

Válaszok Szatmáry Zoltánnak a fizikai tudomány doktorának az opponensi véleményében megfogalmazott szakmai kérdéseire és kritikai megjegyzéseire:

Köszönöm a dolgozatom gondos és alapos áttanulmányozását, a hasznos észrevételeket, megjegyzéseket és kérdéseket. A kritikai megjegyzésekre és a kérdésekre a következő válaszokat fogalmazom meg:

1. Egy kritikai észrevétel:

Az ötödik tézispont, azaz az aeroszol depozíciós alveolus modell értékelésénél az Opponens megjegyzi, hogy az eredmények ugyan újak, de a kiülepedésnek a részecskemérettől való függésére levont következtetés minden számítás nélkül is triviálisnak tűnik.

Válasz:

Igen, a részecskék számított alveoláris kiülepedési határfok értékei - mint a részecskeméret, az alveolus gravitációs irányultsága, a légzési mód és a részecske belégzési periódus kezdetéhez viszonyított belépési ideje függvényében - nem hoztak nagy meglepetéseket, azonban a kvantitatív meghatározásra, a számszerűsítésre nagy szükség volt. A háromdimenziós modellre és eredményeire igény mutatkozott, ilyen jellegű eredményt mások nem publikáltak. Úgy gondoltuk nem elég érzésekre támaszkodnunk, hanem kvantitatív adatokra van szükség. Ezenkívül ezen modell alkalmas a sztochasztikus tüdőmodell alveoláris depozícióra vonatkozó egységének továbbfejlesztésére, az itt kapott eredményekre illesztett függvények sztochasztikus tüdőmodellbe történő beépítése révén. Megemlítem, hogy a munka egy EU FP4 projekt része volt. A feladatot nem fogadták volna el a konzorciumi tagok, ha ezen modell megalkotását nem tartották volna fontosnak.

A vonatkozó cikk két másik újdonsága, hogy bemutatja az alveolus felületén a kiülepedés felületi eloszlását a fenti paraméterek függvényében, valamint számolja az alveolus légterében a részecskék által eltöltött időt. Megjegyzem a kéziratot úgy fogadta el az „Inhalation Toxicology” című folyóirat, hogy vissza sem küldte javításra a szerzőknek, mert mindkét opponens azonnal közlésre alkalmasnak és hibátlannak találta.

2. Megjegyzés:

A dolgozat nem tartalmaz egy alapos irodalmi áttekintést. Egy ilyen, a tudományos kutatás homlokterében álló témakör esetében ez pedig fontos lenne nem csak a bíráló, hanem a dolgozat egyéb olvasóinak a szempontjából is.

Válasz:

Köszönöm ezt a hasznos észrevételt. Egyetértek a bírálóval. A dolgozat úgy készült, hogy először megfogalmaztam a hét tézispontot, majd ezekhez megírtam a hét fejezetet, ami együttesen elég hosszúra sikerült. A végén már igyekeztem minél tömörebben fogalmazni. Sajnos ezért maradt el a részletesebb konklúzió a dolgozat végéről és az alapos irodalmi áttekintés a disszertáció elejéről. A dolgozat tulajdonképpen nem egy, hanem két tématerületet foglal magába és ível át. Az egyik az aeroszolak légúti kiülepedésének számítása, a másik az ionizáló sugárzások kis dózisai biológiai hatásának leírása. Így nem is egy, hanem két irodalmi áttekintésre lett volna szükség. Megemlítem, hogy a tüdőmodellekről és az aeroszolak légúti kiülepedéséről már készítettem, illetve kollégáimmal készítettünk egy-egy összefoglaló cikket a Journal of Aerosol Medicine folyóiratnak 2006-ban és a „Current Computer-Aided Drug Design” folyóiratnak 2007-ben:

Balásházy I., Alföldy B., Molnár A.J., Hofmann W., Szőke I., Kis E. (2007) *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* 3, 1, 13-32.)

Farkas Á., Balásházy I., Szőcs K. (2006) *Characterization of regional and local deposition of inhaled aerosol drugs in the respiratory system by computational fluid and particle dynamics methods. J. Aerosol Medicine* 19:3, 329-343.

Ezenkívül publikáltunk könyvfejezeteket, amelyek egy része összefoglaló jellegű a két szakterületen. Ezek között van amelyik az aeroszolok és van amelyik a kis dózisok témakörébe esik.

Balásházy I. and Hofmann W. (2001) *Fluid dynamics and related particle deposition patterns in human airway bifurcation, pp. 83-108. In book: Medical Applications of Computer Modelling: The Respiratory System. Ed.: T. Martonen, Advances in Computational Bioengineering Series 4, WIT Press, Southampton, Boston.*

Balásházy I., Farkas Á., Szőke I., Konyicska-Egresi J., Karlinger K., Kerényi T., Nagy J. *A radonterhelés sejt szintű modellezése. Könyv: Környezet és Egészség. Tanulmányok egyes környezeti, fizikai és kémiai tényezők hatásairól. Szerkesztő: Köteles Gy. és Tompa A., Possum Kiadó, Budapest (2008) ISBN 978-963-87453-3-4.*

Balásházy Imre, Kudela Gábor, Zichler Szilvia, Dobos Erik, Horváth Alpár, Szőke Réka, Horváth Ildikó: *Inhalált aeroszolok légzőrendszeri kiülepedése. Könyv: Környezet és Egészség. Tanulmányok egyes környezeti, fizikai és kémiai tényezők hatásairól. Szerkesztő: Köteles Gy. és Tompa A., Possum Kiadó, Budapest (2008) ISBN 978-963-87453-3-4.*

Ettől függetlenül persze messzemenően belátom, hogy jó lett volna egy alapos irodalmi áttekintést is írni a dolgozat elejére.

3. Megjegyzés:

A dolgozat nyelvezete nem teszi könnyűvé az olvasást, mondatai helyenként döcögősek. A témakör orvosi vonatkozásait figyelembe véve is az a véleményem, hogy feleslegesen halmozza az idegen szavakat, ami tovább nehezíti az olvasást. Sajnos nem ritkák a helyesírási hibák sem – különösen a szavak egybeírása és különírása tekintetében.

Válasz:

A nyelvezetet természetesen fontosnak tartom. Így utólag olvasva sajnos én is találok benne rosszul szerkesztett mondatokat. Az idegen szavakat valószínűleg nem vettem volna észre, mert akikkel együtt dolgozom, mind így használjuk őket. A helyesírási hibákért külön elnézést kérek. A szavak egybeírása és különírása tekintetében ugyanaz jut eszembe, mint amit Rontó Györgyi professzorasszonynak is válaszoltam a hasonló megjegyzésére, nevezetesen, hogy életem egyetlen olyan műve e disszertáció, amit átnézett egy nyelvész és éppen az egybe- és különírások miatt kértem meg ezen munkára.

4. Megjegyzés:

A szerkesztés, azon belül a képletek és ábrák formája, az alkalmazott betűtípusok nem felelnek meg sem a magyar, sem a nemzetközi szabványoknak.

Válasz:

A 14-17 oldalak, valamint a 6. és 7. fejezet egyenleteiben a betűtípusok az utolsó végső formázáskor valamiért átíródtak egy másfajta betűtípusba és a karakterek nagyobbak lettek. Sajnos ezt a dolgozat bekötése előtt nem vettem észre és aztán annyira zavarónak nem találtam, hogy ezért újra köttessem a disszertáció öt példányát. Ezenkívül néhány digitalizált

régi ábrára ráírt szöveg betűmérete túl nagyra sikerült. Ezekről eltekintve az alkalmazott betűtípus „Times New Roman” és mérete 12-es, ami megfelel a szabványoknak.

5. Kérdés:

Nem vitatom, hogy a CFD program az adott célra kiválóan alkalmas. Ugyanakkor alkalmazása költséges, és megszorításokkal jár. Tudomásom szerint a szerző előrehaladását ezek zavarták is. Miért nem inkább a saját korábbi modelljét igyekezett továbbfejleszteni? Másképpen fogalmazva: mik voltak annak azok a hiányosságai, amelyek miatt ezt az utat elvetette?

Válasz:

Tudomásom szerint a saját fejlesztésű CFD kódom 1993 őszén az adott szakterületen még gyakorlatilag egyedülálló volt. A kódot 1989-ben kezdtem kidolgozni. (Megjegyzem, hogy abban az időben egyedül Leon Gradon fejlesztett ki egy jóval egyszerűbb CFD kódot az USA-ban, majd folytatta Lengyelországban, de a fejlesztését egyetlen cikk megírása után abba is hagyta.) 1993 őszén Lise Meitner ösztöndíjjal a Salzburgi Egyetemre kerültem, ahol felvettek mellém egy PhD hallgatót, hogy segítsen a numerikus áramlástani kódom továbbfejlesztésében. Röviddel ezután kiderült azonban, hogy a Volkswagen Csoport nagy energiákkal elkezdett fejleszteni egy háromdimenziós CFD kódot, a FIRE nevű programcsomagot, a Grazi Egyetemen. A Salzburgi és a Grazi Egyetemek mindegyike osztrák és hosszú tárgyalások után abban maradtak, hogy a Salzburgi Egyetem először igen olcsón, majd ingyen megkapja a FIRE kódot, ha a Salzburgi Egyetemen történő fejlesztésekhez ők közvetlen hozzáférést kapnak. Ugyan az én kódom akkor még sokkal többet tudott, mint a FIRE kód, azonban az utóbbit egy 20 fős kutatócsoport fejlesztette és ezért joggal várható volt, hogy hamarosan jobb kód lesz a FIRE programcsomag. Ezenkívül a PhD hallgatónak valamilyen szinten meg kellett volna tanulnia az én 45 000 soros FORTRAN programomat, ha azt fejlesztettük volna közösen tovább, amihez nem volt sok kedve. Így érthető, hogy az osztrákok inkább a kereskedelmi kódot a FIRE programcsomagot választották. Végül Salzburgban a PhD hallgató a FIRE kóddal előállította a geometriát és számolta a levegő áramlását én pedig adaptáltam a FIRE kód outputjához az én CFD kódom részecske trajektóriákat és aeroszol depozíciót leíró részét. A FIRE kód akkoriban még csak áramlást tudott számolni. Amikor három év után visszajöttem Salzburgból már körülbelül húsz kereskedelmi CFD kód volt kapható a vilá piacon. Ezek közül a két legnagyobb a FLUENT és a CFX lett. A FLUENT-nek akkor már 180-nál több PhD fokozattal rendelkező fejlesztő mérnöke volt. Itt az AEKI-ben fél évig azt vizsgáltuk, hogy alkalmazzuk kutatásainkhoz az én régi kódomat, vagy béreljünk egy kereskedelmi kódot. Ehhez elkezdtünk tárgyalni több CFD céggel is. Végül meggyőztek minket, hogy a FLUENT CFD kódot érdemes megvennünk, többek között azért, mert annak Magyarországon van a Kelet-Európai képviselője és e képviselő főnöke maga is írója a FLUENT kódnak. Néhány lényeges pontban a saját kódom jobb volt mint a FLUENT és azt a választ kaptuk, hogy ha ezeket beépítjük a FLUENT-be, akkor sok kedvezményt sőt sok pénzt is kapunk. Rá fél évre a magyar képviselőt megszüntette a FLUENT és a CFD kódom néhány elemének megvásárlása sem realizálódott. Azóta a FIRE kódot kivéve szinte mind felvásárolták egymást a CFD kódokat áruló cégek, majd végül az ANYSYS a CFX-et és a FLUENT-et is megvette. Megjegyzem, hogy ezen egyesített CFD kód legalább három lényeges szempontból még mindig rosszabb, mint az én akkori programom. Ezek az impakció, a Brown diffúzió és az interszepeció számítása. Képviselőikkel már többször tárgyaltunk erről, de előrelépésről nem tudok.

Összefoglalva, nem a saját kódom hiányosságai, hanem egyéb szempontok, főként külső kényszerek, miatt és fokozatosan hagytam el a saját kódom alkalmazását és fejlesztését.

Visszagondolva úgy látom, hogy több és valamivel jobb eredményt, ezenkívül könnyebben és olcsóbban érthettünk volna el, ha maradunk a saját kódornál, ráadásul amikor még egyedüli vagy szinte egyedüli kód volt a világon, esetleg jó pénzért el is lehetett volna adni. Az adott körülmények viszont az itt felvázolt forgatókönyvet diktálták.

6. Kérdés:

Eredményei alapján hogyan látja az LNT hipotézis valamikori igazolását vagy esetleges elvetését? Ha erre nem kíván válaszolni, egyszerűsíttem a kérdést: a szűkszavú 7.5 alfejezetben miért nem tért ki erre részletesebben?

Válasz:

Örömmel válaszolok az első kérdésre is. Számos konferencián tartottam erről előadást és remélem idén lesz időm egy cikkben is összefoglalni az idevonatkozó elképzeléseimet. Néhány alapgondolattal kezdem, amelyeket a 7.1. fejezetben le is írtam. Ezek a következők. Véleményem szerint az ionizáló sugárzás kis dózisainak biológiai hatására vonatkozó LNT (linear-nonthreshold, lineáris küszöb nélküli) dózis-hatás hipotézis sem nem az epidemiológiai felmérések statisztikus korlátai, sem pedig a biofizikai alapfolyamatok leírására szolgáló numerikus modellek korlátai miatt nincs eldöntve, hanem elsősorban azért, mert a biológiai hatás nem csak a dózistól függ. Így elvben sem létezik a dózis-hatást leíró egyetlen görbe. A biológiai hatást csak egy sokdimenziós felület írhatja le. Az egyéb paraméterek egy része fizikai jellegű, mint például a sugárzás fajtája, a sugárzás térbeli és időbeli eloszlása, vagy a korábbi besugárzások fizikai jellemzői. Egy másik része kémiai, mint a különböző antioxidánsok sejtbeli koncentrációja. Harmadik része biológiai jellegű, pl. a sejttypus, a sejt sejtciklusbeli állapota, az onkogének mennyisége, a DNS-javításért felelős gének mennyisége, az ezekhez tartozó fehérjék koncentrációja, a tumorszuppresszor gének mennyisége, az egészségi állapot vagy az életkor. Negyedik része valószínűleg pszichés – lelki eredetű, számos felmérés szerint ezen utóbbi szerepe sem elhanyagolható. Ilyen paraméterből 20–30 is felírható. Ezenkívül maga a hatás, akár csak a rák kialakulása is igen sokféle lehet, nem valószínű, hogy mindegyiknek ugyanaz lenne a dózisfüggése. Ami itt nagyon fontos észrevennünk az az, hogy egy adott dózisérték alatt az egyéb tényezők szerepe lényegesen nagyobb lehet, mint az elnyelt vagy az effektív dózisé. Ezt felismerve nem szabad a LNT hipotézistől egyetlen dózis-hatás görbét várnunk, különösen a nagyon kis dózisok tartományában nem. Lényeges viszont megtalálni azt a dózisértéket (vagy dózistartományt), amely felett az ionizáló sugárzás dózishatása már kiemelkedik a többi hatás közül.

Így az LNT hipotézisre általánosságban a válasz nagyon egyszerű, mert elvben nincs egyetlen összefüggés a dózis és a késői sztochasztikus hatás között a kis dózisok tartományában. Egy-egy ember esetében gyakorlatilag bármilyen összefüggés megvalósulhat azok közül, amelyeket itt fel szoktak sorolni, azaz: (i) az LNT, (ii) a küszöb dózis megléte, (iii) a lineáris alatti (más néven lineáris-kvadrátikus), (iv) a lineáris feletti (más néven szupralineáris), vagy akár (v) a hormetikus (azaz egy dózistartományban pozitív) dózis – hatás függés. Nem arról van szó, hogy az ismereteink hiánya miatt nem vagyunk képesek eldönteni, hogy az LNT összefüggés érvényes-e, mert tudjuk, hogy akár bármilyen összefüggés reális lehet.

Azonban ez nem azt jelenti, hogy az LNT hipotézissel nem kellene foglalkoznunk. A kis dózisok biológiai hatásának témaköre az EU-ban kiemelt és a fúzióhoz hasonlóan központilag szervezett témakör lett, de az USA-nak vagy Japánnak is van az ionizáló sugárzások hatásait elemző, úgynevezett, „kis dózis programja”. A sugárvédelem, a sugárbiológia és általánosságban a toxikológia legalapvetőbb kérdése az, hogy a kis dózisok hogyan hatnak az emberi szervezetre. Abban az esetben, ha rögzítünk elég paramétert, akkor már a lehetséges

sok-sok dózis – hatás összefüggés köre szűkülni fog. A jövő minden bizonnyal az, hogy jól meghatározott terhelések és alanyok esetén, külön - külön vizsgáljuk ezt a kérdést, például nemdohányzó felnőtt egészséges nők esetén elemezzük a természetes radon háttér szintjének hatását a tüdőrák kialakulására. Nyilván, akármekkora kis dózisokig itt sincs értelme lemenni a vizsgálódással, mert az egyéb paraméterek hatása a tüdőrák kialakulására már erősebb lesz, mint az inhalált radon-leányelemeké, azonban az mindenképpen nagyon hasznos információ, hogy milyen dózison kezd kiemelkedni a radon-leányelemek hatása.

Mondhatjuk, hogy a dózis nem jó paraméter a biológiai hatás jellemzésére, mint például Raabe teszi egy tavalyi cikkében: [Raabe O.G. (2010) Concerning the health effects of internally deposited radionuclides, Health Physics 98, 3, 515-536], de szerintem ez csak egy pontatlan megfogalmazása annak, amire fent próbáltam rávilágítani, azaz hogy az ionizáló sugárzás, és megjegyzem bármely szennyező, sőt bármilyen anyag, egészségre gyakorolt hatása a dózis függvényében sohasem egyetlen görbe által meghatározott összefüggés, sőt valószínűleg sohasem (szigorú értelemben vett) függvény, mert egyetlen dózisértékhez (szinte) mindig több biológiai hatás tartozhat.

Ezrével találhatunk cikkeket az ionizáló sugárzás kis dózisainak pozitív hatásáról és még többet az ellenkezőjéről. A fentiek fényében mindegyiknek lehet igaza, azaz ezek akár mind mérhetők és számolhattak jól is, csak néha ilyen, néha olyan aktuális összefüggésre találtak rá.

Mivel a kérdésnek igen nagy a gyakorlati jelentősége, például atomerőművi baleseteknél, orvosi diagnosztikai, intervenciós és terápiás besugárzásoknál, vagy magas háttérsugárzású lakások és munkahelyek esetén, ezért a kérdéskörre még nagyon soká érdemes lesz nagy energiákat fordítani. A jövőben a dózis – hatás kutatások eredményeképpen egyre több paraméter rögzítése mellett egyre pontosabb és egyöntetűbb eredmények fognak napvilágra kerülni és egyre pontosabban fogjuk tudni, hogy különböző esetekben mi az a dózisküszöb, ami felett az egészség védelme jegyében mindenképpen érdemes odafigyelni.

Néhány szerintem fontos idevonatkozó szempont: (i) in vitro sejttenyészetben történt vizsgálatok helyett, szövetszintű elemzésekre van szükség, igaz ez mind a kísérletekre, mind a numerikus modellszámításokra. Ennek alapvető oka, hogy az utóbbi tíz év intenzív sugárbiológiai és biofizikai kutatásainak köszönhetően kiderült, hogy a sejtek egymásra hatása, az úgynevezett nem célzott (non-targeted) hatások, igen fontos szerepet játszhatnak a késői biológiai válasz kialakulásában, (ii) nagyon valószínű, hogy a rendszerbiológiai leírásmódoké lesz a jövő, azaz amikor a biológiai rendeződés több szintjével is foglalkozunk pl. sejt, szövet és szervszint, (iii) időben állandó kis dózisú besugárzás esetén, az elnyelt összes dózis eleinte lineárisan növekszik, a sejthalál megjelenésével a még élő sejtekben elnyelt dózis, már eltér a lineáristól, hiszen az elnyelt energia egy része már nem az élő szervezetben nyelődik el és az élő szervezet tömege valószínűleg nem éppen ennek megfelelően változik. (iv) a kis dózisokra a szervezet úgy tűnik igen sokféleképpen és messzemenően nem lineárisan válaszol. A szervezet védekezése sokszintű, például sejt, sejtkörnyezet, szövet, szerv, szervezet szintű.

Végül megemlítem, hogy a 7.5 alfejezetben azért nem tértem ki ezekre részletesen, mert a 7.1 alfejezetben a fentiek lényegét azt gondoltam leírtam és mint említettem sajnós a dolgozat végére a terjedelem visszafogása érdekében, már túlságosan is igyekeztem minél kevesebbet írni.

7. Kérdés:

A kiüledés erős inhomogenitása miatt még kis dózisok is járhatnak kóros következményekkel. Ez a körülmény arra utal, hogy egyre valószínűtlenebb egy küszöbdózis kimutatása a kis dózisok tartományában. Helyes ez a következtetés?

Válasz:

Igen, attól, hogy az erősen inhomogén kiülepedéseloszlás miatt térben közel kerülnek egymáshoz a sérülések, ettől az adott szövetrész védekező kapacitását hamar túlhaladhatjuk és így valóban már kis dózisoknál is kialakulhat baj, makroszkópikus sérülés, szövetelhalás, gyulladás és megnövekedett kockázat. Mindez egy esetleges küszöbdózis csökkentéséhez sőt gyakorlatilag megszüntetéséhez is vezethet. Így teljesen logikusnak és akár reálisnak tartom az opponensem felvetését. [Megemlítem, hogy a közeljövőben vizsgálni szeretnénk, hogy determinisztikus hatás is létrejöhet-e a kisdózis tartományban a centrális légutak csúcsában radonleányelem depozíció következtében a kiterjedt és hosszú idejű sejthalál miatt.] A kérdésre visszatérve, határozott „igen” vagy „nem” választ sajnos nem tudok adni, viszont van rá reális remény, hogy néhány éven belül már lesz egyértelmű válaszom. E kérdés a kisdózis kutatások egyik legfontosabb területét érinti. Csoportunk éppen ezt a kérdéskört jelölte ki megoldandó feladatnak körülbelül egy évvel ezelőtt. Eddig annyi történt, hogy egyrészt Madas Balázs Gergely doktoranduszunk készített egy időfüggő hámszövetmodellt, amin a kívánt mikrodozimetriai mennyiségeket már tudja számolni. Másrészt a Portugál Nukleáris Intézetben Ana Belchior doktorandusznak külső konzulense vagyok és azt a feladatot adtuk ki számára, hogy in vitro sejtenyészeteken vizsgálja ^{214}Po alfa-besugárzóval az inhomogenitás szerepét különböző biológiai végpontok pl. sejthalál és mikronukleusz keletkezés szempontjából. Reméljük egy-két éven belül, hasznos eredményeket kapunk ezen mérésekből. Harmadrészt megvizsgáltuk, hogy az egység-úthossz modell mit ad akkor, ha az aktivitáseloszlás homogén egy egyenes csőben, illetve homogén egy Y alakú csőben, valamint ha a radon-leányelemek centrális légúti kiülepedésének megfelelően inhomogén egy Y alakú csőben. Azt az eredményt kaptuk, hogy mind a dózis, mind a sejthalál, mind a sejtranszformáció eloszlások hasonlóak. Természetesen többszörös találat sokkal több lesz az inhomogén esetben, de azok a sejtek általában el is hálnak. Az egyetlen lényeges különbség, hogy az inhomogén esetben a károsodás zöme egy kis területre koncentrálódik. Mivel az egység-úthossz modell nem veszi figyelembe a sejtek egymásra hatását, ezért lényegében azt sem realizálja, hogy milyen a térbeli terheléseloszlás hatása. Az időfüggő hámszövetmodellünktől viszont jóval realisztikusabb eredményt várok. A kérdéssel kapcsolatban, azért a fentieken kívül még más is mondható, már jelenleg is. Néhány ide vonatkozó gondolatot itt összefoglalok:

(i) Van aki azt mondja, hogy elvben helytelen egy küszöbdózis bevezetése, mert az ionizáló sugárzás biológiai hatását statisztikailag írjuk le és így mindig lesz egy nem nulla valószínűsége annak, hogy akár egyetlen sugárreszecske is rákot okozzon (Katz and Hofmann, 1982, Thresholds in radiobiology, Physics in Medicine and Biology 27, 9, 1187-1192). Szerintem nem ilyen egyszerű a válasz, mert érdemes küszöbdózisról beszélnünk, ha valamely dózisérték alatt, a háttérgyakorisághoz képest nincs érdemi kockázat növekedés, azon dózisérték felett viszont kimutatható a kockázat emelkedése. (Ez függetlenül a leírásunk módjától, mármint hogy statisztikailag vagy másként írjuk le a feladatot.)

(ii) Számomra realisztikusnak tűnik azon elképzelés, miszerint a sejteknek, a szöveteknek, a szerveknek és az egész szervezetnek van egy-egy valamennyire meghatározható védekező kapacitása. Így egy adott érték alatti terhelések nem okoznak bajt, a felettiek viszont jó eséllyel igen. Ennek megfelelően homogén terheléseloszlásnál esetleg egyetlen sejt sem sérül egy adott terhelésnél, vagy minden sejsérülést a környezet még ki tud javítani, viszont inhomogén terhelésnél ezek már nem állnak fenn és már jóval kisebb egésztest terhelés esetén be tud következni egy súlyos esetleg végzetes sérülés. E szerint reális annak az esélye, hogy van értelme küszöb dózist keresni és az nagyobb lesz homogén, mint inhomogén terhelésnél.

(iii) Ezrével találhatunk cikkeket a hormézisre, azaz a sugárzás kis dózisa pozitív hatásaira. Megjegyzem, elvben bármely anyag, amely a szervezetre pozitívan hat, annak a dózis hatás görbéje hormetikus, azaz egy adott dózisérték alatt pozitív a hatása, a felett viszont negatív lesz, ilyen a kenyér, a víz, a levegő, de ilyen a beteg számára a jól választott gyógyszer is és a sikeres sugárterápia is. Hogy a sugárterápián kívül is van pozitív hatása a sugárzásnak az nem lehet kérdéses, hiszen, ha egy transzformálódott sejtett talál el egy alfa-részecske, akkor annak biztos pozitív a hatása. A hormézist csak azért említettem meg, mert a hormézissel mindig együtt jár egy küszöbdózis. Mivel hormézis van, ezért máris cáfoltuk a fent idézett cikket (Katz és Hofmann, 1982.)

(iv) A dózis eloszlásának hatása az emberi szervezetre mind térben mind időben egy-egy alapkérdése a mai sugárbiológiának és sugárvédelemnek. Az Európai Unió jelenlegi kis dózis programjának is ezek egy-egy mérföldkövei. Az inkorporált aktivitás térbeli eloszlása szerepének eldöntésére valamennyit segítenek a forró részecskék hatását vizsgáló tanulmányok. Ezek mára már bizonyítják, hogy egy inhalált és a pulmonáris szövetbe beépült alfasugárzó forró részecske egészségkárosító hatása kisebb, mintha ugyanazon aktivitást homogén módon oszlatnánk el a pulmonáris tüdőszövetben. Ennek oka lehet egyrészt, az, hogy a szomszédhatás (bystander effektus) a forró részecske esetében sokkal kisebb, másrészt hogy a forró részecske körül kialakul egy elhalt kb. 100 μm vastagságú sejtburrok és ezzel a szervezet már ki is védte a káros hatását.

(v) A centrális légutakban kiüledett radon-leányelemek esete azonban meglehetősen más. Azt gondolom, hogy az inhomogén eloszlás kockázata ez esetben általában nagyobb, mint a homogén eloszlásé, mert mikronyalábos in vitro kísérletekkel kimutatott, hogy a radon-leányelemek alfa-energia tartományában a homogén eloszlás esetén kisebb a sejtranszformáció kialakulásának valószínűsége, mint inhomogén (az adott kísérletben Poisson) eloszlásnál [Miller R., Randers-Pehrson G., Geard C.R., Hall E.J., Brenner D.J., 1999, The oncogenic transforming potential of the passage of single α particles through mammalian cell nuclei. *Proceedings of National Academy Science USA* 96, 19-22].

(vi) Sőt a centrális légúti radonleányelem terhelés épp ott fokozott, ahol a mukociliáris tisztulás lassú (az elágazások csúcsában számításaink szerint kb. tizede, de mások irodalmi mérési eredményei szerint is határozottan lassúbb a tisztulás ezen úgynevezett karina régiókban). Ami azt jelenti, hogy ha nem lenne a depozíció úgy inhomogén ahogy az a valóságban előfordul, akkor még a terhelés abszolút értéke is kisebb lenne, mert hamarabb kiürülnének a leányelemek a centrális légutakból. Így a mukociliáris tisztulás inhomogén eloszlása tovább növeli a kockázatot.

(vii) A tumorfejlődés is gyorsabb az inhomogén eloszlásnak köszönhetően, mert irodalmi adatok szerint a sugárterhelés megkönnyíti azt, hogy erek alakuljanak ki a fejlődő tumorban. Ehhez két referencia:

Tan W.Y., Chen C.W., Zhang L.J. (2008) Cancer biology, cancer models and some new approaches to carcinogenesis. In book: Handbook of cancer models. Editors: Tan W.Y. and Hanin L., World Scientific, Singapore.

Carmeliet P. (2003) Angiogenesis in health and disease. Nature Medicine 9, 653-660.

(viii) Mint látjuk a válasz még akkor sem egyszerű, ha a kérdést az inhalált radon-leánytermékek okozta tüdőrák kockázatra szűkítjük. Általánosságban valószínűleg az is lehetséges, hogy az inhomogenitás növeli (pl. inhalált radon-leánytermékek) és az is, hogy csökkenti (pl. forró részecskék) a kockázatot vagy a biológiai hatást. Az inhomogenitás mértéke ezért igen fontos tényező.

(ix) Még megemlítem, hogy az inhalált radon-leánytermékek irodalmában is van adat küszöbdózisra, például a 2002-es „Schneeberg Study”-ban, ahol magas radonkoncentrációjú helyen élő nemdohányzó nők tüdőrák előfordulását elemezték, ott határozott küszöbdózist állapítottak meg, 750 Bq/m^3 alatt semmilyen tüdőrákkockázat növekedés nem volt kimutatható, sőt hormézisre utaló adatokat is kaptak. Ezen érték felett viszont „élesen”

elkezdett növekedni a tüdőrák kockázat [International Congress Series Vol. 1225, February 2002, 259-266].

Ugyanakkor az ICRP nemsokára megjelenő radon-leánytermékek tüdőrák-kockázatára vonatkozó ajánlása kiáll az LNT mellett.

Végezetül megköszönöm az Opponensnek az alapos és gondos bírálatot. Értékelő és építő megjegyzései számomra hozzájárultak a téma néhány fontos kérdésének újragondolásához.

Budapest, 2011. 03. 22.

Balásházy Imre