

A CITOGENETIKAI DOZIMETRIA SZEREPE A SUGÁRVÉDELEMBEN

Farkas Gyöngyi^{*1}, Kocsis S. Zsuzsa¹, Székely Gábor¹, Mihály Dalma¹, Pesznyák Csilla^{1, 2}, Major Tibor¹, Polgár Csaba^{1,3}, Jurányi Zsolt¹

¹Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u.7-9.

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

³Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.

*farkas.gyongyi@oncol.hu

A kézirat beérkezett: 2018.05.04..

Közlésre elfogadva: 2018.06.17.

Cytogenetic dosimetry in case of radiological emergency. In radiation accidents it is very important to determine the dose exposition to the individuals. Biological dosimetry has an important role in the investigations and it can provide useful information on cytogenetic effect of different therapeutical modalities as well. In our work peripheral blood lymphocytes were irradiated in vitro with a Varian TrueBeam linear accelerator and chromosomal aberrations were analysed. Dose response relationships for the number of dicentrics induced with a photon source were fitted by the linear-quadratic model. CABAS software (Chromosomal Aberration Calculation Software) was used to calculate the curves. In the case of any accidental exposition the most appropriate dose curve should be considered.

Keywords- biological dosimetry, dicentric and ring chromosomes, linear-quadratic model

Sugárbalet esetén nagyon fontos meghatározni a balesetet szenvedett személy expozíciós dózisát. A biológiai dozimetriának fontos szerepe van a vizsgálatokban és hasznos információt nyújt az eltérő terápiás kezelések citogenetikai hatásának összehasonlításához is. Munkánkban perifériás vér limfocitákat sugaraztunk be in vitro Varian TrueBeam lineáris gyorsítóval és a kromoszóma aberrációkat analizáltuk. A fonsugárzás hatására képződött dicentrikus kromoszómák számának dózis-hatás összefüggését vizsgáltuk a lineáris-kvadrátikus modell alkalmazásával. CABAS szoftvert (Chromosomal Aberration Calculation Software) alkalmaztunk a görbék elkészítéséhez. Baleseti expozíció esetén az adott körülménynek legmegfelelőbb görbét kell alkalmaznunk.

Kulcsszavak – biológiai dozimetria, dicentrikus és ring kromoszómák, lineáris-kvadrátikus modell

BEVEZETÉS

A biológiai dozimetria a sugárzás okozta károsodásokat mutatja ki az emberi szervezetben és segítségével a sugárterápia okozta korai vagy késői mellékhatások is becsülhetők. A biodozimetrián belül a citogenetikai módszereknek fontos szerepük van a fizikai dózismérés eredményének megerősítésében. Gyakran a citogenetikai analízis az egyetlen mérési módszer az abszorbeált (elnyelt) dózis becslésére, ha fizikai dózismérő nem áll rendelkezésre. A humán perifériás vér limfociták kromoszóma aberrációs tesztjét baleseti expozíció kimutatására először 1962-ben használták [1]. Azóta számos baleset esetén alkalmazták dózisbecslésre pl. a csernobili (Ukrajna), a goiâni (Brazília) és a tokaimurai (Japán) katasztrófáknál, de foglalkozási túlexpozíciók gyanúja esetén is. A becsült dózis jól korrelált

az akut sugárzási szindróma súlyosságával. A sugárbaesetek megerősítették a citogenetikai dozimetria létjogosultságát a sugárexpozíció korai kimutatásában, ennek hatására több ország létesített biológiai dozimetriai laboratóriumot. A Nemzetközi Atomenergiái Ügynökség ajánlásával a módszert standardizálták és rutinszerűen használják [2, 3]. A citogenetikai károsodások mérése alkalmas a sugárterápia mellékhatásainak becslésére is.

A citogenetikai biodozimetriában alkalmazott különböző módszerek a limfociták DNS-ét ért hatások kimutatásán alapulnak, pl. korai kromoszóma kondenzáció (premature chromosome condensation (PCC) assay), dicentrikus és ring kromoszóma teszt, transzlokációs teszt, mikronukleusz teszt, Comet-assay. Vizsgálatunkban a legismertebb és leggyakrabban használt módszerrel, a dicentrikus és ring kromoszómák kimutatásával foglalkoztunk. A limfociták a véráramban keringve és a nyirokutakba bejutva a szervezet valamennyi szervével kapcsolatba kerülnek, így általuk a behatolási kaputól függetlenül bárhol észlelhető a sugárexpozíció, a limfociták ezáltal egésztest expozíciót reprezentálnak. A vér cirkuláló limfocitáinak két fő típusa van, a T és a B limfociták. A T limfociták mitogénnel pl. phytohemagglutininrel osztódásra készíthetők. A limfociták indukálását követő első osztódási ciklus metafázisában leállítva az osztódást jól láthatók az ionizáló sugárzás hatására kialakult DNS elváltozások kromoszóma aberrációk formájában. Savage [4] írta le és osztályozta az indukált kromoszómális elváltozások közti kapcsolatokat. A dicentrikus és ring alakú kromoszómák specifikusak az ionizáló sugárzásra és mennyiségük arányos a sugárzás dózisával. Kis LET értékű sugárzás esetén a dózishatás görbe lineáris-kvadratikussá; nagy LET értékű sugárzás esetén a kapcsolat lineáris. Az exponált személy vér limfociták dicentrikus kromoszóma számából lehet következtetni az abszorbeált dózissra, ha a kapott értéket megfelelő kalibrációs görbéhez viszonyítjuk. A dicentrikus assay-t a biodozimetria "gold standard" módszerének tartják az alacsony háttér szintje (1 dicentrikus kromoszóma 1000 sejten), a nagy érzékenysége (küszöb dózis 0,05 Gy), a nem jelentős egyedi különbségek miatt, valamint hogy parciális besugárzás becslésére is alkalmas.

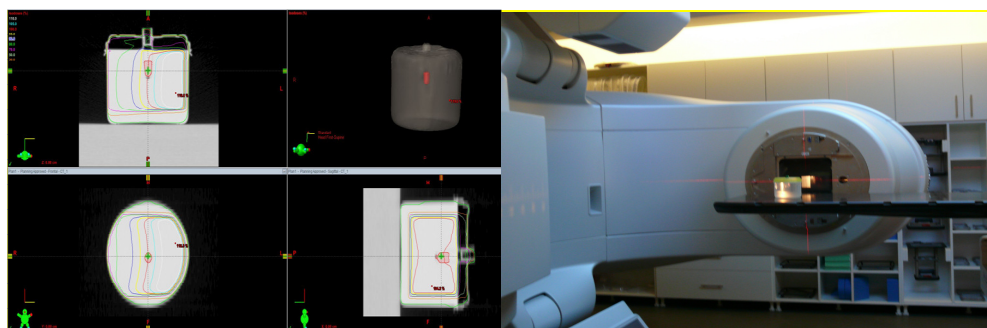
Hazánkban a hagyományos Cobalt-60 (1,25 MeV) besugárzó készülékeket ma már felváltották a sokkal korszerűbb lineáris gyorsítók (6-18 MV). A különböző laboratóriumok kalibrációs görbéi között eltérések lehetnek, ezért javasolják, hogy minden laboratórium saját kalibrációs görbével rendelkezzen [5, 2, 6]. Jelen munkában in vitro kalibrációs görbét vettünk fel dicentrikus kromoszóma assay segítségével 6 MV lineáris gyorsítón. A kapott adatokból CABAS program segítségével lineáris-kvadratikussá görbét illesztettünk és számoltuk a görbe lineáris és kvadratikussá koefficienseit. A program alkalmas arra, hogy lineáris gyorsítón történő baleset esetén, az exponált személy kromoszóma aberrációjából megbecsüljük a kapott dózist, az azonos készüléken, korábban felvett in vitro dózis-hatás görbék ismeretében. Eredményeinket összehasonlítottuk az irodalmi adatokkal.

ANYAG ÉS MÓDSZER

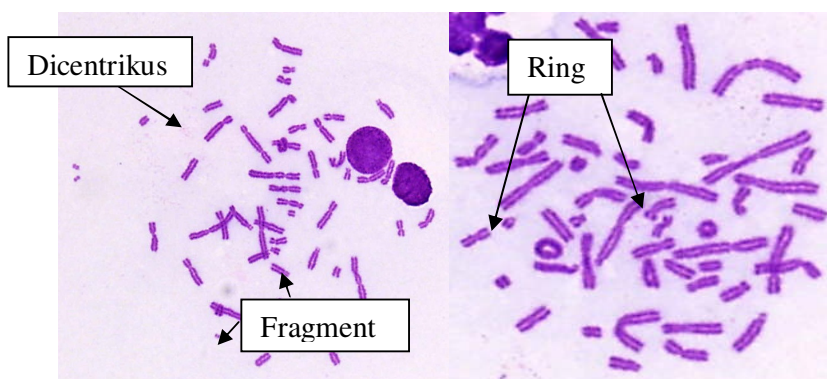
Limfocita tenyésztés és metafázisos kenetkészítés: három egészséges, nem dohányzó önkéntes személytől (két nő, egy férfi, életkor: $43,6 \pm 3,4$ év) Li-heparinnal alvadésgátolt perifériás vénás vért vettünk és azt besugaraztunk lineáris gyorsítón. A vért 2 ml-ként kriocsőbe mértük ki. A homogén dóziseloszlás érdekében a kriocsövet vízzel telt műanyag fantomba helyezve végeztük a besugarazást. A besugárzás-tervezés után (Varian Eclipse program, 1. ábra) - a sugármező izocentrumában szobahőmérsékleten történt, 8x8 cm-es mezőmérettel, 600 MU/min 6 MV FFF (Flattening filter free) fotonsugárzással, 0,5-től 8 Gy tartományban Varian TrueBeam besugárzókészülékkel. A kromoszómaanalízis első osztódásban lévő perifériás vér limfocita kultúrákból származó sejteken történt: 0,8 mL vért adtunk 9 ml RPMI-1640 (Gibco) tápvelőhöz, amit kiegészítettünk 15% borjúsavóval és penicillin/streptomycinnel (0,5 ml/L). A limfocitákat phytohaemagglutinin M kezeléssel

készítettük osztódásra (0,2 mL, Gibco). Az inkubálás 50–52 óráig 37 °C-on történt. Az osztódási ciklus befejeződése előtt 2 órával colcemiddel (0,2 ml/L Gibco) blokkoltuk a sejteket. Az inkubáció után centrifugáltuk és 0,075 M KCl-el 15 percig 37 °C-on hypotonizáltuk, majd hideg metanol-ecetsav keverékével 4-5-ször fixáltuk a lymphocytaikat. A metafázisos sejtosztódásokat tárgylemezre cseppentettük és 3% Giemsa oldattal festettük meg. A limfocitatenyészetekből a kromoszómák preparálása az IPCS ajánlások alapján történt [7-8]. Személyenként és dózispontonként minimum 200 metafázist értékeltünk, 1500-szoros fénymikroszkópos nagyítás mellett. A szerkezeti aberrációk közül a következő aberráció típusokat különítettük el: kromatid -(deléció, exchange), kromoszóma típusú aberrációk (dicentrikus és ring kromoszómák (2. ábra) és a hozzájuk tartozó fragment, kromoszómatörés, ill. transzlokáció), valamint összes aberráció.

A mért értékekre lineáris-kvadratikus modellfüggvényt illesztettünk. CABAS 2.0 programot használtunk a dózisgörbék felvételéhez és meghatároztuk az α és β értéket [9].



1. ábra. A besugárzás terve és beállítás a besugarázáshoz



2. ábra. Dicentrikus és ring kromoszómaaberrációk

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A dózis növelésével mindegyik típusú aberráció értéke nőtt, a kromatid törések száma a dózissal lineárisan és csak kis mértékben, míg a kromoszóma típusú aberrációk száma: a dicentrikus és ring kromoszómák, kromoszóma fragmentek, transzlokációk valamint az összes aberrációk száma négyzetesen növekedett. Kísérletünkben a kis dózisonál (≤ 1 Gy) az acentrikus kromoszóma fragmentek (nem tévesztendő össze a dicentrikus kromoszóma mellett keletkező fragmenttel) és a kromatid törések, míg >2 Gy-nél a fragmentek mellett a dicentrikus kromoszómák domináltak (1. táblázat). A transzlokációk száma körülbelül egy

nagyságrenddel alacsonyabb volt, mint a dicentrikusok és ringek száma. Bár a kromoszóma törések száma is négyzetes növekedést mutat a besugárzás hatására, – ellentétben a dicentrikus és ring kromoszómákkal – nem csak sugárzás, hanem vegyi expozíció hatására is képződnek kromoszómatörések, ezért nem tekintjük sugárzás specifikus biomarkernek.

1. táblázat: Perifériás vér limfociták kromoszómaaberrációi lineáris gyorsítón történő fotonbesugárzást követően (Varian TrueBeam 600 MU/min, 6 MV FFF módban 8x8 cm mezőméret, 3 kísérlet átlaga)

Dózis Gy	Kromoszómaaberrációk $\pm$ SE /100 sejt				
	Kromatid törés	Kromoszóma fragment	Dicentrikus és ring kromoszómák	Transzlokáció	Összes aberráció
0	1,50 $\pm$ 0,70	0,66 $\pm$ 0,66	1,00 $\pm$ 0,57	0	3,16 $\pm$ 1,69
0,5	2,00 $\pm$ 0,44	2,00 $\pm$ 0,95	1,60 $\pm$ 0,60	0	5,80 $\pm$ 1,77
1	2,33 $\pm$ 1,33	4,66 $\pm$ 0,88	6,00 $\pm$ 2,00	0,66 $\pm$ 0,33	13,66 $\pm$ 3,28
2	4,20 $\pm$ 1,16	13,40 $\pm$ 2,48	14,00 $\pm$ 3,86	1,80 $\pm$ 0,91	33,40 $\pm$ 5,87
3	6,66 $\pm$ 4,25	19,33 $\pm$ 4,97	31,00 $\pm$ 4,36	3,33 $\pm$ 0,66	63,33 $\pm$ 5,36
6	5,25 $\pm$ 1,75	70,50 $\pm$ 8,88	152,25 $\pm$ 12,01	11,5 $\pm$ 4,13	247,00 $\pm$ 16,41
8	4,00 $\pm$ 1,73	163,66 $\pm$ 34,50	272,75 $\pm$ 6,21	19,00 $\pm$ 6,15	469,00 $\pm$ 27,53

A limfocitákban lévő dicentrikus kromoszómák eloszlását a 2. táblázat mutatja. Ahhoz hogy egyszerű variancia analízist alkalmazhassunk, a mért pontok populációjának normál eloszlásúnak kell lennie. A szórást Papworth U tesztjével számolva az U értékének -1,96 és +1,96 között kell elhelyezkedni.

2. táblázat: Perifériás vér limfociták dicentrikus és ring kromoszóma-aberrációinak megoszlása lineáris gyorsítón történő fotonbesugárzást követően (Varian TrueBeam 600 MU/min, 6 MV FFF módban 8x8 cm mezőméret), σ : variancia, y : átlag, 1 kísérlet)

Dózis Gy	Vizsg. sejtszám	Dic +R átl/ sejt	Dic+ R össz.	Dicentrikus és ring kromoszómák megoszlása								σ2/y	U érték	
				0	1	2	3	4	5	6	7			8
0	100	0,01	1	99	1	0	0	0	0	0	0	0	-0,91	-0,1
0,5	200	0,02	4	196	4	0	0	0	0	0	0	0	-0,64	-0,28
1	200	0,08	15	186	13	1	0	0	0	0	0	0	0,02	1,38
2	200	0,18	36	168	28	4	0	0	0	0	0	0	1,03	0,60
3	200	0,35	69	141	50	8	1	0	0	0	0	0	2,03	-0,38
6	200	1,63	326	47	58	44	30	16	4	1	0	0	3,40	-0,78
8	200	2,67	534	30	21	44	37	31	18	10	1	1	4,32	0,40

A táblázatból látható, hogy ennek a feltételnek megfeleltek a kapott értékek, így alkalmazhattuk az összehasonlító statisztikát. A CABAS programot használtuk a dóziszgörbék felvételéhez (3. ábra). Ez a program az internetről letölthető ingyenes program, a Nemzetközi Atomenergiai Ügynökség ajánlásával. Az így kapott görbe esetén meghatároztuk az α és β értékeket. 600 MU/min 6 MV esetén: $\alpha=0,004 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta=0,044 \text{ Gy}^{-2}$.

A lineáris-kvadratikuss modell egyenlete:

$$Y=c + \alpha \times D + \beta \times D^2$$

ahol Y = a dicentrikus és ring kromoszómaaberrációk száma/sejt, D a sugárzás dózisa Gray-ben, c a háttér érték, α a lineáris, β a kvadratikus együttható. A 2. táblázatból számolt görbe egyenlete: $Y=0,11+0,004D+0,044D^2$. A kapott értékeket összehasonlítottuk más kutatók röntgen- és gamma-sugárzásokkal kapcsolatos vizsgálati eredményeivel. Érdemes dóziszgörbét készíteni a különböző energiájú sugárzásokra külön gamma- és külön röntgensugárzásra, hogy minden baleset esetén minél jobban közelítsük az expozíciós körülményt. Röntgen, ill. Co-60 gamma-sugárzásnál eltér a görbék meredeksége, a röntgen meredekebb, mint a Co-60 gamma, mivel különböző a LET értékük. A röntgen hatásosabban indukálja a dicentrikus kromoszómaszámot, mint a Co-60 gamma-sugárzása. Általában az energia csökkenésével az α -érték kisebb lesz (csökken). Az α -érték LET függő, míg β -érték a dózisteljesítménytől függ. Tehát, ha csökkentjük a dózisteljesítményt a lineáris komponens kezd dominálni [10]. A koefficiensek kis értéke megtévesztő, mert egy darab sejtre vonatkoztatott értékekről van szó. A háttér érték jelenti a spontán (besugarazás nélkül) előforduló dicentrikus és ring kromoszómák számát. Ha nem találunk a besugarazatlan vérmintában dicentrikus kromoszómát, ajánlott az elméleti értékkel számolni (1 dicentrikus előfordulás 1000 sejtben), így nem adódhat a biológiaiilag értelmetlen negatív együttható [11].

A kalibrációs görbék paramétereire különböző tényezők lehetnek hatással pl. a limfocita donorok, a tenyésztés körülményei közötti különbségek, lemez preparálási és az értékelési különbségek. Már taglaltuk a sugárzás típusának, az alkalmazott dózisteljesítménynek, ill. a fotonenergia hatását a kromoszómaaberrációk képződésére. Ezért is fontos a különböző típusú készülékekre, illetve minden laborra saját kalibrációs görbéknek a felvétele. Fontos az alkalmazott dózistartomány megadása is a görbék összehasonlíthatósága szempontjából, mivel ugyanannak a görbének különbözőek az együtthatói, ha pl. 0–3, 0–6, 0–8 Gy közötti értékekkel számolunk. Érdemes minél szélesebb tartományt vizsgálni, mert ha egy kisebb tartományban rendelkezünk dóziszgörbével, az extrapolálás nagyobb értékre a biológiai dózis alulbecslését jelenti [12]. Azonban 8 Gy fölött ennél a módszernél már technikai problémáink adódhatnak, a limfociták lassú osztódása, a rossz minőségű metafázisok, a nehezen értékelhető nagyszámú és összetett aberráció miatt.

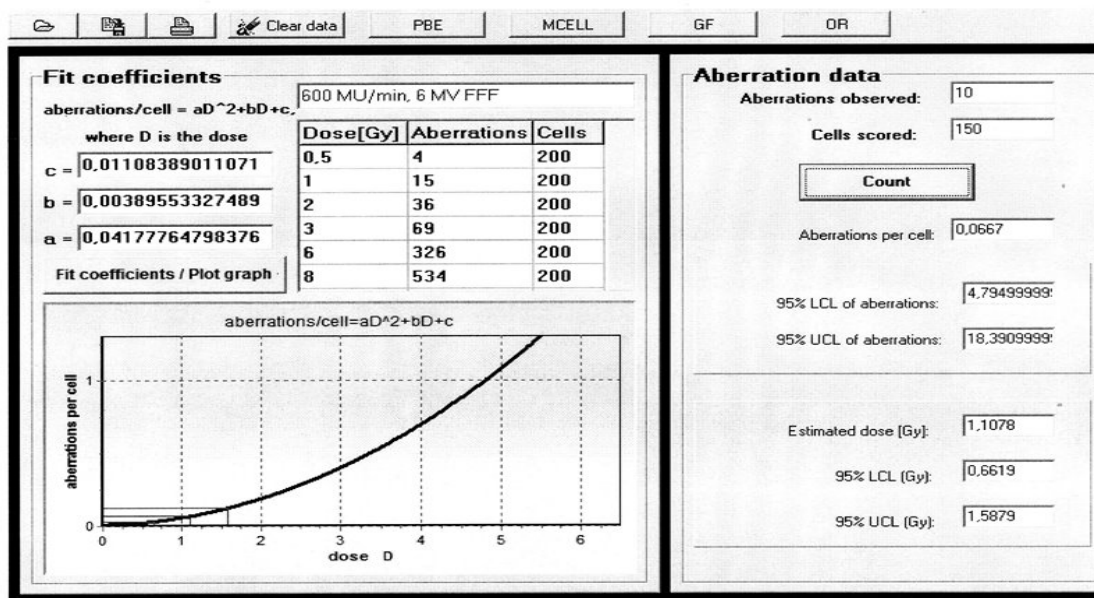
A CABAS program alkalmas arra is, hogy baleset esetén az exponált személy limfocitáinak kromoszómaaberrációiból a kalibrációs görbe segítségével becsüljük az elszennvedett dózist. (Példa a 3. ábrán.) Abban az esetben, ha parciális (részleges) besugárzás történt, a vér egy részében a dicentrikusok száma Poisson eloszlást mutat. Viszont a vérnek abban a részében, ami nem kapott expozíciót nincs aberráns kromoszóma. Ebben az esetben a kontaminált Poisson modellt, ill. programot lehet alkalmazni (Ctam Poiss program) [13] vagy Sasaki Qdr módszerével [14] az IAEA leírása szerinti képletekkel becsülhetjük a kapott dózist.

A kontaminált Poisson módszer a következő képletet alkalmazza [15]:

$$y/(1-e^{-y}) = x/(N-n_0)$$

ahol y = a dicentrikus kromoszómák átlaga a besugarazott mintában, e^{-y} Poisson valószínűsége azoknak a sejteknek a besugarazott mintában, amelyekben nincs dicentrikus kromoszóma, x a dicentrikusok száma, N a vizsgált sejtek száma, n_0 a dicentrikust nem tartalmazó sejtek száma.

Sürgős esetben először 20 metafázis értékelendő, amennyiben a dicentrikusok száma 4, vagy a fölött van, a becsült dózis ≥ 2 Gy (az alsó konfidencia határ 0,85 Gy). Ebben az esetben még 50 metafázist szükséges értékelni, hogy eldönthetővé váljon a dicentrikusok eloszlásának homogenitása. A továbbiakban kalibrációs görbe, ill. kockázatbecslési táblázat segítségével becsülik a kapott dózist. Azonban ha kevés sejtet értékelünk, alulbecsülhetjük az expozíciós



3. ábra, A dicentrikus és ring kromoszómák dóziszgörbéje (CABAS program)

dózist kis LET értékű, kis dózisu sugárzás esetén, ill. ha a test kis részét érte a sugárzás, ezért lehetőség szerint 500 metafázist értékeljünk. A biológiai dozimetria döntő fontosságú lehet vélelmezett expozíció esetén is. A következőkben példának egy megtörtént esetet ismertetünk. Egy fizikai doziméterrel rendelkező sugárterápiás asszisztens, aki a besugárzástervezésen dolgozott az egyik kórházban, időnként besegített a sugárterápiás munkába. A dózismérőt csak azokon a napokon viselte, más napokon a vezérlő helyiség egyik fiókjában tárolta. Gépcserék miatt, miután a helyiséget ki kellett üríteni, a fiók doziméterével együtt az egyik gyorsító kezelő helyiségébe került, ahol – minden bizonnyal fékezési röntgensugárzás érte. A TL-dózismérője 670 mSv-et mutatott. Az asszistenstől vért vettünk és kromoszómavizsgálatot végeztünk. Háromszáz sejtben egy dicentrikus kromoszómát találtunk és az összes aberrációk száma sem volt magasabb 5%-nál (amit negatív értéknek tekintünk). Citogenetikai vizsgálatunkkal (amivel megerősíthetjük vagy kizárhatjuk az expozíció tényét) jelen esetben kimutattuk, hogy nem történt a dolgozót érintő valós expozíció. Ennek következtében eltekinthettek a dolgozó klinikai megfigyelésétől (sugárbetegség nem fog kialakulni), illetve nem kellett őt eltiltani a foglalkozása gyakorlásától.

KÖVETKEZTETÉSEK

Sugárbaeset esetén nagyon fontos, hogy becsülni tudjuk a balesetet szenvedett személy által kapott biológiai dózist, hogy támpontot nyújtsunk a kezelést végző orvosnak. Vélelmezett expozíció esetén, ha nulla a vizsgált személy dicentrikus és ring kromoszóma száma 200-500 sejtben, megnyugodhatunk, hogy nem történt expozíció. A kapott dóziszgörbéket nemcsak sugárbaeset esetén lehet felhasználni dózisbecslésre, hanem a terápiás kezelésben is figyelembe vehetjük a kapott eredményeket. Az általában használt 2 Gy dózisfrakció kromoszómákra gyakorolt hatása különböző energiáknál és dózisirátáknál közel azonos. Azonban ha nagyobb frakciódózisokat használunk (6–8 Gy), nagyobb aberrációs különbségeket találtunk az alkalmazott modalitások között, azaz nagyobb szerepet játszanak a besugárzási különbségek. Ezek az adatok pl. hypofrakcionált kezelésnél lehetnek jelentősek. A módszer alkalmas arra is, hogy genetikai sugárérzékenység gyanúja esetén a beteg véré-

besugarazva 3 és 6 Gy-jel és a kapott kromoszómaaberrációkat a dóziszgörbével összehasonlítva megállapítsuk az illető beteg sugárérzékenységét. Utóbbi esetben, például a csontvelőtranszplantációhoz más előkezelést kell választani.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők ezúton is szeretnék megköszönni Vass Nagyezsda és Kiss Krisztina munkáját a kromoszómaaberrációk értékelésében.

IRODALOM

- [1] Bender MA, Gooch PC. Somatic chromosome aberrations induced by human whole-body irradiation: the “Recuplex” criticality accident. *Radiat Res.* 1966;29: 568–582. Bender MA, Gooch PC.
- [2] International Atomic Energy Agency. *Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment: A Manual*. Vienna, Austria: IAEA; 2001.
- [3] International Standardization Organisation. Radiation protection-Performance criteria for laboratories performing cytogenetic triage for assessment of mass casualties in radiological emergencies-General principles. Geneva: ISO Office; 2008. ISO 21243.
- [4] Savage JRK. Annotation: Classification and relationships of induced chromosomal structural changes. *J Med Genet* 13 (1976) 103-122.
- [5] Lloyd D C, Edwards A A and Prosser J S. Chromosome aberrations induced in human lymphocytes in vitro acute X and gamma radiation. *Radiat Prot Dosim* 15:83-88. 1986.
- [6] IAEA-International Atomic Energy Agency Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies, EPR Biodosimetry, Vienna. 2011.
- [7] Carrano AV, Natarajan AT. International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens. ICPEMC publication no. 14. Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. *Mutat Res* 204:379–406, 1988.
- [8] Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, et al. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International programme on chemical safety. *Mutat Res* 463:72 111, 2000.
- [9] Deperas J, Szluinska M, Deperas-Kaminska M, Edwards A, Lloyd D, Lindholm C. et al. CABAS: a freely available PC program for fitting calibration curves in chromosome aberration dosimetry. *Radiat. Prot. Dosimetry* 2007;124:115-123.
- [10] Bauchinger M. Microdosimetric aspects of the induction of chromosome aberrations. In: Ishihara T and Sasaki MS (Editors), *Radiation induced chromosome damage in man*. New York: Alan R. Liss, Inc.:1983.
- [11] HPA-RPD-011 Szluinska M, Edwards A A and Lloyd D C. 2005.
- [12] Vinnikov VA, Ainsbury E A, Maznyk NA, Lloyd D C and Rothkamm K. Limitations associated with analysis of cytogenetic data for biological dosimetry, a review. *Radiat Res* 2010;174, 403-414.
- [13] Dolphin G W. Biological dosimetry with particular reference to chromosome aberration analysis. A review of methods. IAEA, Vienna, Vol. Handling of Radiation Accidents, 215-224. 1969.
- [14] Sasaki MS and Miyata H. Biological dosimetry in atomic bomb survivors. *Nature*, Vol. 1968; 220, No. 5173, pp. 1189-1193.
- [15] [15] Lloyd DC, Edwards AA, Natarajan AT and Darroud F. Biological dosimetry applied to in-vitro stimulated partial body irradiation. Treatment and biological dosimetry of exposed persons, post-Chernobyl action. 1991. 50-80, Luxembourg.

A pályamű a SOMOS Alapítvány támogatásával készült