and aerosol deposition in a human alveolus *J. Aerosol Sci.* **S2** 1113-4
7. Farkas Á, Balásházy I and Szőke I 2004 CFD simulation of activity distributions of deposited radon progenies in central human airways. ERR Conference, 33rd Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, 25-28 August, 2004. Book of Abstracts 100
8. Farkas Á, Hofmann W, Balásházy I and Szőke I 2005 CFD as a tool in risk assessment of inhaled radon progenies *Rad. Prot. Dos.* (nyomtatás alatt)
9. Balásházy I., Alföldy B., Molnár A.J., Hofmann W., Szőke I., Kis E. 2006 Aerosol drug delivery optimization by computational methods for the characterization of total and regional deposition of therapeutic aerosols in the respiratory system *Current Computer-Aided Drug Design* (nyomtatás alatt)

Radionuclides. Emphasis on Radium, Thorium, Uranium and their Daughter Products. HEIR 2004 Conference. Neuherberg, Germany, 29 November 1 December, Book of Abstracts 53

19. Balásházy I, Szőke I és Farkas Á 2004 Inhalált radonszármazékok alfa-találási valószínűség eloszlásának numerikus modellezése. Eötvös Lóránd Fizikátársulat Éves Vándorgyűlése, Szombathely, 2004 augusztus 24-27. Kivonatok 26
20. Szőke I, Balásházy I and Farkas Á 2004 Alpha-hit probability distributions of deposited radon progenies in cell nuclei, cells and cell surroundings of the central airway epithelium. ERR Conference, 33rd Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, 25-28 August, 2004, Book of Abstracts 274
21. Szőke I, Balásházy I, Hofmann W, Farkas Á, Szőke R, Fakir H and Kis E 2005 Alpha-hit, cellular dose, cell transformation and inactivation probability distributions of radon progenies in the bronchial epithelium *Rad. Prot. Dos.* **120** (nyomtatás alatt)
22. Balásházy I, Szőke I, Farkas Á Alföldy B 2005 Simulation of radiation burden of inhaled radon progenies in the respiratory tract. XXX. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam, Május 3-5, Keszthely. Kivonatok 15
23. Szőke I, Balásházy I, Farkas Á 2005 Alpha-hit probability distributions of radon progenies in cell nuclei, cells and cell surroundings of the bronchial epithelium. European Aerosol Conference, Ghent, Belgium, 28 August–2 September, 2005. Book of Abstract 743
24. Balásházy I, Szőke I, Farkas Á 2005 CFD modelling of cellular alpha hit probability distributions of inhaled radon progenies in the central airways of uranium miners and validation of the model by the Wismut Autopsy Archive. Wismut Autopsy Archive Symposium 2005. BfS, Neuherberg, Germany, 7 October. Book of Abstract 14

További publikációk a dolgozat témájában

1. Farkas Á, Balásházy I and Szőke I 2002 Numerical modeling of airflows and deposition patterns of radio-aerosols in central human airways *J. Aerosol Sci.* **34** 651
2. Farkas Á, Balásházy I, Szőke I, Hofmann W and Golser R 2002 Simulation of deposition and activity distributions of radionuclides in human airways. European IRPA Congress, Towards Harmonization of

Bevezetés, célkitűzés

A jelen dolgozatban bemutatásra kerülő munka célja, hogy érdemben hozzájáruljunk az ionizáló sugárzás okozta rák kockázatának felderítéséhez a kis dózisos tartományban. Epidemiológiai felmérések alapján, a sugárterhelésből származó dózis és a biológiai hatás a közepes és nagy dózisosnál lineáris összefüggést mutat. Azonban a dózisos alsó tartománya esetén, az ún. kis dózis tartományban, a korábban elfogadott lineáris küszöb nélküli hatás (LNT) elv körül nagy a vita. Abban egyetértés van, hogy a kérdés megválaszolása kizárólag epidemiológiai felmérések alapján nem várható. Ugyanakkor, egyre nagyobb remények fűződnek a kérdésnek a biológiai folyamatok modellezése segítségével történő megközelítéséhez. Az USA Környezetvédelmi Hivatala idei jelentése szerint a radon a második tüdőrák okozó tényező. A radon-inhalációból származó tüdőrák kockázatának számítása így fontos feladat. A lakossági sugárzás okozta megbetegedéseknek több mint, felét a radon és leányelemei okozzák. Ennek eredményeként az irodalomban ezen a területen található a legtöbb adat. A légzőrendszerbe kerülő radonleányelemek közül a tüdőrák szempontjából csak azok igazán lényegesek, amelyek a légutak falaira tapadnak és onnan csak viszonylag hosszabb idő elteltével távoznak. A radon, nemesgáz révén nem ülepszik ki, felezési ideje 3,8 nap, így annak valószínűsége, hogy egy adott légútban, azon áthaladva elbomoljon elég kicsi, ezért az ebből származó dóziszárulék a kiülepedett leányelemekéhez képest elhanyagolható, 1% alatt van.

Jelen dolgozatban egy összetett mikrodozimetriai modell részletes leírása szerepel, amely a radoninhalációt követő biofizikai folyamatok

matematikai modellezésén alapszik. Az összetett modell három, az egymást követő folyamatok leírására szolgáló, nagyobb részből tevődik össze.

Alkalmazott módszerek

A dolgozat első része egy fluid-dinamikai alapú modell, amellyel a radonbomlástermékek kiülepedés-eloszlását lehet jellemezni. Az alfa-sugárzás hatása jelentős és jól lokalizált, mivel az alfa részecskék a szövetben rövid úton elnyelődnek. Ezért ezen modell, kihasználva a numerikus áramlástani (CFD) módszer nyújtotta lehetőségeket, minden egyes, a felső vagy a centrális légutakba kerülő részecske esetén megadja annak várható kiülepedési helyét. Ezáltal pontos képet kapunk a kiülepedés eloszlásának lokális jellegzetességeiről.

A tudomány mai álláspontja az, hogy a rák kialakulása egy vagy néhány sejt szintjén végbemenő folyamat eredménye. A modell a második lépésben sejtmag, sejt és sejtkoloníák szintjén tanulmányozza a kiülepedett izotópok kibocsátotta alfa-részecskék által az epitheliumban végzett roncsolás mértékét. Ez az epitheliumot felépítő sejtek terhelését jellemző mikrodozimetriai paraméterek számításával történik. Az említett paraméterek kiszámításához szükség van az epithelium szerkezetének leírására szolgáló matematikai modellre, majd meg kell határozni az alfa részecskék által az epitheliumban megtett útvonalakat.

A terhelés biológiai hatásainak vizsgálata érdekében egy a szakirodalomban jól ismert mikrodozimetriai modellt, az Egység Úthossz Modellt (Unit-Track-Length Model) kapcsoltam a létrehozott modellhez. A modell alkalmazásával felmérhető az epithel sejtek halálának és transzformálódásának esélye. Megemlítem, hogy a Karcinogenezis Állapotvektor Modellt (State-Vector Model of Carcinogenesis) is hozzá

Particulate Matter and Health, 5th International Technion Symposium "Technology for Peace – Science for Mankind". Vienna, Austria. February 23-25, 2003. Proceedings, 57-65, ISBN-Nr. 3-9501023-2-9

11. Balásházy I, Farkas Á, Szőke I and Hofmann W 2003 Numerical simulation of alpha hit probability distributions in sensitive bronchial epithelial cells by inhaling radon progenies. 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, Queensland, Australia, 17-22 August, 2003, Book of Abstract, 169
12. Szőke I, Balásházy I, Farkas Á and Patonay L 2003 Deposition and mucociliary clearance patterns in airway geometries reconstructed by medical imaging techniques. European Aerosol Conference, Madrid, 31 August-5 September, 2003, Extended Abstracts, J. Aerosol Sci. S417-8. ISSN 0021-8502
13. Farkas Á, Balásházy I and Szőke I 2003 Numerical modelling of local deposition patterns, activity distributions and cellular hit probabilities of inhaled radon progenies in the airways. IRPA Regional Congress on Radiation Protection in Neighbouring Countries of Central Europe. Pozsony, Slovakia, September 22-26, 2003. Proceedings: VI.P1, 1.-4., ISBN 80-88806-43-7
14. Farkas Á, Szőke I and Balásházy I 2003 Simulation of activity and DNA alpha hit probability distributions of deposited radon progenies in the epithelium of central human airways. EU-US Workshop on Molecular signatures of DNA damage induced stress responses. September 26-30, 2003, Cortona, Italy, Book of Abstract 84-5
15. Szőke I, Balásházy I és Farkas Á 2003 A centrális légutakban kiülepedett radon bomlástermékek alfa találati valószínűség-eloszlása a légúti epithelium sejtmagjaiban. Őszi Radiokémiai Napok, Balatonföldvár, Október 8-10, Kivonatok 20 és 45
16. Balásházy I, Farkas Á, Szőke I and Hofmann W 2004 Computational fluid dynamics simulations of radioaerosol deposition and related health effects in central human airways *J. Aerosol Sci.* **S2** 1205-6
17. Szőke I, Balásházy I and Farkas Á 2004 Alpha-hit probability distributions of deposited radon progenies in cell nuclei and cell surroundings of the central airway epithelium *J. Aerosol Sci.* **S2** 1133-4
18. Balásházy I, Szőke I and Farkas Á 2004 Modelling the cellular radiation burden of inhaled radon progenies in central human airways. 9th International Conference on Health Effects of Incorporated

A tézisek alapjául szolgáló közlemények

1. Balásházy I, Hofmann W, Farkas Á and Szőke I 2002 Modelling carcinogenic effects of low doses of inhaled radon progenies *J. Radiol. Prot.* **22** 89-93
2. Szőke I, Balásházy I és Farkas Á 2002 Inhalált radioaeroszolok légúti tisztulásának numerikus modellezése. XXVII. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam, Mátrafüred, 2002 május 8-10. Kivonatok, 33 és 37
3. Szőke I, Balásházy I, Farkas Á, Patonay L, Hrabák K and Kerényi T 2002 Deposition of inhaled radionuclides in computer tomographically reconstructed human airways. European IRPA Congress, Towards Harmonization of Radiation Protection in Europe, Florence, Italy, 8-11 October, 2002, Proceedings, 119-K, 1-7, ISBN 88-886-48-09-7
4. Szőke I, Balásházy I and Farkas Á 2002 Effect of mucociliary clearance on the distribution of bronchial aerosol deposition. Sixth Hungarian Aerosol Conference, Debrecen, 2002. October 10-11. Book of Abstracts 34. (In Hungarian.), *J. Aerosol Sci.* **34** 664-5 (2003)
5. Szőke I, Balásházy I, Sárkány Z és Farkas Á 2002 Inhalált radioaeroszolok kiülepedésének modellezése CT felvételekből rekonstruált légutakban. Őszi Radiokémiai Napok, Gyula, Október 16-18. Kivonatok 62
6. Szőke I, Balásházy I és Farkas Á 2002 A tracheobronchialis légutak tisztulási folyamatának számítógépes modellezése. Őszi Radiokémiai Napok, Gyula, Október 16-18. Kivonatok 63
7. Farkas Á, Balásházy I és Szőke I 2002 Radon inhalációból származó dózisterhelés sejtszintű eloszlásának modellezése. Őszi Radiokémiai Napok, Gyula, 2002 október 16-18. Kivonatok 61
8. Szőke I, Balásházy I, Farkas Á, Hofmann W and Sturm R 2002 Numerical modeling of mucociliary clearance of inhaled particles. Extended abstracts of the Sixth International Aerosol Conference, 1139-140, Editor: Chiu-Sen Wang, ISBN 986-80544-1-9
9. Balásházy I, Farkas Á, Szőke I, Hofmann W and Sturm R 2003 Simulation of deposition and clearance of inhaled particles in central human airways *Rad. Prot. Dos.* **105** 129-32
10. Balásházy I, Farkas Á, Szőke I and Hofmann W 2003 Simulation of airflow, aerosol deposition and clearance in central human airways.

illesztettem a modellemhez, azonban az utóbbival még nem végeztem számításokat.

Tézisek

- 1) Új módszereket dolgoztam ki a légutak geometriájának realiztikusabb modellezése érdekében. E módszerek orvosi képalkotó technikával a légzőrendszerrel készült rétegfelvételek számítógépes rekonstrukcióján alapszanak.
- 2) Elsőként határoztam meg a légutakat borító nyákréteg áramlásának lokális eloszlását, és megállapítottam, hogy az elágazások csúcsában egy lassú tisztulási zóna alakul ki. A számításokat numerikus áramlástani módszerekkel végeztem el.
- 3) Létrehoztam egy, az epithelium sejtmagszerkezetének leírására szolgáló, matematikai modellt.
- 4) Szimuláltam a légutakban kiülepedett radonleányelemek kibocsátotta alfa-nyomvonalakat és azok találatait az epithelium sejtmagjaival.
- 5) Az irodalomban először valósítottam meg egy CFD alapú tüdőmodell és egy, a sejteknek a sugárzásra adott válaszát leíró, mikrodozimetriai modell integrálását.
- 6) Először írtam le az inhalál radon leánytermékek okozta sejthalál, valamint sejt-transzformáció valószínűség-eloszlását a terhelés függvényében a centrális légutakban.

Következtetések

Az analitikus és numerikus módszerekkel megépített modellekhez képest orvosi rétegfelvételek felhasználásával a légutak geometriájának sokkal pontosabb közelítése kapható.

Az általam végzett CDF számítások alapján a nyákréteg áramlási sebessége több mint egy nagyságrenddel alacsonyabb a légúti elágazások ún. karina régióiban. Ez a jelenség tovább növelheti a részecskék kiülepedésének inhomogenitását.

Az eltalált sejtmagok száma erősen megemelkedik az elágazások karina régióinak közelében. Jelentős számú eltalált sejtmagot találunk ugyanakkor a leányágak kezdetének külső részén és egyes a karinától távolabb eső belső leányági pontokon is. Az eltalált sejtmagok számának eloszlása a sejtenkénti találatok száma szerint erősen inhomogén. Az általam vizsgált terhelések alapján az eltalált sejtmagok száma a sejtenkénti találatok számának növekedésével közel exponenciálisan csökken. Az Új Mexikói uránbánya légkörében 1, 10 és 100 belégzés alatt kiülepedő radon bomlástermékek okozta terheléseket összehasonlítva arra jutottam, hogy log–lin skálán a terhelés növekedésével az egyszeres találatok száma messze nem lineáris (exponenciális) míg a többszörös találatok száma közel lineáris módon emelkedik.

A sejtmagdózisokat megvizsgálva azt tapasztaltam, hogy sejtmagoknak egy kis része az átlagnál jóval magasabb dózist szenved el. Az eltalált sejtmagok átlagdózisa, a maximális dózis és a sejtmagok dózisainak összege log-log skálán közel lineáris módon emelkedik a terhelés növekedésével. Érthetően a maximális dózis kisebb mértékben emelkedik, mint az eltalált sejtmagok átlagdózisa és a sejtmagdózisok összege.

Az Egység Úthossz Modell segítségével végzett számítások rámutattak arra, hogy a valós körülményekhez hasonlítva viszonylag kis terhelés mellett is a sejtek nem elhanyagolható része elhal. A magas

sejthalál valószínűség értékkel rendelkező sejtek meglehetősen szétszórtan helyezkednek el a geometria felületén. Ez annak a következménye, hogy már egy alfa találat is elegendő lehet a sejt halálának előidézéséhez. A sejtranszformációra kapott eredmények alapján a sejteknek egy kis csoportja az átlagnál jóval nagyobb valószínűséggel transzformálódik, de a valószínűségek nagyságrendekkel kisebbek a sejthalál valószínűségeknél. A nagy eséllyel transzformálódó sejtek előfordulási valószínűsége nagyobb az elágazások csúcsainak környezetében. Míg az eltalált sejtek átlag és a maximális transzformáció valószínűségei alig változnak a terhelés növekedésével a sejtmag transzformációk várható értéke erősen nő.