

XII. ELEMENTY RADIOBIOLOGII ORGANIZMÓW ŻYWYCH I RYZYKO ZWIĄZANE Z PROMIENIOWANIEM¹

12.1 Skutki działania promieniowania jonizującego

Skutek biologiczny promieniowania jonizującego zależy w sposób naturalny od wielkości dawki i rodzaju promieniowania, o czym była już wielokrotnie mowa. Ponadto jednak zależy on od:

- warunków napromienienia, a więc
 - mocy dawki,
 - sposobu frakcjonowania,
 - masy napromienianych tkanek,
 - rodzaju napromienianych narządów (w szczególności krytycznych), a także
 - natlenowania tkanek
- cech biologicznych ustroju

Wpływ wymienionych czynników opisujemy kolejno niżej, bez odwoływania się jeszcze do działania promieniowania jonizującego na komórkę, które omówimy w następnym paragrafie.

Moc dawki:

Tempo absorbowania energii promieniowania jonizującego ma istotny wpływ na skutki biologiczne z tego względu, że organizm reperuje uszkodzenia komórki w skończonym czasie. Przy dużych mocach dawek tempo tworzenia uszkodzeń jest odpowiednio duże, a więc możliwość efektywnej reperfacji uszkodzeń zmniejsza się.

¹ W znacznej części wg L.Dobrzyński, W.Trojanowski, Raport Nr 15, Dział Szkolenia i Doradztwa IPJ, Świerk (2002) oraz L. Dobrzyński, Postępy Techniki Jądrowej, 3 (2001)14, a także monografii R.A.Powsner E.R.Powsner, *Nuclear Medicine Physics*, Blackwell (2006) i S.Lehnert, *Biomolecular Action of Ionizing Radiation*, Taylor and Francis (2008)

Frakcjonowanie dawki:

Organizm łatwiej toleruje dawkę rozłożoną na kilka frakcji, podawanych w odpowiednich odstępach czasu. Jest to naturalną konsekwencją niezbędnego czasu potrzebnego na reperację uszkodzeń radiacyjnych.

Istotność masy tkanek:

Napromienianie dużej masy tkanek przynosi wyraźniejsze ogólnoustrojowe efekty niż skupienie całej energii promieniowania na izolowanej części ciała;

- Możliwym efektem pozytywnym jest zwiększenie odporności organizmu;
- Możliwym efektem negatywnym jest tworzenie się w organizmie substancji szkodliwych (np. histaminy) w ilości proporcjonalnej do masy tkanek.

Narządy krytyczne:

Ośłonięcie lub napromienienie narządów krytycznych (a więc w danej procedurze najbardziej narażonych na negatywne skutki napromienienia) ma zasadnicze znaczenie dla zwiększenia lub zmniejszenia szansy przeżycia napromieniowanego osobnika.

Natlenowanie tkanek:

Bogate unaczynienie, to lepsze zaopatrzenie w tlen i zwiększenie promienioczułości. W centrum rakowym zawartość tlenu jest na ogół niższa, co pociąga za sobą obniżoną radioczułość. Oznacza to, że przy napromienieniu dawka, która może zabić zdrową komórkę, może być zbyt niska dla zabicia komórki rakowej w centrum guza. Stąd też w terapii nowotworów trzeba stosować specjalne metody zwiększania radioczułości komórek nowotworowych. Frakcjonowanie dawki jest jedną z nich, gdyż w każdej kolejnej frakcji niszczone są komórki zewnętrzne, bogatsze w tlen. Stwarza to dla komórek uboższych w tlen możliwość zaabsorbowania większej porcji tlenu. Problem tlenowy jest mniejszy jeśli korzysta się z promieniowania o wysokim LET.

Tab. 12.1 Średnie dawki śmiertelne [w Sv] dla różnych organizmów

Ssaki	2 - 14
Ryby	7 – 60
Skorupiaki	12 – 210
Rośliny wyższe	6 - 760
Mięczaki	6 – 760
Owady	18 – 2810
Pierwotniaki	95 – 5400
Glony, mchy, porosty	40 - 9800
Bakterie	60 – 9500
Wirusy	170 – 10000

Wrażliwość na promieniowanie (radioczułość) jest zarówno osobnicza, jak gatunkowa. Obie są bardzo zróżnicowane. Przedstawiciele niższych grup taksonomicznych są z reguły bardziej odporni, co pokazuje Tabela 12.1..

12.2 Działanie promieniowania na komórkę

Omawianie skutków działania promieniowania jonizującego na organizm warto zacząć od pobieżnego przeglądu efektów wywoływanych przez promieniowanie wewnątrz komórki. Możemy tu obserwować:

- Brak reakcji,
- Przejściowe zmiany czynnościowe lub morfologiczne,
- Zmiany trwałe oraz
- Śmierć nekrotyczną komórki w wyniku licznych, zachodzących stopniowo uszkodzeń lub apoptozy, a więc samobójczej śmierci komórki spowodowanej skomplikowanymi procesami aktywacyjnymi wewnątrz komórki.

Podstawowym mechanizmem tworzących się w komórce uszkodzeń jest powstanie pod wpływem promieniowania jonizującego wolnych rodników², a więc chemicznie agresywnych substancji, które mogą w wyniku reagowania z cząsteczkami DNA (kwas deoksyrybonukleinowy) uszkadzać tę podstawową dla życia cząsteczkę, patrz rys. 12.1.

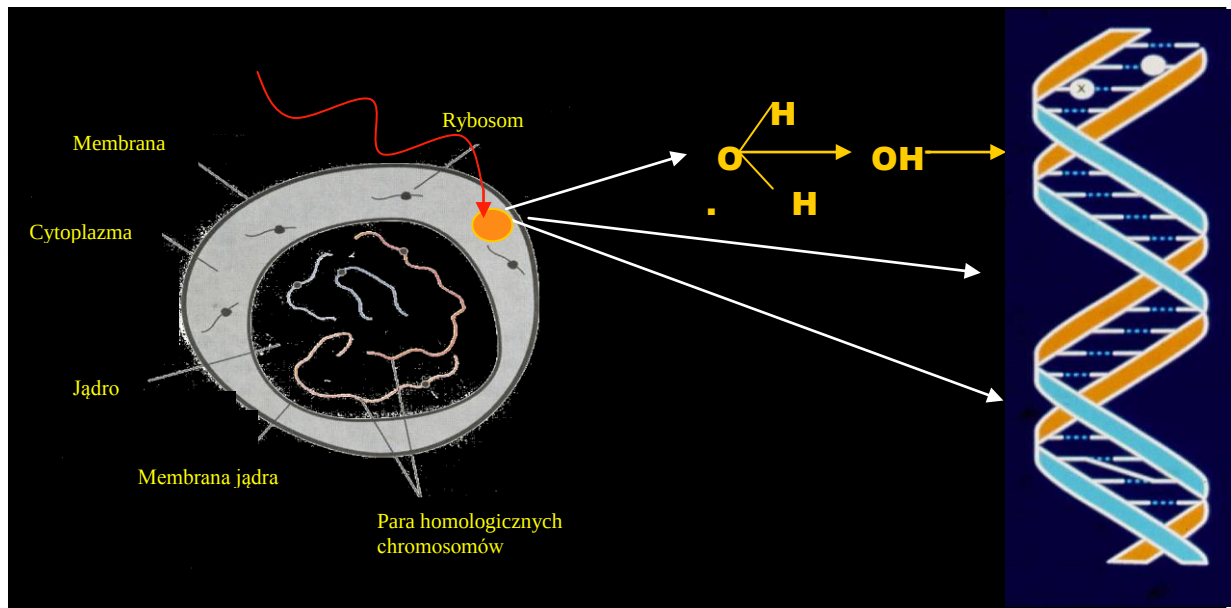
Uszkodzenia DNA (rys. 12.2), mogą polegać na

- Zerwaniu pojedynczej nici DNA (zerwanie pojedynczego łańcucha cukrowo-fosforanowego),
- Zerwaniu podwójnej nici DNA,
- Uszkodzeniu zasad azotowych (nukleotydów T, C, A i G, patrz rys. 12.2),
- Powstaniu krzyżowych połączeń białek jądrowych z DNA w obrębie jednej lub dwóch nici.

Zauważmy, że wprowadzone wcześniej pojęcie czynnika jakości promieniowania traci sens w odniesieniu do komórki, jako że

- dla cząstek o małych wartościach LET (mniejszych od ok. 5 keV/μm) dawka jest absorbowana w liczbie komórek porównywalnej z liczbą komórek naświetlanych, a zatem to co obserwujemy jest efektem zbiorowym,
- natomiast dla cząstek o dużej wartości LET, uszkodzenia dotyczą pojedynczych komórek, jednak skutki promieniowania charakterystyczne dla komórki nie zawsze można przenieść na skutki dla tkanek.

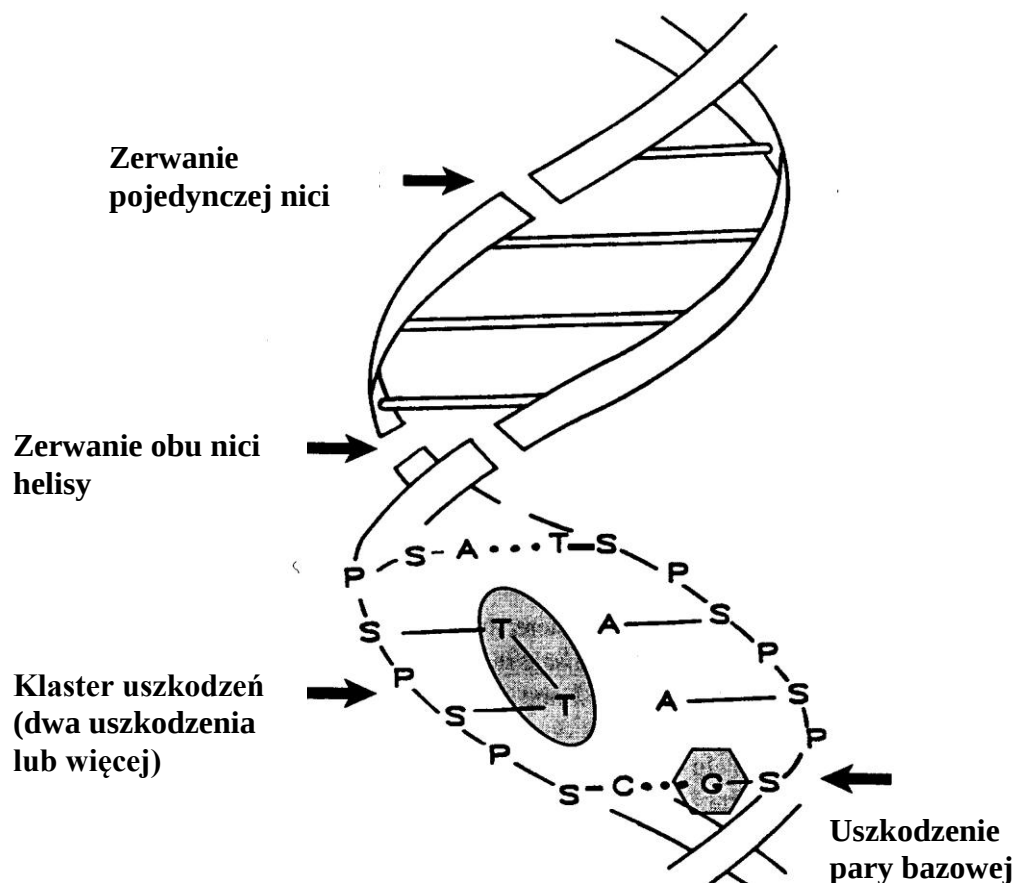
² Promieniowanie jonizujące w oddziaływaniu z cząsteczkami wody rozbija je w szczególności na parę jonów: H_2O^+ i e^- . Oswobodzony elektron może się z kolei przyłączyć do cząsteczki wody, tworząc jon H_2O^- . Oba typy jonów, H_2O^+ i H_2O^- są tzw. rodnikami jonowymi – nietrwałymi jonami, które szybko dysocjują. Pierwszy z nich przekształca się w jon H^+ i $\text{OH}^\bullet$, drugi zaś w $\text{H}^\bullet$ i ujemny jon OH^- . $\text{OH}^\bullet$ i $\text{H}^\bullet$ są elektrycznie neutralnymi atomami, ale ze względu na niesparowany elektron na zewnętrznej powłoce stanowią cząstki agresywnie reagujące z otoczeniem. To są właśnie wolne rodniki. Chociaż potrafią one szybko rekombinować w taki sposób, aby osiągnąć stabilną konfigurację, w dużych koncentracjach mogą prowadzić do utworzenia się organicznych wolnych rodników, a także toksycznej dla organizmu wody utlenionej $\text{H}_2\text{O}_2^\bullet$. Organiczne wolne rodniki powodują pęknięcia nici w DNA, a także krzyżowe połączenia białek jądrowych z DNA wewnątrz nici. Wolny rodnik $\text{OH}^\bullet$ ze względu na swoje własności utleniające (przyłączanie elektronów) powoduje więcej uszkodzeń niż $\text{H}^\bullet$.



Rys. 12.1 Promieniowanie jonizujące może wywołać w komórce (z lewej strony) tworzenie wolnych rodników, a te mogą uszkadzać DNA komórki (schematycznie z prawej strony rysunku).

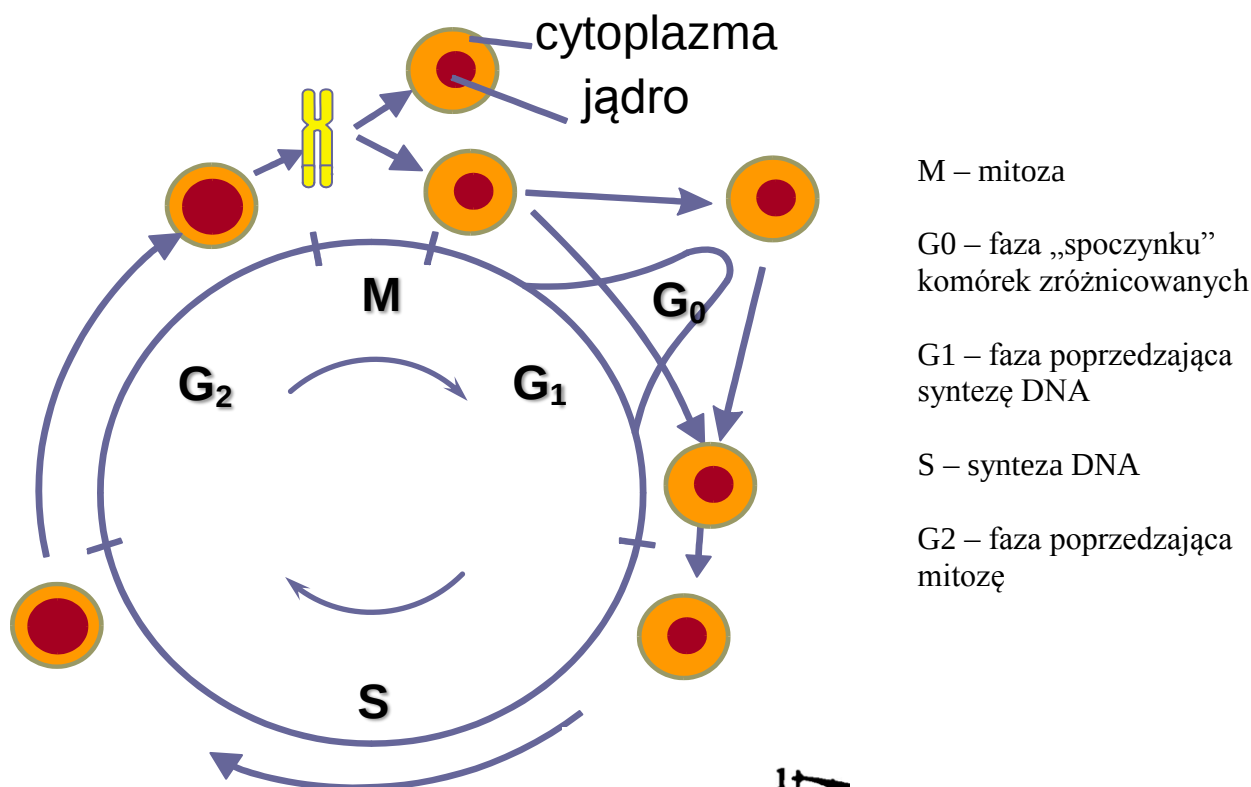
Promienioczułość komórek ssaków jest proporcjonalna do szybkości podziałów komórkowych i odwrotnie proporcjonalna do stopnia ich zróżnicowania (prawo Bergonie i Tribondeau):

- Promienioczułymi są więc szpik i tkanka limfatyczna, komórki płciowe i nabłonka jelit;
- Mniej wrażliwe są komórki mięśniowe, narządy mięszone (jak wątroba), tkanka nerwowa i łączna.

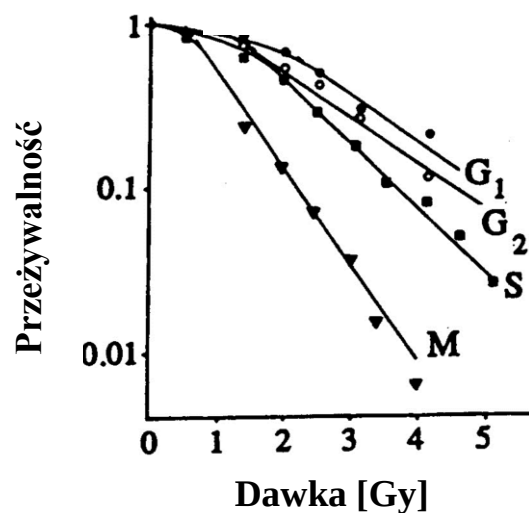


Rys. 12.2 Możliwe uszkodzenia DNA pod wpływem promieniowania
 [S – cukier (deoksyryboza), P – reszta fosforanowa, T – tymina, A – anilina, C –
 Cytosyna, G – guanina]

Badania wpływu promieniowania na komórki ludzkie można wykonać w laboratorium na odpowiednich kulturach tkankowych. Mając te kultury można określić relację pomiędzy końcowym efektem biologicznym (np. śmiercią komórek) a dawką. Zależności te prezentujemy w postaci krzywych dawka-efekt, przy czym interesuje nas szczególnie **krzywa przeżywalności**, tj. liczba komórek, które przeżywają konkretną dawkę.



Rys.12.3 Cykl komórkowy (powyżej) oraz krzywa przeżywalności komórek ludzkich HeLa w różnych jego fazach (z prawej)



W opisanym typie badań należy mieć świadomość, że różne komórki w tym samym czasie mogą znajdować się w różnych fazach cyklu komórkowego, a radioczułość jest różna w różnych fazach cyklu. Jak mówimy, komórki rozwijają się asynchronicznie. Naświetlając kulturę takich komórek dawką 5 Gy obserwuje się zmniejszenie mitozy, tj. podziałów komórki, które zachodzą w czterech fazach: profazie, metafazie, anafazie i telofazie³. Komórki między dwoma kolejnymi

³ Przed podziałem komórki musi podwoić się ilość DNA, podstawowego składnika chromosomów, w komórce. Dzieje się to w tzw. fazie S. Mitoza (albo faza M), trwająca w komórkach ssaków 1 do 2 godzin, polega na podziale komórki i rozpoczęcie przez nie kolejnego cyklu, na który składają się

podziałami znajdują się w tzw. interfazie. Tak więc zmniejszenie mitozy oznacza, że ułamek komórek znajdujących się w trakcie podziału będzie się zmniejszał, zmniejszy się zatem tempo wzrostu komórek. Te z komórek, które przeżyją duże dawki wykazują często nieprawidłowości (aberracje) chromosomalne⁴. Przebieg cyklu komórkowego i zależność przeżywalności komórek znajdujących się w różnych fazach cyklu komórkowego od dawki pokazuje rys. 12.3.

Badania pokazują, że po pochłonięciu dawki 1 Gy promieniowania gamma liczba obserwowanych uszkodzeń kształtuje się, jak w Tabeli 12.2.

Tab. 12.2 Liczba uszkodzeń w komórce po pochłonięciu dawki 1 Gy promieniowania γ

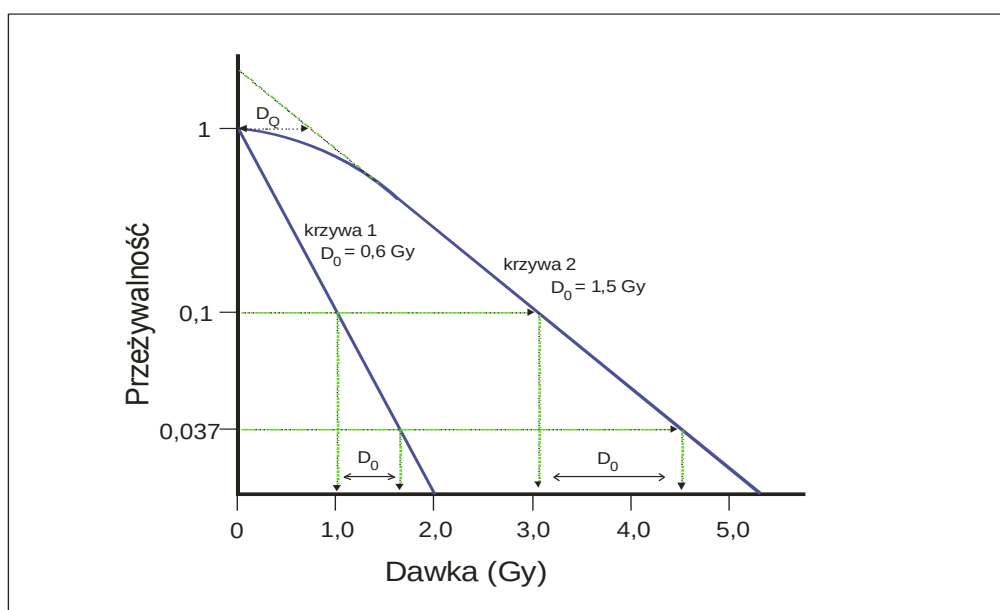
Uszkodzenie	Liczba uszkodzeń
Wiązanie krzyżowe DNA - DNA	30
Pęknięcie dwuniciowe	40
Wiązanie krzyżowe DNA – białko	150
Pęknięcie jednoniciowe	500 – 1000
Uszkodzenie cukru w DNA	800 – 2000
Uszkodzenie zasady w DNA	1000 - 10000

Na efekt końcowy w postaci przeżywalności komórek ma zasadniczy wpływ nie tylko dawka, ale także moc dawki. Przy promieniowaniu o niskim LET i małej mocy dawki uszkodzenia DNA są głównie jednoniciowe, a komórka ma czas na zreperowanie uszkodzenia. Przy większych mocach dawek pojawiają się trudniejsze do naprawienia pęknięcia obu nici, a ponadto komórka ma mniej czasu na dokonanie naprawy. Jeśli natomiast mamy do czynienia z promieniowaniem o dużej wartości

cztery wymienione wyżej fazy: profaza, metafaza, anafaza i telofaza. Pomiędzy fazami M i S obserwujemy dwie fazy G_1 (faza poprzedzająca syntezę DNA) i G_2 , które łącznie z fazą S tworzą interfazę. W trakcie interfazy następuje replikacja DNA. Tak więc sekwencja cyklu komórkowego jest następująca: $M \rightarrow G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$

⁴ Łańcuchy cukrowe i nukleotydy połączone skręconymi nićmi (helisami) są upakowane ciasno w chromatydę, a dwa chromatydy przyłączone do centromeru tworzą chromosom

LET, powoduje ono na tyle silne uszkodzenia, że ich reperacja jest nadzwyczaj trudna nawet przy stosunkowo niewielkich mocach dawek. Natlenienie tkanki utrudnia reperację uszkodzenia, gdyż tworzące się tlenowe wolne rodniki są bardziej stabilne i wbudowując się w łańcuch DNA zasadniczo utrudniają reperację uszkodzenia. Jak bardzo jest to istotny efekt świadczy fakt, że natlenienie może zwiększyć efekt napromienienia promieniowaniem X dwu- a nawet trzykrotnie. Rys. 12.4 pokazuje schematycznie krzywe przeżywalności komórek, rys. 12.5 pewne parametry, którymi można te krzywe opisywać..



Rys. 12.4 Zależność przeżywalności komórek od wielkości dawki. Krzywa 1 odpowiada promieniowaniu o dużym LET, krzywa 2 – o małym LET. Do opisu wprowadza się wielkości D_0 oznaczające dawkę, w wyniku której 63% populacji ginie (dla małego LET odnosi się to do liniowej części krzywej) oraz D_Q – szerokość obszaru jakby nasycenia, tj. słabej zależności przeżywalności komórek od dawki przy naświetlaniu promieniowaniem o małej wartości LET. Wielkość D_0 można przyjąć za miarę radioczułości. Należy zwrócić uwagę, że skala osi rzędnych jest skalą logarytmiczną.

Uszkodzenia komórek nie są bynajmniej jedynie domeną promieniowania jonizującego. W ciele tzw. „umownego człowieka”⁵ tworzy się **10⁶ /komórkę/dobę** spontanicznych uszkodzeń DNA, w tym 1/10 uszkodzeń dwuniciowych. Uszkodzenia te powodowane są głównie przez agresywne wolne rodniki powstające w trakcie metabolizmu, w dużej mierze spowodowane przez zawartość tlenu w organizmie. Organizm musi umieć się bronić przed tak wielką falą uszkodzeń! Ten system obrony polega na

- indukcji ekspresji genów i przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych,
- wyzwoleniu procesów ułatwiających działanie napromienionej komórki, a także
- produkowaniu enzymów wycinających uszkodzone nukleotydy i naprawiających uszkodzenia

12.2.1 Model uśmiercania komórek

Stworzenie ścisłego fizycznego modelu uśmiercania komórki pod wpływem „uderzenia” weń cząstki promieniowania jonizującego nie jest rzeczą łatwą. Jedno uderzenie można przyjąć za śmiertelne. Jeśli w tę sama komórkę trafi drugie – liczba komórek uśmierconych nie zmieni się, a więc jeśli mamy promieniowanie którego natężenie jest na tyle duże, że następuje wiele uderzeń w komórki, prawdopodobieństwo, że niektóre z nich będą „uderzone” więcej niż jeden raz jest dość znaczne, co utrudnia obliczanie liczby komórek, które przeżywają atak promieniowania. Statystyką rządzącą liczbą przeżywających komórek jest statystyka Poissona: jeśli w n komórkach będziemy mieli m aktów jonizacji, wówczas, przyjmując, że każdy akt jonizacji uśmierca komórkę, liczba komórek, które przeżyły, a więc tych, których nie spotkało żadne „uderzenie”, wyniesie:

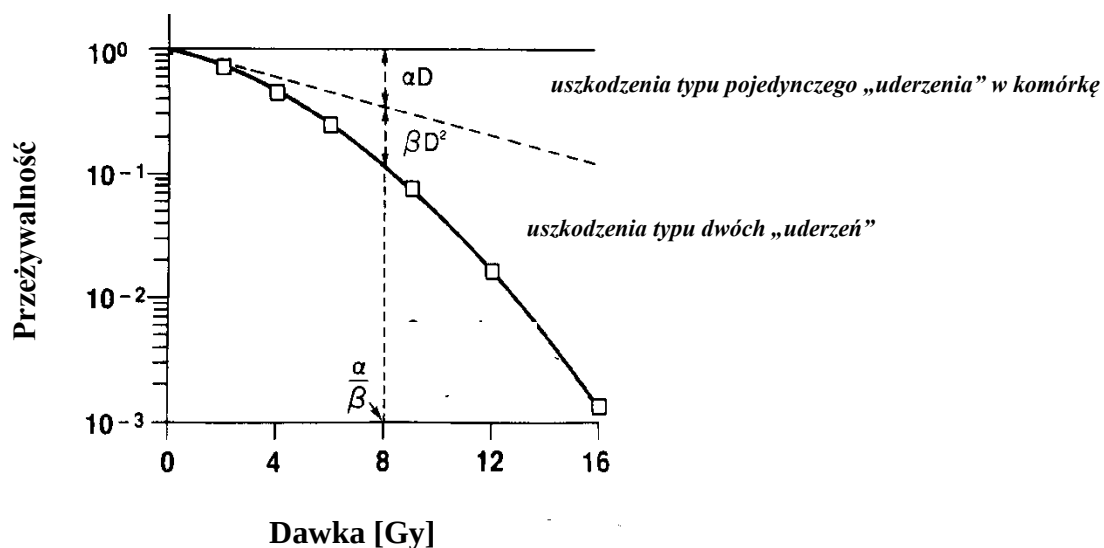
$$N(n,m) = Ne^{-m} \quad (12.1)$$

⁵ Jest to mężczyzna biały, rasy kaukaskiej, w wieku 20 – 30 lat, ważący 70 kg , wzrostu 170 cm, żyjący w klimacie o średnich temperaturach pomiędzy 10 i 20°C i mający otoczenie i zwyczaje mieszkańca Europy Zachodniej lub Ameryki Północnej (wg definicji ICRP)

Gdyby tego typu prawo miało miejsce w rzeczywistości, zależność przeżywalności od dawki nie mogłaby mieć charakterystycznego wypłaszczenia (w oryginalnej nomenklaturze angielskiej – *shoulder*) w obszarze dawek D_Q , charakterystycznego dla promieniowania o niskiej wartości LET. Jest kilka przyczyn, dla których równanie (12.1) może nie obowiązywać. Do nich należy zaliczyć właśnie to, że możemy mieć do czynienia więcej niż z jednym „uderzeniem” w komórce, musimy uwzględnić umiejętność komórki do reperacji uszkodzeń, wreszcie zależność efektu od miejsca w komórce, w którym nastąpiło „uderzenie”. Uwzględnienie pierwszego efektu prowadzi do postulowania przeżywalności komórki w postaci

$$S(D) = n_0 \exp(-\alpha D + \beta D^2), \quad (12.2)$$

gdzie D oznacza dawkę pochłoniętą w n_0 liczbę komórek. Tego typu model, zwany liniowo – kwadratowym, przedstawiony na rys. 12.5, jest szeroko stosowany, a jego parametry α i β charakteryzują konkretną tkankę. Stosunek tych dwóch wielkości, α/β , jest ważny w ocenach planowanej radioterapii.



Rys. 12.5 Parametry krzywej przeżywalności w modelu liniowo-kwadratowym dla promieniowania o małym LET,

Przy okazji warto zauważyć, że obecny system ochrony radiologicznej, rekomendowany przez ICRP – Międzynarodową Komisję Ochrony Radiologicznej, dopuszcza dla ludności nie narażonej zawodowo roczną dawkę 1 mSv ponad tło naturalne. Dawka ta odpowiada nie więcej niż **0,005 uszkodzeniom DNA/komórkę/dzień**, a zatem liczbie uszkodzeń rzędu wielkości niższą niż ta, którą dostajemy w wyniku naturalnych przemian w organizmie.

12.3 Działanie promieniowania na zapłodnione jajo, zarodek i płód

Około 6% dzieci przychodzi na świat z wadami wrodzonymi. Istnieje ogromna różnorodność czynników powodujących te wady. Są to czynniki:

- fizyczne (promieniowanie jonizujące, temperatura, niedotlenienie itp.),
- niedobory czynników odżywczych w przebiegu ciąży,
- inhibitory wzrostu i swoiste związki metaboliczne,
- infekcyjne oraz
- hormonalne

Ponadto,

- istnieją krytyczne okresy wrażliwości tkanek i narządów, składające się na ogólną wrażliwość zarodka, a także
- istnieje specyficzne działanie czynników teratogennych (powodujących defekty), które jednakże nie muszą być szkodliwe dla matki.

Skutki napromieniowania zarodka lub płodu zależą od wielkości dawki i okresu ciąży: w okresie wczesnej ciąży napromieniowanie dużą dawką prowadzi najczęściej do śmierci zarodka, a w okresie organogenezy (do końca 6 tygodnia) do możliwego wystąpienia wad wrodzonych lub śmierci okołoporodowej.

Napromieniowanie gonad rodziców (3,5-6 Sv dla jąder lub 2,5-6 Sv dla jajników) może prowadzić do:

- trwałej bezpłodności;
- zwiększenia częstotliwości wad wrodzonych u potomstwa.

- dla dawek mniejszych, ale większych od 150 mSv może wystąpić przemijająca bezpłodność.

Wbrew potocznym poglądom, napromienienie wcale nie prowadzi do zmian genetycznych u potomstwa. W szczególności, ***u potomstwa osób, które przeżyły bombardowania w Hiroszynie i Nagasaki nie stwierdzono dotąd zaburzeń genetycznych.*** Na odwrót, w potomstwie osób, które otrzymały dawki poniżej 0,5 Sv zaobserwowano zmniejszoną śmiertelność niemowląt, mniej aberracji chromosomalnych i zaburzeń liczby chromosomów, a także mniej mutacji białek krwi. U części potomstwa osób, które otrzymały większe dawki spotykano co najwyżej opóźnienia rozwojowe. Niemniej jednak do dziś spotykamy się z sugestią dokonywania aborcji przy napromienieniu płodu dawką powyżej 100 mGy pomiędzy 11-tym a 26-ym tygodniem ciąży.

Ta ostatnia sprawa nie jest tak prosta. Istnieją bowiem opublikowane dane mówiące o zwiększonym ryzyku białaczki u dzieci, które były w okresie płodowym napromienione dawką 10 mSv.

12.4 Skutki napromienienia małymi dawkami (poniżej około 0,2 Sv)

O ile skutki napromienienia silnymi dawkami promieniowania są dosyć dobrze zbadane i opisane, wciąż istnieje wiele kontrowersji wokół wpływu małych dawek promieniowania, poniżej 100 - 200 mSv. W tym obszarze dawek stosunkowo trudno jest znaleźć wiarygodny materiał statystyczny, a znaczna część wniosków wyciągana jest nie tyle z samej obserwacji skutków popromiennych, ile z ich braku. Sprawa ta ma wymiar naukowy, ale także jest osadzona w ważkim kontekście społecznym, gdyż jej jednoznaczne rozstrzygnięcie powinno przesądzić o stosunku społeczeństw do wykorzystywania promieniowania jonizującego. Powszechnie dzisiaj odczuwana radiofobia stanowi pożywkę dla działań politycznych i licznych manipulacji opinią publiczną. Przesądza ona też o kosztach ponoszonych przez ludzkość na ochronę radiologiczną. Bez względu jednak na obecny stan wiedzy i ocenę wiarygodności pewnych obserwacji i interpretacji, jest faktem, że w ochronie radiologicznej

przyjmuje się za podstawę tzw. **hipotezę liniową bezprogową** (LNT⁶), zgodnie z którą ryzyko śmiertelnego zachorowania w wyniku naświetlenia promieniowaniem jonizującym jest proporcjonalne do dawki. Jest to typowa hipoteza wynikająca z przyjęcia addytywności efektów. Hipoteza ta, choć stanowi podstawę zaleceń Międzynarodowej Komisji Ochrony Radiologicznej (ICRP), staje się sama przedmiotem swoistej reinterpretacji i to przez tę samą Komisję, która uznaje, iż współczynnik ryzyka śmiertelnej choroby nowotworowej, zainicjowanej przez promieniowanie, zależy od tego, czy dawka była "duża", czy "mała" (same te pojęcia nie są podawane zbyt precyzyjnie, choć można przyjąć, że "mała" dawka, to dawka poniżej 200 mSv). W obszarze małych dawek ryzyko (obliczane metodą ICRP) w dalszym ciągu rośnie liniowo z dawką, jednak współczynnik nachylenia prostej zmniejsza się o czynnik 2 (a istnieją przesłanki o możliwej zmianie nawet dziesięciokrotnej).! Konsekwentnie należałoby więc przyjąć specyficzny próg dla zmian popromiennych zachodzących w organizmie po przekroczeniu "małej" dawki. Pomimo tej, wydawałoby się oczywistej niespójności, zalecenia ICRP stanowią w wielu krajach podstawę prawnych uregulowań w ochronie radiologicznej.

Jeśli pominiemy niespójność LNT w odniesieniu do zmiany stosowanego współczynnika w ocenie ryzyka, pozostaje problem logicznej spójności tej hipotezy w obszarze małych dawek. Sprawa ta wielokrotnie była podnoszona przez wielu oponentów LNT, którzy posługiwali się argumentami typu, że jeśli jakaś dawka wywoła skutek śmiertelny z prawdopodobieństwem np. 50%, a więc 500 zgonów na każde 1000 osób, to z tego nie wynika, że w wyniku dawki 100 razy mniejszej zanotujemy 5 zgonów na 1000 mieszkańców. Prawdą jest, że nie wynika. Nie jest natomiast prawdą, że nie może tak być. A o tym jak jest nie mogą świadczyć czyjeś przekonania, tylko wynik rzetelnych obserwacji. Istotnie, przeciwnicy LNT mają argumenty znacznie poważniejsze niż przytoczony wyżej, a obecny, burzliwy rozwój badań nie pozostawia złudzeń, że hipoteza ta ma bardzo kiepskie podstawy naukowe.

Spośród znanych dziś faktów można wymienić:

⁶ Od ang. *Linear No-Threshold Theory*

- Napromienienie ciała małą dawką rozłożoną w czasie może zwiększyć siłę odpowiedzi immunologicznej, choć zastosowanie większej dawki ma działanie przeciwne. Stwierdzono np., że napromienienie myszy dawką 0,2 Sv zaowocowało znacznym wzrostem poziomu przeciwciał w surowicy. Napromieniowanie myszy dawką 0,5-1 Gy (promieniowaniem gamma Cs-137, 662 keV) przyniosło dwukrotne zmniejszenie częstości występowania raków i mięsaków. Mała dawka, podana przed dużą, może stanowić zwiększyć odporność na przyjęcie większej dawki. Tego rodzaju reakcja na małą dawkę promieniowania nazywana jest odpowiedzią adaptacyjną;
- U mieszkańców Nagasaki napromienionych dawką poniżej 0,1 Sv stwierdzono zmniejszenie zapadalności na białaczki, raka płuc i raka jelita grubego;
- Napromieniowanie całego ciała lub połowy ciała małymi dawkami przyniosło pozytywne skutki w eksperymentalnym leczeniu nowotworów;
- W obszarach o podwyższonym (dziesięciokrotnie lub więcej) poziomie promieniowania naturalnego nie obserwuje się zwiększenia zapadalności na choroby nowotworowe i inne;
- W dużych populacjach naświetlanych małymi dawkami zmniejsza się śmiertelność (nie tylko ze względu na raka).

W roku 2013 Komitet Naukowy ONZ ds. Skutków Promieniowania Jądrowego (UNSCEAR) opowiedział się przeciwko prognozowaniu negatywnych dla zdrowia skutków w wyniku przyjęcia dawki poniżej 100 mSv.

12.5 Napromienianie dużymi dawkami

Jeśli promieniowanie wywołuje na poziomie komórkowym istotne zakłócenia w funkcjonowaniu komórki, włącznie z jej śmiercią, a efekty zmian w komórkach prowadzą do poważnych zmian w funkcjonowaniu narządów, wpływ promieniowania nazywa się **deterministycznym**. Wpływ ten obserwuje się dopiero po przekroczeniu pewnej dawki (progu) promieniowania i wzrasta on ze wzrostem dawki wyższej od progowej. Przekroczenie progowej dawki powoduje bowiem śmierć tylu komórek danego organu lub tkanek, że ich dalsze normalne funkcjonowanie przestaje być możliwe.

Ponieważ efekty, o których mowa pojawiają się wkrótce po napromieniowaniu, użycie nazwy **skutki wczesne** jest jak najbardziej uzasadnione. Typowymi są tu oparzenia skóry, zmiany w liczbie krwinek czerwonych i białych oraz katarakty.

W ochronie radiologicznej skutki zdrowotne promieniowania jonizującego dzieli się na **deterministyczne** i **stochastyczne**. Takie rozróżnienie nie zawsze jest jednak stosowane w medycynie. Jak się wydaje, znacznie racjonalniej jest mówić o skutkach **wczesnych** i **późnych**. Podział ten nie wyklucza możliwości korzystania z hipotezy LNT, łatwiej trafia do wyobraźni, a jest również precyzyjniejszy.

Wczesne zmiany w narządach po napromieniowaniu dużą dawką obejmują (patrz także Tabela 12.3):

- Ostre popromienne zapalenie skóry,
- Wyłysienie,
- niedobór limfocytów i zaburzenia odporności,
- niedokrwistość,
- niepłodność,
- zaćmę,
- ostre zapalenie jelit, krwawienia i utratę płynów.

Odległe (późne) skutki napromieniowania dużymi dawkami, to

- nowotwory złośliwe i białaczki
- skrócenie czasu życia
- inne (przeważnie „narządowe”, jak zaćma, czy bezpłodność)

Dla dużych dawek promieniowania (powyżej około 1 Sv) występowanie śmiertelnych nowotworów wzrasta liniowo ze wzrostem dawki (na omawianym dalej rys.12.6 pokazujemy ten efekt u ofiar bombardowań jądrowych w Hiroszimie i Nagasaki). Jest to naturalne: mniejsze dawki uszkadzają tylko tkanki bardziej promienioczułe, większe – wszystkie lub większość tkanek.

W wypadku naświetlenia dużą dawką może pojawić się **ostra choroba popromienna**. Jest ona zespołem zmian występujących po napromienieniu dawką

większą od LD_{30}^{50} - dawki, po której połowa populacji umiera w ciągu 30 dni. Typowe objawy pierwotne, to nudności i wymioty, a następnie objawy chorobowe:

- zespołu hematopoetycznego: destrukcji szpiku kostnego, prowadzącej do krwotoków tkankowych i załamania odporności organizmu

- zespołu jelitowego, kiedy to pojawia się dodatkowo ostre zapalenie jelit (brak łaknienia, senność, wysoka temperatura i biegunka prowadząca do odwodnienia organizmu)

- zespołu mózgowo-naczyniowego, objawiające się pobudzeniami naprzemiennymi z apatią, utratą równowagi, zaburzeniami koordynacji ruchowej, drgawkami i śmiercią na skutek obrzęku mózgu i wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Tabela 12.3. Typowe wczesne zmiany powstające w wyniku napromienienia.

Narząd	Rodzaj zmian	Skutki kliniczne
Skóra	Rumień, odczyn pęcherzowy, owrzodzenie, martwica Zmiany linii papilarnych, suchość i ścięczenie skóry, rozszerzenie naczyń, przebarwienia, zaburzenia rogowacenia Wypadanie włosów	Ostre popromienne zapalenie skóry Przewlekłe popromienne zapalenie skóry Epilacja
Śledziona, węzły chłonne, grasica	Uszkodzenie komórek limfatycznych	Limfopenia, zaburzenia odporności
Szpik	Uszkodzenie komórek krwiotwórczych	Limfopenia, granulocytopenia, niedokrwistość, skaza krwotoczna
Jądra, jajniki	Zaburzenia spermatogenezy, uszkodzenia oocytów i pęcherzyków	Niepłodność (najczęściej przejściowa)
Oko	Zmętnienie soczewki	Zaćma
Przewód pokarmowy	Uszkodzenie komórek brodawek, krypt i gruczołów, owrzodzenia i martwica błony śluzowej	Ostre zapalenie jelit, krwawienia, utrata płynów

Napromieniowanie dawką rzędu 1-2 Gy może doprowadzić do śmierci komórek szpiku kostnego i w konsekwencji do zmniejszenia lub zatrzymania dostarczania do organizmu czerwonych i białych krwinek. W rezultacie tego procesu, po około 3 tygodniach, bariera immunologiczna gwałtownie się obniża, a naświetlony człowiek gorączkuje, jest podatny na infekcje, występują krwawienia, a nawet śmierć, o ile szpik kostny w tym czasie nie zacznie się regenerować. Ocenia się, że śmiertelne uszkodzenie układu krwiotwórczego, które może doprowadzić do zgonu połowy (50%) naświetlonej populacji w ciągu 60 dni od naświetlenia (tzw. dawka LD50/60), wynosi 3 do 3,5 Sv. Z takimi dawkami możemy spotkać się w wyniku wybuchu jądrowego. Wielkość tej dawki zależy też od tego, czy osoba napromieniowana miała, czy nie miała dostępu do pomocy lekarskiej po naświetleniu, a także od osobniczej odporności. Znane są przypadki przeżycia osób, które pomimo otrzymanej dawki 4-5 Gy przeżyły dzięki szybko udzielonej pomocy lekarskiej ⁷.

Tab. 12.4 Przeżywalność ssaków w zależności od ostrej (jednorazowej) dawki

Tygodnie	Zespół hematopoetyczny (odpowiedzialny za powstawanie i różnicowanie się ciałek krwi w szpiku kostnym)		
Dni		zespół jelitowy	
Godziny			zespół mózgowo-naczyniowy
Dawka	2 – 10 Gy	10 – 100 Gy	powyżej 100 Gy

Średni czas przeżycia ssaków po jednorazowym napromienieniu ciała dużymi dawkami kształtuje się, jak w tabeli 12.4.

⁷ W literaturze podawane są różne wartości dawek śmiertelnych. Np. dawka 3-3,5 Sv podawana jest też jako LD50/30, a więc prowadząca do zgonu 50% populacji w czasie 30 a nie 60 dni. Jak się wydaje, czynnik 2 jest typowym czynnikiem niepewności wielu danych związanych z działaniem promieniowania jonizującego. Wypadek w Tokaimura (Japonia) na przełomie września i października 2000 r. pokazał, że postęp medycyny pozwala aby przy właściwej opiece lekarskiej nawet naświetlenie dawką 10 Gy dało szansę ponad 60-dniowego przeżycia.

Wywołane napromieniowaniem zmiany w komórkach mogą przejawiać się w złożony sposób. Niektóre uszkodzenia, np. mutacje DNA, mogą (choć nie muszą) po pewnym czasie przerodzić się np. w guz nowotworowy. Ocenia się, że takie przekształcenie komórki w komórkę nowotworową następuje po znalezieniu się w niej ok. 6 mutacji. Proces ten uzależniony jest od wielu dodatkowych czynników i pojawia się w sposób przypadkowy. Tak więc prawdopodobieństwo jego zajścia może (ale nie musi) wzrastać ze wzrostem dawki. Ponadto, dolegliwość powstałego nowotworu, jeśli już powstanie, także może (ale nie musi) być funkcją dawki. Właśnie takie efekty nazywano (i często nazywa się do dziś) *stochastycznymi* i dotyczą one głównie, jeśli nie jedynie, nowotworów⁸. Objawy mogą wystąpić po stosunkowo długim czasie od chwili napromienienia, co bardzo utrudnia stwierdzenie, że właśnie ono je spowodowało. To, że mamy tu do czynienia z efektami wyłącznie natury statystycznej jest istotnym założeniem, z którego niestety często wyprowadza się błędny wniosek, że rozpatrywane efekty muszą być wprost proporcjonalne do wielkości pochłoniętej dawki. Dane otrzymane z badań na komórkach wskazują, że liczba mutacji wewnątrz komórki jest istotnie proporcjonalna do dawki. Jednakże dla oceny skutków promieniowania należy wziąć pod uwagę naturalne siły obronne organizmu i złożoność procesów rozwoju nowotworów, co w sumie prowadzi do znacznie subtelniejszych niż liniowa zależności. W podstawach LNT chodzi bardziej o *addytywność*, a więc możliwość sumowania się skutków uszkodzeń, niż o stochastyczność rozpatrywanych efektów. Na addytywności bowiem opierają się wnioski wyciągane na podstawie liczenia sumarycznych dawek, otrzymanych przez badanego osobnika w różnych okresach życia. O ile dawka jest z definicji wielkością addytywną, zależność dawka - efekt bynajmniej nie musi być liniowa i wnioski wyciągane w oparciu o tak mocne założenie mogą być kwestionowane. Można pokazać, że nałożenie się szeregu efektów stochastycznych liniowo zmieniających się z dawką może prowadzić do zależności dalece nieliniowej. Do stochastycznych efektów również zalicza się zmiany w komórkach rozrodczych (jaja i plemniki), które mogą prowadzić do mutacji u potomstwa. Jak dotąd jednak nie zanotowano, na wiarygodnym poziomie statystycznym, takich zmian u ludzi. Właśnie dlatego

⁸ Przez stochastyczność procesu rozumie się działania, które zachodzą tylko z określonym prawdopodobieństwem, a więc w szczególności mogą nie zajść wcale. W przyjmowanej w ochronie radiologicznej definicji efektów stochastycznych zakłada się, że ich prawdopodobieństwo zależy liniowo od wartości dawki, zaś ich dolegliwość nie.

bezpieczniej jest mówić o skutkach *późnych* niż *stochastycznych*.

12.6 Dane epidemiologiczne i ich interpretacja

Epidemiologia zajmuje się badaniami statystycznymi występowania danej choroby w określonej populacji, a celem badań jest uwidocznienie przyczyn i wielkości ryzyka związanego z różnymi czynnikami chorobotwórczymi. Podstawą do wnioskowania jest zgromadzony materiał statystyczny, który zawiera z reguły bardzo wiele parametrów, gdyż rzadko zdarza się, aby dana choroba miała tylko jedną przyczynę. Tak więc, prawdą być może, że ryzyko zgonu z powodu nowotworu wynosi ok. 20%, jednakże przy tak ogólnej informacji zakładamy, że każda osoba ma taką samą szansę zachorowania. Oznacza to tylko, że uznajemy wszystkie możliwe inne czynniki obciążające (zamętniające, konfundujące)⁹ za nieistotne dla wyniku badań, przy czym ignorujemy np. ewentualne uwarunkowania genetyczne, nawyki żywieniowe, warunki społeczne lub nałogi.

Typowym założeniem w ocenie wiarygodności informacji jest przyjęcie, iż niepewność szacowanej wielkości określona jest przez statystykę Poissona. Jeśli więc szansa zgonu w wyniku choroby nowotworowej wynosi 20%, to oczekujemy, iż spośród N osobników zachoruje $N/5$ z niepewnością (średnie odchylenie kwadratowe) $\sigma = (N/5)^{1/2}$, rozumianą w ten sposób, że przy powtarzaniu badań na populacjach złożonych z N osobników każda, w 95% grup wynik powinien się zawierać w granicach $\pm 2(N/5)^{1/2} = \pm 2\sigma$ ¹⁰. Tak więc badając 500 ludzi, spodziewamy się - w świetle informacji, iż prawdopodobieństwo zgonu z powodu nowotworu wynosi 20% - od 80 do 120 zgonów. Jeśli teraz chcemy skoncentrować się tylko na jednej, dodatkowej przyczynie takiego zgonu, musimy wykazać, że w warunkach występowania tej przyczyny prawdopodobieństwo zgonu jest wyższe co najmniej o $(2-3)\sigma$ od oczekiwanego, gdy ta przyczyna nie występuje.

⁹ Chodzi tu o czynniki ważne dla danego zjawiska, a których albo nie znamy, albo nieświadomie pominęliśmy.

¹⁰ Przy badaniach dużych populacji rozkład Poissona przechodzi w tzw. rozkład normalny (Gaussa). Dla tego ostatniego, 95% wyników zawiera się w granicach (tzw. przedział 95% ufności) $\pm 1,96\sigma$ wokół wartości średniej.

W wypadku małych dawek promieniowania czynnik ryzyka jest niewielki. Wynika stąd konieczność przebadania dużych populacji ludzkich, aby móc możliwie precyzyjnie go określić. Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Komisji Ochrony Radiologicznej, otrzymanie sumarycznej dawki 1 Sv prowadzi do podwyższenia ryzyka zgonu nowotworowego o 5%. Spróbujmy ocenić liczbę naświetlonych osób N , które należy badać, aby uzyskać statystycznie wiarygodny wynik dla takiego właśnie współczynnika ryzyka. Badaniem trzeba objąć dodatkowo grupę kontrolną złożoną z podobnej (lepiej - większej) liczby N , osób, które nie były napromieniowywane¹¹.

Niech liczba osób, które zmarły na nowotwór w pierwszej grupie będzie N_b , w grupie kontrolnej zaś N_k . Ułamek zgonów w pierwszej i drugiej grupie wynosi odpowiednio $x_b = N_b/N$ i $x_k = N_k/N$. Zgodnie z założeniem hipotezy liniowej bezprogowej, jeśli różnica $x_b - x_k$ wywołana jest tylko działaniem promieniowania, to powinna być równa dawce D (w Sv), otrzymanej przez grupę badaną, pomnożonej przez współczynnik ryzyka np. 0,05/Sv (co oznacza, że pochłonięcie przez badane osoby dawki 1 Sv winno wywołać zwiększenie ułamków zgonów o 5% ponad śmiertelność x_k w grupie kontrolnej), a więc

$$x = x_b - x_k = \frac{N_b - N_k}{N} = 0,05D \quad (12.2)$$

Wielkość znajdującą się po lewej stronie powyższego równania znamy z dokładnością wyznaczaną przez statystykę Poissona. Łatwo sprawdzić, że średni błąd kwadratowy wielkości x (przyjmujemy, że liczba N nie wpływa na ocenę błędu) wynosi

$$\sigma_x = \frac{1}{N} \sqrt{N_b + N_k} = \sqrt{\frac{x_b + x_k}{N}} \quad (12.3)$$

¹¹ W idealnym układzie grupa kontrolna powinna znacznie przewyższać liczebność grupy badanej, gdyż wtedy niepewność x_k staje się nieistotnie mała wobec niepewności wielkości x_b .

Dla uzyskania wiarygodności statystycznej różnicy zachorowalności w grupie badanej i kontrolnej uzyskana wartość $x_b - x_k$ powinna co najmniej dwukrotnie przekraczać niepewność σ_x , my zaś przyjmiemy tu czynnik 3, jako czynnik, który nie powinien wzbudzić wątpliwości u większości eksperymentatorów. Oznacza to, że chcemy, aby $0,05D > 3 \sigma_x$, co prowadzi do nierówności

$$N > 9 \frac{x_b + x_k}{(0,05D)^2} \quad (12.4)$$

Oznacza to dalej, że w przypadku dodatkowej dawki rocznej 1 mSv (roczna dawka graniczna dla ogółu ludności) w okresie 70 lat, a więc $D = 0,07$ Sv, przy typowej wartości $x_k = 0,2$ powinniśmy oczekiwać $x_b = 0,2 + 0,05D = 0,2035$ i aby stwierdzić, że ten współczynnik 0,05 jest prawdziwy należy przebadać 296 449 osób naświetlanych plus tyle samo w grupie kontrolnej i to w warunkach stabilnych (np. przy braku migracji ludności). Zauważmy, że zgodnie z zaleceniami ICRP w obszarze tak małych dawek współczynnik przy dawce powinien być dwukrotnie niższy, co zwiększa liczbę N czterokrotnie!

Dla ilustracji podajemy w Tabeli 12.5, ile osób (w sumie) należy przebadać, zgodnie ze wzorem (12.4), aby przy obecnej znajomości wpływu promieniowania jonizującego w obszarze niskich dawek można było wiązać powstanie choroby z promieniowaniem. Przyjęliśmy tu, że badane osoby były napromieniowywane przez okres 40 lat (i tylko 40 lat) różnymi dodatkowymi dawkami. Nie uwzględniliśmy tu istotnego czynnika, jakim jest zmiana prawdopodobieństwa zachorowania na nowotwory wraz z wiekiem badanych osób (wzrost współczynnika x_k z wiekiem, a więc i zmiana liczebności badanych), natomiast zwracamy uwagę, że w kompleksowych badaniach należy ten czynnik uwzględniać i to z wysokim priorytetem, co wymaga prowadzenia wieloletnich obserwacji. Łatwo więc zorientować się na podstawie Tabeli 12.5, jak trudno jest uzyskać w pełni wiarygodne wyniki w obszarze małych dawek.

Tabela 12.5 Wymagana liczebność badanych (łącznie w grupie narażonej i kontrolnej) w zależności od sumarycznej dawki pochłoniętej w okresie 40 lat, obliczona w oparciu o LNT wg kryterium (12.4)

Dawka łączna w okresie 40 lat [mSv]	Średnia dawka roczna [mSv]	Wymagana liczebność badanych
40	1,0	1 809 000
80	2,0	454 500
120	3,0	200 300
240	6,0	51 500
400	10,0	18 090
800	20,0	4 545
2000	50,0	900

Wybór grupy kontrolnej nie może być przypadkowy i opierać się tylko na liczbach badanych osób. Aby porównanie miało sens należy spełnić szereg trudnych warunków, dotyczących podobnego rozkładu wieku, płci, predyspozycji genetycznych, narażeń na substancje mogące wywołać identyczne skutki chorobowe lub obniżające siły odpornościowe organizmu, nawyków i innych warunków życia w obu grupach.

Mówiąc o chorobach wywoływanych promieniowaniem jonizującym, jesteśmy z reguły nastawieni na problem tworzenia się nowotworów. Sytuacja bynajmniej nie jest prosta z punktu widzenia zdobywania w pełni wiarygodnej informacji. Przede wszystkim należy pamiętać, iż czas utajnienia choroby nowotworowej jest na ogół długi, czasem 30-40 lat. Oznacza to, że należy prowadzić długotrwałe obserwacje zarówno narażonych, jak i odpowiedniej grupy kontrolnej. Z drugiej strony, nie mamy możliwości odróżnienia nowotworu wywołanego promieniowaniem od nowotworu wytworzonego z innych przyczyn. Tak więc jedyne na co możemy liczyć, to na pokazanie korelacji pomiędzy chorobą a konkretną przyczyną. Jednakże stwierdzona korelacja może być przypadkowa, gdyż może okazać się, że w badaniach nie

uwzględniliśmy istotnych czynników obciążających (zamętniających), a nawet zastosowaliśmy nie najlepszą metodę analizy. Jak widać, prowadząc analizę badań musimy zachować ogromną ostrożność, szczególnie wtedy, jeśli wnioski w jakiś sposób przeczą dotychczasowej wiedzy, a w szczególności podstawom biologii.

12.7 Ryzyko

Zajmijmy się teraz sprawą zdefiniowania ryzyka. Najprostszą definicją ilościową ryzyka R jest iloczyn prawdopodobieństwa zajścia określonego zdarzenia P przez czynnik skutku C , tj.

$$R = P \times C \quad (12.5)$$

Skutek można próbować określić w przedziale od zera do jedności, przy czym $C = 1$ oznacza zejście śmiertelne. W epidemiologii nowotworów wywołanych napromieniowaniem ograniczamy się wyłącznie do tego ostatniego przypadku, a więc $R = P$, przy czym stosuje się dwa pojęcia ryzyka: *ryzyka bezwzględnego* oraz *ryzyka względnego*. Z praktycznego punktu widzenia oznacza to, że albo podajemy różnicę całkowitej liczby zaobserwowanych nowotworów (O)¹² i spodziewanych (E)¹³ w określonej populacji ludzi¹⁴, albo obliczamy ryzyko względne (*relative risk*) RR , zdefiniowane jako

$$RR = O/E \quad (12.6)$$

Jak powiedzieliśmy, chodzi o nowotwory, które spowodowały zejścia śmiertelne. Często też oblicza się tzw. dodatkowe (nadmiarowe) ryzyko względne (*excess relative risk*), tj. wielkość

$$ERR = (O - E)/E \quad (12.7)$$

¹² Od angielskiego *observed*

¹³ Od angielskiego *expected*

¹⁴ liczby te podajemy na ogół odniesione do 100 przypadków; typowa wartość $E = 20/100 = 0,2$

Wielkość tę odnosimy często do jednostkowej wartości równoważnika dawki np. 1 Sv. Jak już wspomnieliśmy, wartością podawaną przez ICRP jest $ERR = 0,05/Sv$. Często wielkość ryzyka odnosi się też do liczby osobo-lat (PY)¹⁵ obserwacji i wtedy odpowiednie wartości dzieli się przez PY. Np. ryzyko bezwzględne będzie wtedy zdefiniowane jako $(O - E)/PY$. W literaturze wielkość tę nazywa się czasem „bezwzględnym dodatkowym ryzykiem” (*absolute excess risk*). Dzieląc ERR przez PY otrzymamy inną definicję względnego ryzyka nadmiarowego. Istnienie różnych definicji utrudnia porównywanie danych. Z zebranego dotąd materiału wynika, że przy naświetlaniu całego ciała jednorazową (np. w czasie rzędu kilku minut) dawką 1 Gy, względne ryzyko powstania śmiertelnego guza nowotworowego wynosi $RR = 1,4$, a więc względne ryzyko nadmiarowe wynosi 0,4, co oznacza wzrost 40% ponad normalną częstotliwość zgonów z powodu nowotworów. Biorąc pod uwagę, że ryzyko śmierci z powodu nowotworu wynosi 20-25%, podana liczba oznacza, że w odniesieniu do typowej długości życia 70 lat, tego typu naświetlenie (dawką 1 Gy) stwarza około 10%-owe ryzyko zgonu na jedną z odmian łitego nowotworu (w istocie rzeczy jest ono różne dla kobiet i mężczyzn; obecnie uważa się, że liczba ta jest bliższa 11¹⁶). Inaczej mówiąc, można przewidywać, że u 10 - 11 na 10000 osób naświetlonych jednorazową dawką 0,01 Gy rozwinie się śmiertelna choroba nowotworowa jako skutek napromieniowania.

12.8 Matematyczny opis ryzyka

Jest regułą, że obserwując pewne zależności między znanymi nam wielkościami (np. pomiędzy liczbą zgonów, a otrzymaną dawką) staramy się je opisać funkcją zawierającą parametry, których liczba zależy od stopnia złożoności badanego zjawiska i użytej do opisu funkcji. Poszukiwane parametry dopasowujemy stosując np. metodę najmniejszych kwadratów, tj. szukamy takich wartości parametrów, które zminimalizują funkcję

¹⁵ Od angielskiego *person-years*

¹⁶ liczba ta otrzymana została na podstawie badań ofiar bombardowań Hiroszimy i Nagasaki i dotyczy skutków ostrego napromieniowania dawką w granicach 0,01 – 2,5 Sv. W istocie może być ona różna dla różnych grup ludności. Niestety jest ona także obciążona wiarygodnością założeń modelowych co do zmiany współczynnika ryzyka z wiekiem, w którym nastąpiło napromieniowanie danej osoby. Biorąc pod uwagę, iż każda odmiana raka powinna być rozpatrywana oddzielnie, podane wyżej 11% należy traktować jako bardzo zgrubną i jedynie orientacyjną wartość średnią.

$$\chi_v^2 = \frac{1}{N-v} \sum_i \frac{(d_i - t_i)^2}{\sigma_i^2} \quad (12.8)$$

gdzie d_i oznacza zbiór N danych pomiarowych, t_i – wartości modelowe funkcji zawierającej poszukiwane parametry, σ_i – średnie odchylenia standardowe poszczególnych punktów pomiarowych, a v jest liczbą wyznaczanych parametrów. Dobre dopasowanie oznacza otrzymanie wartości χ_v^2 bliskiej jedności. Prowadząc dopasowania zapomina się często, iż wielkość χ_v^2 ma też swój charakterystyczny rozkład prawdopodobieństwa. Z tego względu, gdy wartość ta staje się wyraźnie mniejsza od jedności oznacza to jedynie, że niepewności pomiarowe są na tyle duże, że uzyskana dobra zgodność modelu z doświadczeniem nie przemawia jednoznacznie za wyborem modelu. Ponadto, otrzymanie dobrego dopasowania oznacza tylko tyle, że dane dobrze odzwierciedlają charakter dopasowywanej funkcji. Nasze zadanie natomiast jest raczej odwrotne: chcielibyśmy bowiem wiedzieć, jaka jest najbardziej wiarygodna funkcja opisująca nasze dane. Ponieważ dane obarczone są zawsze błędami statystycznymi (czasem także i systematycznymi), takich funkcji, z którymi nasze dane nie są sprzeczne, może być w istocie nieskończenie wiele. Co robić więc w warunkach uzyskiwania zbliżonych wartości χ_v^2 dla dwóch modeli, np. modelu A i modelu B, różniących się liczbą parametrów? Odpowiedź na tak postawione pytanie daje tzw. analiza bayesowska. Zgodnie z nią, względna wiarygodność modelu (funkcji) A w porównaniu z modelem (funkcją) B wynosi:

$$w_{A/B} = \frac{L(A)}{L(B)} \cdot \frac{P(A)}{P(B)}, \quad (12.9)$$

gdzie $L(A)$ i $L(B)$ oznaczają funkcje wiarygodności, proporcjonalne do $\exp(-0,5\chi^2)$, gdzie funkcja χ^2 różni się od χ_v^2 brakiem czynnika $(N-v)$ przed sumą w równaniu (12.8), natomiast $P(A)$ i $P(B)$ oznaczają oszacowane ilościowo aprioryczne wiarygodności modeli A i B. W ogólnym wypadku, im mniej z góry wiemy o słuszności tych modeli, tym te wartości są mniejsze. Pamiętajmy jednak, że to, co się tu liczy, to wiarygodności względne. Jeśli model zawiera określoną liczbę

parametrów, to w zależności od tego, jak dobrze znamy możliwy przedział zmienności tych parametrów, parametry dopasowane metodą najmniejszych kwadratów będą miały większą lub mniejszą wiarygodność statystyczną.

Rozważania te mają o tyle znaczenie, że w modelowaniu dodatkowego ryzyka względnego, czy bezwzględnego, należy liczyć się, że modelowana funkcja będzie funkcją wieku osoby w chwili napromieniowania, płci tej osoby, czasu jaki upłynął od napromieniowania, od dawki i wreszcie - mocy dawki. Wybór grupy kontrolnej też nie jest bez znaczenia. Trzeba mieć zaiste bardzo dobry materiał statystyczny, aby te wszystkie zależności opisać w jednoznaczny i wiarygodny sposób.

12.9 Zgromadzony materiał statystyczny

W paragrafie tym będziemy w znacznym stopniu korzystali z danych Komitetu Naukowego Narodów Zjednoczonych ds. Skutków Promieniowania Atomowego (UNSCEAR) oraz danych wyselekcjonowanych przez amerykańską organizację Radiation, Science and Health, Inc¹⁷.

W Tabeli 12.6 przedstawiamy liczbę napromienionych osób, które objęto do tej pory badaniami, na podstawie których wnosimy dziś o ryzyku związanym z promieniowaniem. Są to najczęściej analizowane dane. W raportach UNSCEAR można znaleźć szczegółową ich analizę. Tu chcemy zwrócić jedynie uwagę na fakt, iż badania, o których mowa w Tabeli 12.6 dotyczą głównie skutków śmiertelnych oraz w mniejszym stopniu problemu zapadalności na choroby nowotworowe, które nie koniecznie muszą mieć skutek śmiertelny.

¹⁷ W pracy L.Dobrzyński, Postępy Techniki Jądrowej 3 (2001) 14 można znaleźć spis literatury dla opisywanych tu zagadnień

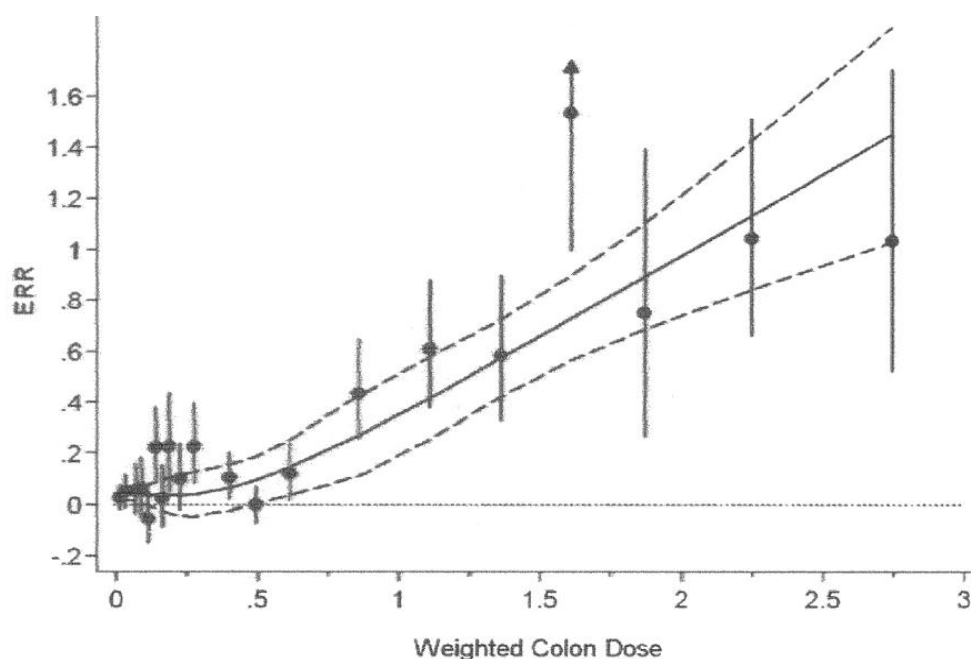
**Tabela 12.6 Materiał statystyczny, na podstawie którego wnioskujemy
o skutkach napromieniowania**

Źródło ekspozycji	Rodzaj narażenia lub badanej	Liczba
Bombardowania i opad promieniotwórczy po wybuchach jądrowych	Ocalałe ofiary w Japonii	86 572
	Wyspiarze z Wysp Marshalla	2 273
	Semipałatyńsk/Ałtaj (b. ZSRR)	30 000
Radioterapia	Miednica	193 108
	Kręgosłup	13 914
	Skóra głowy	27 000
	Pierś	4 215
	Procedury z użyciem radu-224	3 938
	Diagnostyka i leczenia jodem-131	55 619
Medyczne badania rentgenowskie	Fluoroscopia (klatki piersiowej u gruźlików)	77 557
	Badania prenatalne	44 616
	Korzystanie z kontrastu torowego	11 150
Narażenie zawodowe	Wydobycie uranu	64 479
	Stosowanie farb radowych	3 746
	Przemysł jądrowy (Japonia, Wielka Brytania, USA, Kanada)	210 573
Zanieczyszczenia środowiska	Mieszkańcy okolic rzeki Tieczy (b. ZSRR)	26 485
Promieniowanie naturalne	Mieszkańcy obszarów o wysokim poziomie promieniowania (Chiny, Indie)	106 000
	Radon w kopalniach żelaza i cyny	3 829

Z całości materiału wyselekcjonujemy tylko dwa przypadki, które posłużą do ilustracji problemów związanych z modelowaniem i interpretacją ryzyka związanego z napromieniowaniem małymi dawkami.

12.9.1 Ocalałe ofiary bombardowań atomowych w Japonii

W wyniku zdetonowania bomb ludzie ci byli narażeni na niemal natychmiastowe promieniowanie. W przebadanej grupie 86 572 osób w tzw. *Life Span Study* w latach 1950 - 1990 zanotowano 7 578 zgonów z powodów guzów nowotworowych. Z porównania z grupą kontrolną można wnosić, że 334 zgony można przypisać działaniu promieniowania jądrowego. W tym samym czasie, 87 z obserwowanych 249 przypadków zachorowań na białaczki można przypisać efektom napromieniowania. Z rozpatrywanej grupy żyło w roku 1991 jeszcze 38 000 osób, a więc 44% badanej populacji. Jak widać liczba zgonów spowodowana promieniowaniem wynosi zaledwie 1% wszystkich zgonów, co wyraźnie kłóci się z dość powszechnym odczuciem, które w skrajnym przypadku utożsamia napromienienie z nieuchronnością zainicjowania śmiertelnych zmian nowotworowych.



Rys. 12.7 Dodatkowe ryzyko względne powstawania śmiertelnych guzów nowotworowych w funkcji dawki na jelito grube dla ocalałych po bombardowaniach w Hiroszimie i Nagasaki¹⁸. Podane na rysunku błędy odpowiadają jednemu średniemu odchyleniu kwadratowemu.

¹⁸ M.Doss i in., Rad. Res. 178 (2012)

Istnieje szereg czynników utrudniających bezpośrednio zbadanie wpływu samego promieniowania zarówno w wyniku bezpośredniego bombardowania, jak i opadu promieniotwórczego po wybuchach. Niezbyt dobrze znane są same dawki, jak i moce dawek, a wkład od promieniowania neutronowego daje się oszacować tylko z grubym błędem. Grupę kontrolną stanowią ludzie, którzy znajdowali się w obszarze bombardowań, a więc narażeni na resztkowy choćby opad promieniotwórczy. Dawki otrzymane przez tę grupę szacuje się na 0.5 cGy (5 mGy). Zauważmy też, patrz rys. 12.7, że zachowanie się ryzyka w obszarze małych dawek jest bardzo źle określone.

Nie zawsze dobrze znane są patologie chorób i przyczyny śmierci osób w tej grupie. Z tego względu, pomimo stosunkowo dużej liczby przebadanych, wyniki badań ofiar bombardowań nie dostarczają pewnych danych dotyczących relacji pomiędzy efektem napromieniowania, a otrzymaną dawką. Jest swoistą anomalią, że "gołe" dane fundacji Radiation Effects Research Foundations (RERF) nie są dostępne publicznie. Próby przejęcia przez amerykański Departament Energii kontroli nad Centrum Radiobiologii Człowieka skończyły się niemożnością opublikowania wyników dziesięcioletnich badań (1978-87) nad stanem zdrowia pracowników stoczni jądrowych, które to badania pochłonęły 10 milionów dolarów i wedle opinii Muckerheide'a wyraźnie zaprzeczały tezie LNT. Z danych Kondo z RERF, przytoczonych ostatnio przez Radiation, Science and Health Inc. wiemy, iż spośród 75000 osób, obserwowanych w Japonii przez 40 lat, zmarło do 1985 roku 21000 osób i w tej grupie stwierdzono 500 nowotworów więcej niż oczekiwano dla "grupy kontrolnej". Jednakże w grupie, która otrzymała dawkę powyżej 2 Gy stwierdzono 600 nowotworów więcej, natomiast w grupie naświetlonej dawką mniejszą od ok. 200 mGy - o 100 nowotworów mniej.

Niewątpliwie, wyniki badań wskazują, że w zakresie od ok. 600 mSv do 2500 mSv nadmiarowe ryzyko względne powstania guzów nowotworowych można uznać za wzrastające liniowo z dawką, a współczynnik określający to ryzyko wynosi ok. 0,5/Sv, patrz rys. 12.7. Jak powiedzieliśmy, wnioskowanie o czynniku ryzyka w obszarze małych dawek jest w zasadzie niemożliwe. Szkoda, że rzeczony wykres nie zawiera istotnego w matematycznej analizie danych wielkości niepewności określenia samej dawki, oznaczanej na rysunkach poziomą kreską.

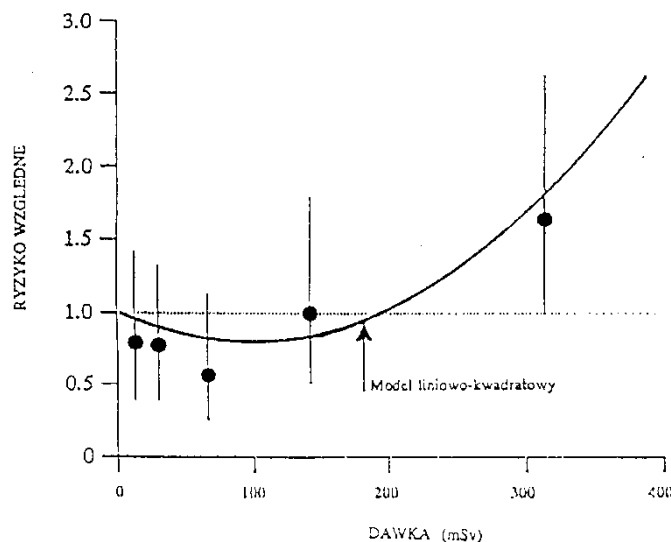
Pomimo wszystkich niepewności, wydaje się, że na podstawie danych z Hiroszimy i Nagasaki można zupełnie dobrze ocenić ryzyko wywołania choroby nowotworowej w wyniku ostrego napromieniowania dawką powyżej ok. 0,5 Sv. Przy typowym dla tej grupy ludności ułamku zachorowań na śmiertelne nowotwory w grupie kontrolnej (ok. 24%), bezwzględne ryzyko zachorowania w wyniku napromienienia wynosi ok. 11%. Liczba ta zależy od płci (ryzyko zachorowań u mężczyzn wynosi ok. 9% podczas gdy u kobiet - 13%), wieku i rodzaju nowotworu. Natomiast w wypadku białaczek ryzyko jest około dziesięciokrotnie niższe (1%) i po około 20 latach od naświetlenia wydaje się systematycznie zmniejszać. Również w wypadku raków łitych podana liczba 11% może ulec obniżeniu i to nawet ok. trzykrotnie wraz z czasem, który upłynął od momentu napromieniowania. Podkreślimy, że oszacowania te dotyczą ostrego napromieniowania.

Tabela 12.7. Roczna śmiertelność kobiet w Nagasaki (na 100 000) badana w latach 1970-1976. Wiek kobiet dotyczy okresu, w którym przeprowadzono badania

Wiek [lata]	Dawka [mSv]		Grupa kontrolna (nie- napromieniona)
	< 5	> 10	
30 – 39	87	78	103
40 – 49	224	218	223
50 – 59	569	428	510
60 – 69	1303	833	1516
70 – 79	4161	3243	5305
>80	12626	13158	19634

Wśród ofiar Nagasaki, napromieniona grupa wskazuje na dłuższą przeżywalność, jeśli za podstawę weźmie się ludzi w wieku powyżej 55 lat. Tabela 12.7 pokazuje stwierdzoną roczną śmiertelność kobiet w Nagasaki (na 100 tysięcy) w latach 1970-1976. Badane kobiety zostały w czasie wybuchu napromienione niewielką dawką. Z tabeli wynika, że w grupie kobiet napromieniowanych, badanych po przekroczeniu

przez nich 50 lat, śmiertelność znacząco spadła. Podany przykład ilustruje tezę, iż promieniowanie w małych dawkach może mieć dla organizmu skutek dobroczynny. Efekt taki znany jest pod nazwą *hormezy radiacyjnej*.

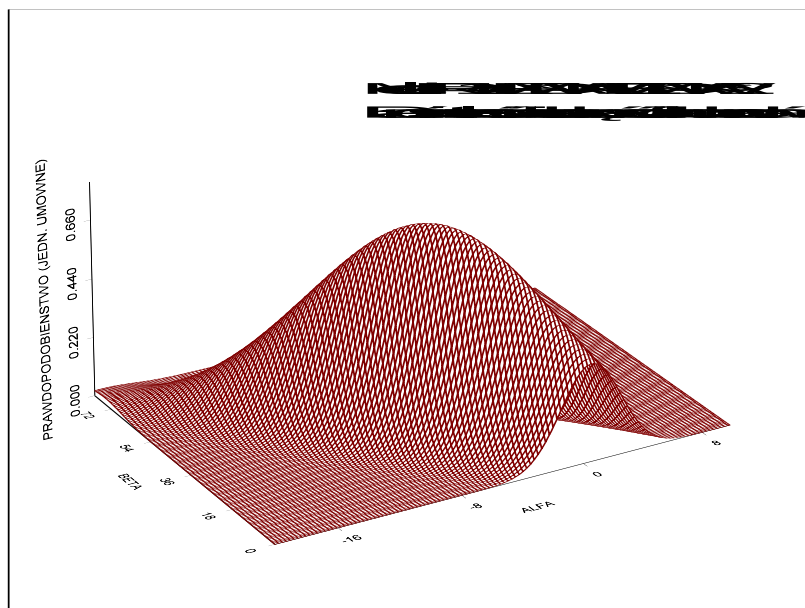


Rys. 12.8 Śmiertelność wskutek białaczek wśród ocalałych po bombardowaniach Hiroszimy i Nagasaki.

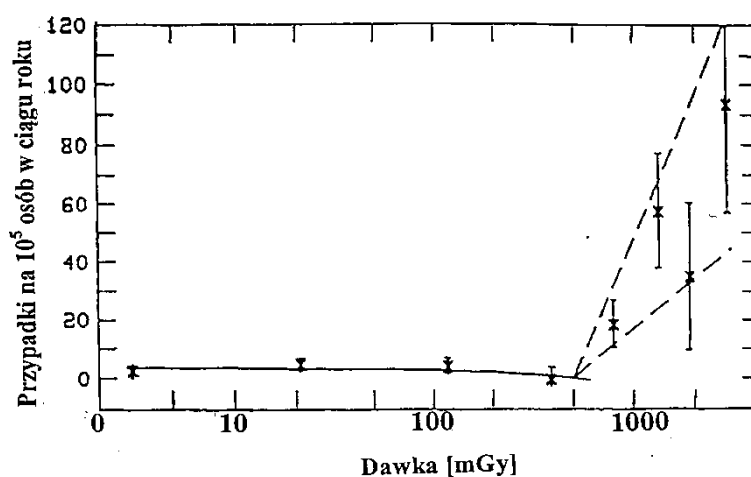
Do często podawanych przykładów dobroczynnych skutków promieniowania należy zależność śmiertelności ofiar Hiroszimy i Nagasaki od dawki dla przypadków zgonów na skutek białaczki, patrz rys. 12.8. Wykres przedstawia zależność względnego ryzyka (RR) od dawki i zawiera 5 punktów, z których pierwsze trzy leżą poniżej prostej względnego ryzyka $RR = 1$. Punkty te są wyznaczone z niepewnością, w ramach której można uznać je za nie odbiegające od $RR = 1$. Jakościowo biorąc, ogólny charakter zmian mógłby wskazywać na istnienie hormezy. Z matematycznego punktu widzenia jednakże, nie widać uzasadnienia dla opisu zależności względnego ryzyka krzywą drugiego stopnia! Niewątpliwie najbardziej wiarygodną zależnością (do wykazania metodami analizy bayesowskiej) jest zależność liniowa. Sam test χ^2 pokazuje, że przyjmując zależność liniową otrzymuje się nieznacznie różny od zera współczynnik nachylenia prostej, przy czym unormowany do liczby punktów i liczby parametrów $\chi_1^2 = 0,5$, a dla hipotezy, iż względne ryzyko nie zależy od dawki otrzymamy $\chi_0^2 = 0,4$. Obie te liczby, jako znacznie mniejsze od jedności, pokazują, że przedstawiane na rysunku dane nie pozwalają na wyprowadzanie wniosku o bardziej złożonej zależności ryzyka od wielkości dawki, zaś jedyną, statystycznie

uzasadnioną konkluzją jest ta, że w obszarze dawek do 300 mSv nie można stwierdzić, że promieniowanie może wywołać białaczkę. Postępując w myśl analizy bayesowskiej można pokazać, że model zerowego skutku dawki ($RR = 1$) jest równie prawdopodobny jak model, w którym współczynnik nachylenia prostej zawiera się w granicach $(0 \div 1)/Sv$. Nie wchodząc w szczegóły rachunku, na rys. 12.9 pokazujemy, że w ramach modelu z dwoma parametrami ("model liniowo-kwadratowy") stwierdzimy, że nasza wiedza o sensownej wielkości obu parametrów jest niemal żadna, na co wskazuje rozkład prawdopodobieństwa, że dany zestaw parametrów opisuje nasze dane. Dla przyjętego obszaru zmienności parametrów względna wiarygodność modelu liniowego jest kilkakrotnie niższa od modelu zerowego efektu napromieniowania.

Mimo opisanych wyżej niepewności, dane dotyczące śmiertelności z powodu białaczek i innych nowotworów u ofiar w Japonii wydają się jednoznacznie wskazywać na istnienie progu dawek, powyżej którego zaczynają się dodatkowe zgony. Szczególnie przekonujący jest rys. 12.10, podany przez Luckeya dla białaczek w Nagasaki. Z rysunku tego jasno wynika wniosek podany przez nas wyżej, że do dawki ok. 400 mSv nie można mówić o wpływie promieniowania na ryzyko zgonu na białaczkę, co nie zmienia naszej opinii, że na przedstawianie takiej zależności jako dowodu na hormezę nie pozwala waga zawartego w nim materiału statystycznego.



Rys. 12.9 Rozkład względnego prawdopodobieństwa słuszności modelu w funkcji współczynników występujących w tym modelu. Widać, że w dużym przedziale zmienności współczynników wiarygodność modelu prawie się nie zmienia, a to świadczy o niemożności przypisywania większego znaczenia tymże współczynnikom.



Rys. 12.10 Roczna umieralność na białaczki ofiar bombardowań Hiroszimy i nagasaki w funkcji dawki

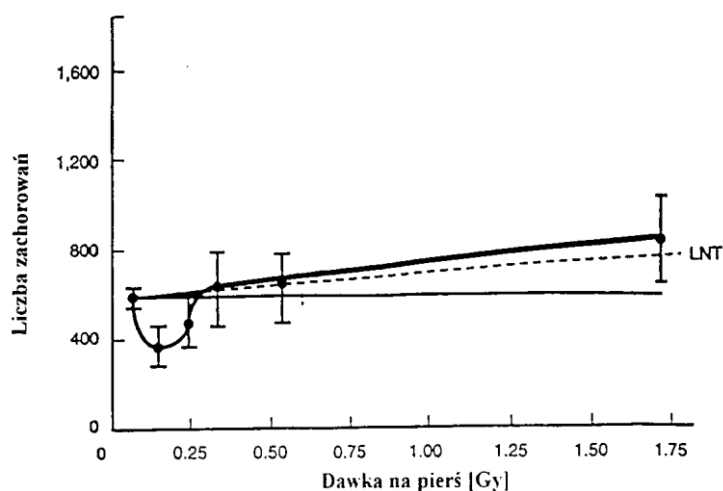
12.9.2. Narażenia związane z procedurami medycznymi

W porównaniu z pracownikami przemysłu jądrowego, lekarze i pacjenci związani z radiologią i medycyną nuklearną otrzymali znaczące dawki promieniowania. Praktykujący przed 1925 rokiem radiolodzy, włączając pracujących na frontach I Wojny Światowej, otrzymali bardzo wysokie dawki. Do osób tych należała Maria Skłodowska-Curie, która jeździła "samochodami radiologicznymi" i wyuczyła zawodu setki radiologów. Badania tej grupy zawodowej wykazały zwiększoną zapadalność na nowotwory i białaczki. Jednakże ci, którzy zaczęli pracę po roku 1921 podlegali zwykłej ochronie radiologicznej i ocenia się, że otrzymali oni w sumie dawki ok. 5000 mSv. W tej grupie nie stwierdzono ponadnormatywnych zachorowań na raka lub białaczki¹⁹. Przeprowadzone w 1994 r. badania personelu armii amerykańskiej pokazały, że u 6500 techników, którzy otrzymali dawkę 500 mSv podczas dwuletniej pracy podczas II Wojny Światowej, nie widać - po upływie 29 lat - wzrastającej liczby zachorowań w porównaniu z technikami medycznymi, farmaceutycznymi i laboratoryjnymi zatrudnionymi w armii. Podobnie, u 100 000 kobiet - techników radiologów zatrudnionych w armii od 1929 roku, nie stwierdzono podwyższonej zapadalności na raka piersi, bez względu na pracę w radioterapii, z radioizotopami, czy fluoroskopią. Nie stwierdzono też, wbrew początkowym doniesieniom, aby lekarze-radiolodzy żyli krócej niż inni lekarze.

Badania wpływu niskich i średnich dawek (do 3000 mGy), otrzymanych podczas normalnych ekspozycji na promieniowanie rentgenowskie, nie wskazują na występowanie opóźnionych efektów szkodliwych. Jednocześnie w przypadku wielokrotnych badań fluoroskopowych kobiet chorych na gruźlicę, rys. 12.11, dane dla dawek poniżej 300 mGy wskazują na istotne zmniejszenie zapadalności na raka piersi. Niestety i tutaj, interpretacja przedstawianych na rysunku danych wymaga dużej ostrożności. Nie ulega wątpliwości, że dwa punkty poniżej dawki 300 mGy wykazują mniejszą liczbę zgonów z powodu raka piersi. Na mocy tych samych argumentów, którymi posługiwaliśmy się przy analizie śmierci z powodu białaczek

¹⁹ W istocie, śmiertelność wśród brytyjskich radiologów po roku 1920 była – w stosunku do wszystkich mężczyzn w Anglii i Walii – o 24% niższa, a śmierć z powodu różnych rodzajów raków nawet o 37% [P.G.Doll, R.Smith, „Mortality from all causes among British Radiologists”, Br. J. Radiol. 54(1981)187-194]. Jak można ocenić z zebranej w tych badaniach statystyki, błąd względny obu podanych wielkości jest na poziomie 33%, a więc obie podane wyżej liczby są statystycznie znaczące.

u ofiar bombardowań w Japonii, pokazana na rysunku krzywa, dopasowana metodą najmniejszych kwadratów, ma nadzwyczaj małą wiarygodność statystyczną. To raczej porównanie śmiertelności związanych z oboma nowotworami może dać nam pewną wiarę, że należy się rzeczywiście liczyć z istnieniem efektów hormetycznych w obszarze małych dawek promieniowania.



Rys. 12. 11 Liczba śmiertelnych zachorowań na raka piersi w funkcji dawki. Linia ciągła-dopasowana zależność; linią przerywaną pokazano oczekiwania oparte o hipotezę liniową bezprogową (LNT).

12.10 O ocenie ryzyka związanego z promieniowaniem jonizującym

12.10.1 Ryzyko w obszarze małych dawek przyjmowane w ochronie radiologicznej

Jak wspominaliśmy, możliwie precyzyjne oszacowanie ryzyka związanego z niskimi dawkami napotyka na poważne trudności związane z brakiem wiarygodnych statystycznie danych. Stąd też przyjmowane w ochronie radiologicznej wielkości ryzyka są na ogół zawyżone w stosunku do wielkości najbardziej prawdopodobnych. W praktycznym postępowaniu ekstrapoluje się liniowo dane otrzymane dla silnych dawek i „poprawia się” nachylenie prostej, zmniejszając je o tzw. czynnik DDREF (od

ang. *Dose – Dose Rate Effectiveness Factor* – czynnik efektywny zależny od dawki i mocy dawki). To właśnie ten czynnik 2, o którym wspominaliśmy wcześniej. Nie rezygnuje się przy tym z podstawowego założenia LNT, iż nawet najmniejsza dawka promieniowania może być groźna, a skutek jest zawsze proporcjonalny do dawki. Jak wynika z dotychczas przedstawionego materiału, nawet trwając przy LNT, można byłoby zapewne zmniejszyć nachylenie prostej jeszcze parokrotnie, tak więc przewidywane (na podstawie zaleceń Międzynarodowej Komisji Ochrony Radiologicznej) zapadalność i śmiertelność ze względu na nowotwory są „bezpiecznie” zawyżone. Pomijając społeczne-ekonomiczne skutki tego zawyżenia, o których wspomnimy dalej, wedle zaleceń ICRP całkowite dodatkowe ryzyko śmiertelnego zachorowania na nowotwory przy jednorazowej dawce 1 Sv wynosi 5%. Ryzyko to rozkłada się bardzo nierównomiernie na przypadki nowotworów różnych narządów, czy tkanek, co ilustruje tabela 12.8.

Powróćmy na chwilę do norm ochrony radiologicznej zalecanych przez ICRP. Zgodnie z nimi ludność nie stykająca się zawodowo z promieniowaniem nie powinna być narażona na dawki większe niż 1 mSv/rok ponad tło naturalnego promieniowania. Typowa energia fotonów γ wynosi około 100 keV, tj. $1,6 \cdot 10^{-14}$ J. Zgodnie ze wspomnianym wyżej współczynnikiem ryzyka 5%/Sv, dawka wynosząca 1 mSv odpowiada ryzyku 50 zgonów na milion ludności otrzymującej taką dawkę. Niech prawdopodobieństwo niezbędnego tu uszkodzenia komórki będzie proporcjonalne do prawdopodobieństwa trafienia fotonu w komórkę. Takie właśnie założenie przyjmowane jest przy hipotezie LNT. U człowieka, który waży 75 kg prawdopodobieństwo zainicjowania śmiertelnego nowotworu przy dawce 1 mSv będzie więc wynosiło $50 \cdot 10^{-6} \cdot 1,6 \cdot 10^{-14} / 75 \approx 10^{-17}$. To niewyobrażalnie małe ryzyko jest przeszacowane i to nawet o 2-3 rzędy wielkości!

Tabela 12.8 Współczynniki ryzyka powstania śmiertelnego nowotworu w różnych tkankach w obszarze małych dawek promieniowania

Tkanka lub narząd	Współczynnik
Pęcherz	0,30
Szpik kostny	0,50
Powierzchnia kości	0,05
Gruzoły piersiowe	0,20
Jelito grube	0,85
Wątroba	0,15
Płuca	0,85
Przełyk	0,30
Jajniki	0,10
Skóra	0,02
Żołądek	1,10
Tarczycza	0,08
Inne	0,50
Razem	5,00

12.10.2 Modelowanie ryzyka

Z punktu widzenia modelowania ryzyka, ryzyko bezwzględne definiuje się poprzez położenie nacisku na podwyższenie ryzyka w stosunku do „normalnego” ryzyka $E = R_0(A, g)$, zależnego od wieku A (ang. *Age*) i płci g (ang. *Gender*)²⁰:

$$O = R(D, A, A_E, g) = R_0(A, g) + f(D)u(A_E, g), \quad (12.10)$$

gdzie D oznacza dawkę pochłoniętą, A_E – wiek osoby w chwili napromieniowania, $f(D)$ jest funkcją reakcji organizmu na dawkę, a u – funkcją nadmiarowego ryzyka. Tak więc ryzyko bezwzględne

$$AR = R(D, A, A_E, g) - R_0(A, g) = f(D) u(A_E, g) \quad (12.11)$$

Z kolei, ryzyko względne zdefiniowane jest przez inną funkcję ryzyka, $v(A_E, g)$:

²⁰ M.Edwards, „Models for Estimating Risk of Radiation Carcinogenesis”, w *Health Effects of Exposure to Low-Level Ionising Radiation*, wyd. W.R.Hendee, F.M.Edwards, IOPP, Bristol (1996) 215-235

$$R(D, A, A_E, g) = R_0(A, g) \{1 + f(D)v(A_E, g)\}, \quad (12.12)$$

a więc

$$ERR = f(D)v(A_E, g) \quad (12.13)$$

W praktyce wprowadza się do funkcji u i v jeszcze jeden parametr, a mianowicie czas, jaki upłynął od chwili ekspozycji do badania, a więc $T = A - A_E$. I tak np. zalecany przez BEIR V²¹ model dla względnego ryzyka zachorowania na białaczkę przy naświetleniu dawką D [Sv] głosi, że niezależnie od płci:

$$f(D) = 0.243D + 0.271D^2 \quad (12.14)$$

a ponadto funkcja ryzyka v , gdy naświetlenie nastąpiło w wieku poniżej 20 lat wynosi

$$\begin{aligned} &\text{zero} && \text{gdy } T \leq 2 \text{ lata} \\ &132,3 && \text{gdy } 2 < T \leq 15 \text{ lat} \\ &10,8 && \text{gdy } 15 < T \leq 25 \text{ lat} \\ &\text{zero} && \text{gdy } T > 25 \text{ lat} \end{aligned}$$

Gdy w chwili ekspozycji badany człowiek miał ponad 20 lat, współczynniki w drugim i trzecim rzędzie zmieniają się drastycznie, odpowiednio na 10,7 i 5,1. Jak się wydaje powyższy przykład pokazuje na istotne słabości modelu. Po pierwsze, rozseparowanie funkcji dawki $f(D)$ i funkcji ryzyka u lub v jest istotnym założeniem, a magiczny, ponad dziesięciokrotny skok współczynnika w funkcji v również nie budzi zaufania.

Jeszcze dziwniej sytuacja przedstawia się w przypadku modelu przyjmowanego dla raka piersi, w którym to modelu funkcja ryzyka dla kobiet naświetlonych w wieku poniżej 15 lat ma postać

²¹ National Academy of Sciences, National Research Council (1990) *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionising Radiation (BEIR V)*, Washington, DC: National Academy of Sciences

$$\exp\{1,358 - 0,104\ln(T/20) - 2,212\ln^2(T/20)\} \quad \text{dla } T \geq 10 \text{ lat} \quad (12.15)$$

a w przypadku kobiet naświetlonych w wieku powyżej 15 lat, w eksponencie pojawia się dodatkowa zależność od A_E . Jak widać, modele te zawierają *de facto* 5 do 6 współczynników, silnie skorelowanych, których znaczenie statystyczne musi z natury być niezbyt wielkie. A przecież ryzyko zależy także od mocy dawki, czynnika LET i innych, często nie łatwych do uchwycenia parametrów.

Aby oddać sprawiedliwość autorom raportu BEIR V i tych złożonych formuł należy powiedzieć, że sami oni zdają sobie sprawę z istotnych ograniczeń modelu, choć nie szukają ich być może w matematyce opisu, ale w źródłowym materiale. Zwraca się więc przede wszystkim uwagę na fakt, iż podstawowe dane zostały uzyskane na podstawie obserwacji skutków *jednorazowego* napromieniowania stosunkowo silną dawką. Z 76 000 przebadanych ofiar bombardowań Hiroshimy i Nagasaki, 34 000 stanowi grupa kontrolna, 19 000 osób otrzymało dawki w granicach 0,01 – 0,05 Gy, a około 3 000 osób otrzymało dawki powyżej 1 Gy. Pacjenci z gruźlicą i usztywniającym zapaleniem kręgosłupa (*ankylosing spondylitis*) otrzymali dawki dochodzące do 20 Gy!

Używanie danych dla osób naświetlonych tak wysokimi dawkami do przewidywania skutków dawek rzędu kilku czy kilkunastu miligrejów jest procedurą wielce wątpliwą. Dlatego też nawet BEIR V dopuszcza model nazywany liniowo-kwadratowym (inaczej mówiąc – krzywą drugiego stopnia), jednakże - choć otwarcie nie neguje - bardzo wystrzega się ujemnego współczynnika przy wyrazie liniowym. Taki ujemny czynnik oznaczałby bowiem efekt hormetyczny. Podobnie nie neguje się już faktu, iż obecny materiał doświadczalny nie wyklucza możliwości działania dawek dopiero powyżej pewnego progu. Przyjmowanie, iż dawka jest zawsze szkodliwa ma raczej charakter zachowawczy i prowadzi do przeszacowania wielkości ryzyka. Innym aspektem, który należy mieć na uwadze jest fakt, iż bardzo niewiele jest danych dotyczących działania małych dawek, którym pacjent lub osoba przypadkowa może być poddawana kilkakrotnie. Tutaj nawet nie próbuje się niczego modelować, bo po prostu brak właściwych danych na to nie pozwala. Dla małych dawek próbuje się wprowadzić „czynnik efektywności mocy dawki”, który ma informować o ile mniejsza jest skuteczność małych dawek (lub większych ale rozłożonych w czasie). Ten

czynnik oceniany jest na 2 do 10 i znów, gwoli bezpieczeństwa, przyjmuje się najczęściej czynnik 2. Niestety (choć na szczęście), małe są szanse na powiększenie materiału doświadczalnego w oparciu o naświetlania ludzi i jedyną szansę na polepszenie znajomości działania małych dawek na organizmy żywe stwarzają możliwości badań na zwierzętach, roślinach i materiałach biologicznych. Dotychczasowe badania, których apogeum przypadało na lata 20-te XX wieku, konsekwentnie wskazują na istnienie efektów hormetycznych.

Tabela 12.9 Dane dotyczące ryzyka zachorowań na nowotwory pod wpływem silnych dawek, głównie na podstawie badań ofiar bombardowań Hiroszimy i Nagasaki

Rodzaj nowotworu	Ryzyko względne (ERR Gy ⁻¹)	Ryzyko bezwzględne (10 ⁻⁴ PY Gy)	Komentarz
Białaczka (nie CLL)	4,37 (-0,6 ÷ 4,44)	2,73 (-0,7 ÷ 2,73)	Zależność od wieku, relacja liniowo-kwadratowa
Rak piersi (kobiety)	1,6 (-0,4 ÷ 6,4)	6,7 (-1,75 ÷ 18)	Zależność liniowa, zależność od wieku
Rak tarczycy	1,2 (0,34)	1,6 (0,13)	Zależność liniowa, zależność od wieku, niepewne ryzyko związane z jodem-131 i efektem <i>screeningu</i>
Rak płuca	0,95 (-0,2 ÷ 1,0)	4,4 (-0,9 ÷ 6,3)	Zależność od płci (F > M), silny wpływ palenia
Rak żołądka	0,32 (0 ÷ 0,54)	4,8 (0 ÷ 4,68)	Zależność od płci (F > M)
Rak jelita grubego	0,72 (0 ÷ 0,67)	1,8 (0 ÷ 3,04)	Nie dot. odbytu
Raki układu moczowego	1,0 (0,07 ÷ 0,76)	1,2 (0,12 ÷ 0,95)	Nie dot. nerek

Ze względu na statystykę danych, nie wszystkie z nich można uznać za w pełni przekonujące. W szczególności należy tu pamiętać, że o ile badania wszystkich rodzajów nowotworów wywołanych napromieniowaniem nie zawsze dają się opisać we wiarygodny ze statystycznego punktu widzenia sposób, rozbieżność tych badań na badania różnych rodzajów nowotworów (ok. 40) może prowadzić do jeszcze większych niepewności. W Tabeli 12.9 podane są wyniki badań epidemiologicznych, co do których nie ma zastrzeżeń, że ocena dawki mogła być błędna. Ryzyko podawane w tabeli otrzymane jest na podstawie badań ofiar ataków jądrowych w Japonii, a w nawiasach podany jest zakres liczb otrzymywanych w innych badaniach. W odniesieniu do małych dawek informacje są znacznie mniej pewne. Tabela 12.10 podaje swoisty ranking wartości zdobytych informacji

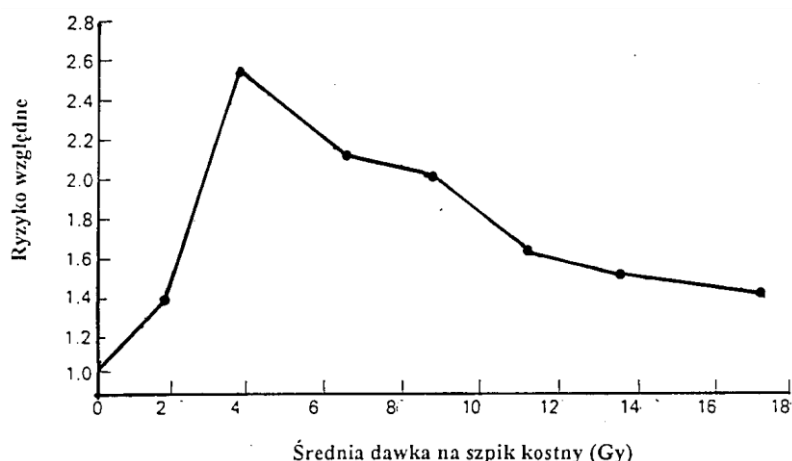
Wspomniane w Tabeli 12.9 niepewności związane mogą być z bardzo wieloma czynnikami komplikującymi i interpretację i możliwość uogólniania danych. Sprawą podstawową, wokół której toczy się spór jest, czy możemy uważać, że promieniowanie jonizujące, które powoduje śmierć komórek przy wysokich dawkach, może wzmacniać siły obronne organizmu przy dawkach niskich (efekt hormezy radiacyjnej)? Relacja dawka – efekt jest w ogóle relacją złożoną. Np. kobiety poddawane naświetlaniom w celu zniszczenia nowotworu szyjki macicy otrzymują stosunkowo duże dawki. Jak się okazuje, ryzyko zainicjowania białaczki w wyniku naświetlania rośnie (ok. dwukrotnie) do dawki ok. 4 Gy, po czym systematycznie spada aż do typowego poziomu 1.4 przy dawkach powyżej ok. 14 Gy, patrz rys. 12.12! Interpretacja tego faktu polega na przyjęciu założenia, iż przy bardzo wysokich dawkach mamy do czynienia ze śmiertelnym niszczeniem komórek lub uniemożliwieniem ich podziału. Podobny efekt obserwowano też i u ofiar bombardowań, czy pacjentów, którym podano wysokie dawki jodu-131.

Odejście od hipotezy liniowej bezprogowej na rzecz opcji hormezy będzie miało doniosłe skutki dla całej „filozofii” ochrony radiologicznej. Może też być istotną dla terapii małymi dawkami. Hipoteza ta znakomicie „wpasowuje” się w nasze rozumienie ewolucjonizmu i logikę naturalnego naprawiania uszkodzeń powstałych w organizmie przez siły obronne tego organizmu. Jest bowiem rzeczą oczywistą, że jeśli organizm umie reperować uszkodzenia (a umie i to dobrze jeśli weźmie się pod uwagę miliony mutacji (uszkodzeń) komórek wywołanych czynnikami termicznymi

i rodnikami tlenowymi), istnieje naturalna efektywność reperowania tych uszkodzeń. Efektywność ta musi dotyczyć zarówno liczby sąsiadujących ze sobą uszkodzonych komórek, jak i czasu danego komórkom na reperację. Tak więc przy dużych mocach dawki organizm może nie nadążyć z reperowaniem uszkodzeń. Podobnie, uszkodzenia wywołane silnie jonizującym promieniowaniem alfa będą trudniejsze do zreperowania niż uszkodzenia pochodzące od naświetlania promieniowaniem gamma, w wypadku którego średnia gęstość wytwarzanych uszkodzeń jest niższa, a więc uszkodzone promieniowaniem gamma komórki znajdują się średnio dalej od siebie niż komórki uszkodzone promieniowaniem alfa.

Tabela 12.10 Wartość informacji dotyczących tworzenia się nowotworów pod wpływem naświetlania małymi dawkami

Informacja	Rodzaje nowotworów
Bardzo	Białaczka, raki piersi u kobiet, tarczycy, płuc
Przekonująca	Raki żołądka, jajników, jelita grubego, mózgu
Słaba, niespójna	Rak wątroby, szpiczak mnogi, rak gruczołów chłonnych, białaczka różna od choroby Hodgkina
Nie przekonująca	CLL, raki trzustki, piersi u mężczyzn, jelita cienkiego, choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), raki gardła, krtani i prostaty, niektóre nowotwory u dzieci



Rys. 12.12 Ryzyko względne zainicjowania białaczki u kobiet z nowotworem szyjki macicy, poddanych radioterapii

Obserwowane efekty zależą od mocy dawki, płci naświetlonego osobnika (kobiety są bardziej wrażliwe, prawdopodobnie dzięki odmiennej niż u mężczyzn gospodarce hormonalnej), jego wieku (np. silnie podwyższona wrażliwość osób naświetlonych w młodości na zainicjowanie raka sutka, przy prawie braku wrażliwości w wieku ponad 40 lat), takich czynników obciążających, jak palenie papierosów, warunki środowiskowe, tryb życia itp. Zależność od wieku może wiązać się z liczbą istniejących w organizmie uszkodzeń zanim pojawił się jeszcze kontakt z promieniowaniem. Jak wiadomo, osoby chore na nowotwory są bardziej podatne na promieniowanie, co może się tłumaczyć właśnie istnieniem w nich dużej liczby podprogowych uszkodzeń lub osłabieniem funkcji obronnych. Napromieniowanie pozwala przekroczyć niezbędny próg w liczbie uszkodzeń. Do niejasnych zjawisk należy fakt, iż – w przeciwieństwie do płodności - rak męskich organów, takich jak prostata czy jądra, okazuje się słabo skorelowany z działaniem promieniowania jonizującego (pomimo, że jak się wydaje, każdy mężczyzna żyjący odpowiednio długo umarłby z dużym prawdopodobieństwem na raka prostaty nawet gdyby w ogóle nie miał kontaktu z promieniowaniem jonizującym). W przeciwieństwie do raka prostaty, który jest dość powszechny, a jednocześnie wykazuje małą radioczułość, rak tarczycy, pojawiający się dość rzadko, jest stosunkowo łatwo inicjowany przez promieniowanie. Jednocześnie stosunkowo rzadki rak kości ma także stosunkowo niewielką radioczułość. Jak widać, mamy do czynienia z całą gamą możliwości, niezbyt łatwych do wyjaśnienia. A przecież należy także pamiętać, że zainicjowanie nowotworu nie oznacza jeszcze śmierci pacjenta, natomiast próba określenia

warunków tworzenia się nowotworu prowadzącego do zgonu byłaby równoznaczna z rozwiązywaniem źle postawionego problemu, jako że terapia nowotworów stanowi dynamicznie rozwijającą się dziedzinę medycyny i zapobiega wielu zgonom.

Z materiału przytoczonego wyżej można byłoby - błędnie - wnosić, że nasza wiedza o rakotwórczym działaniu promieniowania jonizującego jest wyjątkowo uboga. Tak w istocie nie jest. Pomimo wszystkich zastrzeżeń dane otrzymane z badań ofiar ataków jądrowych potwierdzają się w wielu innych badaniach. Prognozowanie w przypadku innych czynników rakotwórczych, jak azbest, związki aromatyczne (benzen) czy PCV, wcale nie jest wiele łatwiejsze. Wbrew powszechnemu mniemaniu, promieniowanie jonizujące nie jest czynnikiem silnie rakotwórczym. Nawet w oparciu o obecne standardy ochrony radiologicznej, bazujące na hipotezie liniowej bezprogowej, przy typowej ekspozycji ok. 70 mSv dopuszczalnej w ciągu czasu życia przez normy ochrony radiologicznej, liczba oczekiwanych nowotworów wynosi 3,5 na każde 1000 osób. Jednocześnie wiemy, że w takiej populacji 200 do 300 osób zachoruje na raka z innych niż promieniowanie jonizujące przyczyn. Wyjątkowo niskie progi dopuszczalnych dawek nie wynikają zatem z istotnie podwyższonego ryzyka, ale z przesłanek socjologiczno-psychologicznych.

12.10.3 Ryzyko a koszty ochrony

Jest rzeczą oczywistą, że ochrona obywateli przed śmiertelnymi (i nie tylko) zagrożeniami jest powinnością każdego rządu. Niemniej jednak koszt ochrony musi stać w jakiejś sensownej proporcji do uzyskiwanych efektów. Łatwo wykazać, że w miarę powiększania bezpieczeństwa, niezbędne nakłady rosną. Działa tu w istocie prawo zmniejszającego się zysku. Okazuje się np., że jeśli koszt wyeliminowania 90% zanieczyszczeń ocenić na 1, koszt wyeliminowania kolejnych 9% jest 100-krotnie wyższy, a koszt wyeliminowania dalszych 0,9% może być kolejne 100 razy większy. Zysk w postaci uratowania hipotetycznego życia przy tym ostatnim stadium oczyszczania zależy od przyjęcia lub odrzucenia hipotezy liniowej (rozumowanie typu „skoro każde, najdrobniejsze zanieczyszczenie może zaowocować skutkiem śmiertelnym, a życie ludzkie jest przecież bezcenne, więc ...”). Nawet jeśli przyjmiemy tę hipotezę, realny zysk w tym ostatnim przypadku staje się już wątpliwy,

gdyż podnoszenie kosztów oczyszczania wody musi zaowocować spadkiem jej zużycia, a więc i higieny. W rezultacie można osiągnąć efekt odwrotny do zamierzonego.

W USA koszt uratowanego 1 roku życia w wyniku działań zapobiegawczych lub rzucenia używek (papierosy, alkohol) wynosił w latach 1980. ok. 1 000 - 4 000 USD. Uratowanie związane z leczeniem chorób krążenia - 20 000 USD, a nowotworów – 50 000 USD. Działania prewencyjne dla uratowania 1 roku życia traconego wskutek wypadków drogowych kosztowały około 40 000 do 80 000 USD, natomiast eliminowanie czynników toksycznych ze środowiska dla ratowania 1 roku życia wymagało już kosztów 150 000 do 1 miliarda (!) dolarów. Pokazuje to dowodnie, jak wielkie pieniądze mogą iść na bardzo niewielki zysk zdrowotny. Pokazuje to też o ile mniejsze są nakłady potrzebne na profilaktykę i leczenie przy identycznym zysku. A wraz z poprzednio rozpatrzoną informacją pokazuje, jak łatwo dojść do absurdalnie wysokich kosztów. Wyjątkowo niekorzystną rolę grają tu czynniki społeczno - psychologiczno - polityczne, które prowadzą do zakłętego kręgu i spirali podwyższanych kosztów na ochronę przed przesadnie wyobrażonym niebezpieczeństwem rys. 12.13. Nie bez znaczenia są wtedy problemy wykorzystania strachu społeczeństw i polityków dla pozyskania znacznych funduszy na badania – niestety czasem „pseudonaukowe”.

Jeśli myślimy o ochronie radiologicznej w myśl zaleceń ICRP, przyjęty współczynnik ryzyka 5%/Sv oznacza, że dawka graniczna wynosząca 1 mSv/rok oznacza ograniczenie równoważne:

- wypaleniu 3 paczek papierosów
- jeździe na rowerze na dystansie 600 km
- prowadzeniu samochodu na dystansie 3 250 km
- przekraczaniu szosy o dużym natężeniu ruchu 2 razy dziennie przez rok
- wypijaniu kieliszka wina dziennie przez rok
- badaniu rentgenowskiemu nerek.

Oszacowany natomiast koszt tej ochrony w USA wynosi około 2,5 miliarda dolarów na jedno hipotetycznie uratowane życie. Wydaje się, że nie trzeba nikogo

przekonywać, że wysokość tej sumy stoi w rażącej dysproporcji do realnego zagrożenia, nie wspominając o tym, że sumę tę można i należy wydatkować w znacznie pożyteczniejszy dla rodzaju ludzkiego sposób.

Na kanwie rys. 12.13 można też zrobić następującą uwagę. Pomiar promieniowania jonizującego jest względnie łatwy. Dysponujemy świetnym sprzętem, a wynik możemy odczytać w postaci numerycznej, analogowej, albo też słyszeć w postaci odpowiednich trzasków w głośniku. Inaczej mówiąc, wystarczy wziąć stosunkowo prosty miernik i ... już wiemy, że jest promieniowanie jonizujące. Tymczasem pestycydy w wodzie pitnej, azbest w kurzu domowym, czy barwniki benzenowe w tkaninie dywanu - te wszystkie zagrożenia nie tak łatwo poddają się pomiarom przez zwykłych śmiertelników. Jest ironią, że ten elementarny fakt, miast wzbudzenia zaufania do możliwości kontroli poziomu promieniowania, wyzwała efekt strachu przed nim, zaś brak możliwości stwierdzenia istnienia innych zagrożeń - poczucie, że ich nie ma lub nie są istotne.

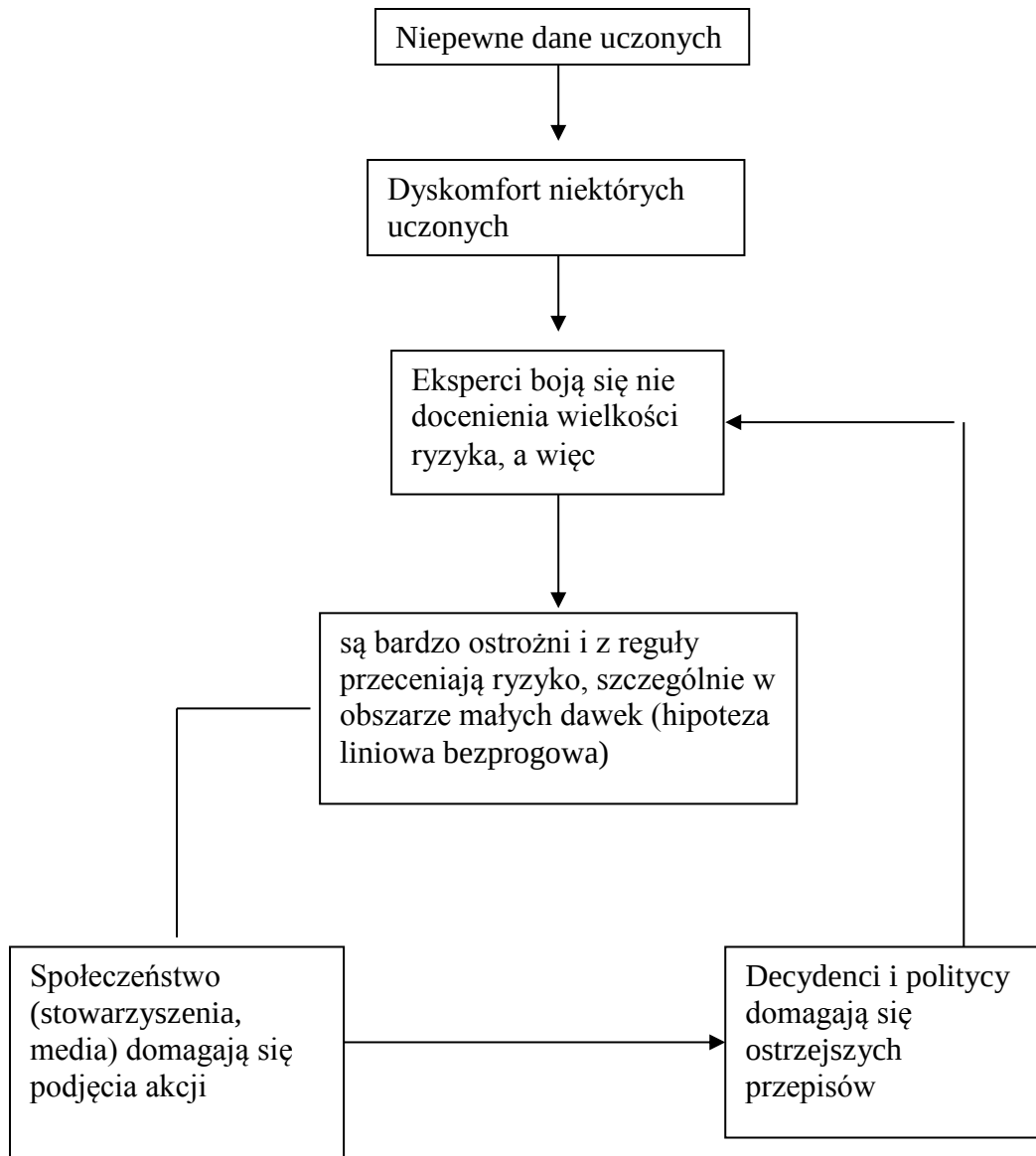
12.10.4 Małe dawki – duży problem

W oparciu o zgromadzone dotąd dane bardzo trudno przedstawić jednoznaczne wnioski dotyczące działania niskich dawek promieniowania na ludzi. Chcielibyśmy tu w pierwszej chwili ostrożnie potraktować wyniki badań na zwierzętach, gdyż wyniki te nie zawsze, choć często, stosują się do ludzi. Natomiast w żadnej mierze nie lekceważymy faktu, iż te badania, jak i badania na roślinach, czy prowadzone w zakresie biologii molekularnej są wyjątkowo spójne jeśli chodzi o wniosek, że promieniowanie jonizujące jest w swym działaniu czynnikiem podobnym do innych toksyn, które w małych dawkach mogą wywołać dobroczynne skutki. Ten punkt widzenia nie jest bynajmniej podzielany przez wszystkich, a hipoteza liniowa bezprogowa stanowiąca podstawę norm ochrony radiologicznej, zalecanych przez Międzynarodową Komisję Ochrony Radiologicznej do dziś ma swoich zagorzałych zwolenników. Podobnie, jak spór na temat warunków, które muszą być spełnione, aby wynik badań był uznany za właściwy, i ten spór ma podłoże fundamentalistyczne lub doktrynalne, jeśli pominąć różne, bardzo przyziemne motywy. Dziś trudno podważać istnienie hormezy na gruncie toksylogicznym, w który wpisuje się także hormeza radiacyjna, a jak wynika z przedstawionego wcześniej materiału, trudno nie

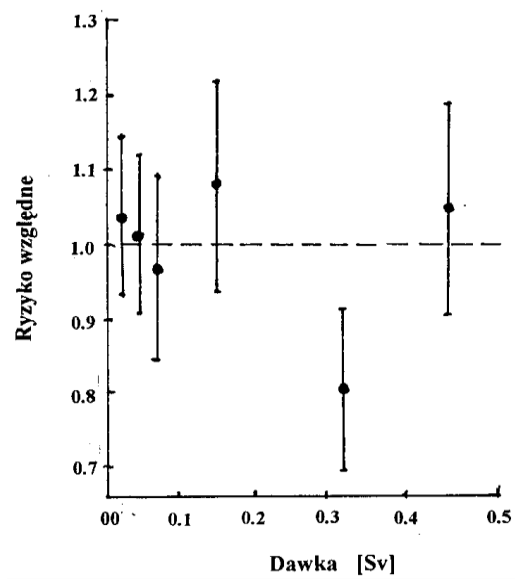
zgodzić się ze stwierdzeniem Tubiany²²: *Kilka badań umożliwiło określenie zależności dawka-efekt dla dawek powyżej 1 Gy, ale w żadnym z nich nie uzyskano jednoznacznych wyników w zakresie poniżej 0,5 Gy.* W przypadku dawki poniżej 0,5 Gy zgony wywołane chorobami różnymi od nowotworów także nie zależą od wielkości dawki, patrz rys. 12.14. W istocie rzeczy, gdy chodzi o ludzi, z reguły obracamy się w kręgu wyników o małej dokładności statystycznej. Tych danych jest już jednak zbyt wiele, a zgromadzony materiał jest zbyt różnorodny, aby szukając najbardziej wiarygodnej hipotezy w oparciu o całość tego materiału dało się utrzymać LNT. Przy najostrożniejszym nawet podejściu do tego zagadnienia, kiedy to abstrahuje się od efektów hormetycznych, można stwierdzić, że w obszarze małych dawek nie ma danych wskazujących na istnienie realnego zagrożenia, tj. takiego, które mogłoby być porównywane z innymi, wymagającymi podejmowania odpowiednich akcji zapobiegawczych.

Porównując w części 12.10.3 zagrożenia związane z małymi dawkami promieniowania z analogicznymi zagrożeniami niezwiązanymi z promieniowaniem można było stwierdzić, że te ostatnie na pewno nie są uznawane przez ludzi za niedopuszczalne i gdybyśmy spróbowali podać je jako bezwzględnie obowiązujące, nieprzekraczalne normy, narazilibyśmy się na śmieszność. Należy więc także od nowa przemyśleć i zmienić normy stosowane w ochronie radiologicznej. Niewątpliwie biologiczna rola promieniowania jonizującego zasługuje na wnikliwą uwagę, a dobroczynne skutki promieniowania - przebadania w najrzetelniejszy sposób. Badania te należy przeprowadzić w interesie nauk biologicznych i medycznych, a nie z punktu widzenia interesów obecnej ochrony radiologicznej i źródeł jej finansowania.

²² M.Tubiana, "Radiation risks in perspective: radiation-induced cancer among cancer risks", Radiat. Environ. Biophys. 39 (2000) 3-16 C.



Rys. 12.13 „Zaklęty krąg” ochrony przed ryzykiem



Rys. 12.14 Względne ryzyko zgonów nie nowotworowych w funkcji dawki .