

Aeroszolok légúti kiülepedésének és a kis dózisok biofizikai hatásainak vizsgálata

MTA Doktori értekezés

Balásházy Imre

Budapest, 2010. február

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
Bevezetés	3
1. A sztochasztikus tüdőmodell továbbfejlesztése	5
1.1. Aeroszolkok légzőrendszeri kiülepedése	5
1.2. Teljes légzőrendszeri aeroszoldepozíciós tüdőmodellek	8
1.3. A sztochasztikus tüdőmodell újításai	10
2. A sztochasztikus tüdőmodell alkalmazása	20
2.1. Aeroszolkok légzőrendszeri kiülepedése egészséges, asztmás és emphysemás tüdőben	20
2.2. Baktériumok, vírusok, gombák és pollenek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának vizsgálata	47
2.3. Aeroszol gyógyszerek bevételi módjának és a gyógyszer részecskeméretének optimalizálása a gyógyszer hatékonyságának növelése és mellékhatásának csökkentése érdekében	58
3. Aeroszolkok kiülepedéseloszlásának számítása légúti elágazásokban	72
3.1. A lokális kiülepedés meghatározásának jelentősége és módszere	72
3.2. Légúti depozícióeloszlás belégzéskor	73
3.3. Légúti depozícióeloszlások kilégzéskor	91
3.4. A légúti aszimmetria hatása a kiülepedésre	94
3.5. A gravitáció hatása a bronchiális depozícióra	99
3.6. A tüdőrák kialakulásának helye emberben és patkányban	102
3.7. Kereskedelmi numerikus áramlástani (CFD, Computational Fluid Dynamics) kódok alkalmazása az aeroszolkok légúti transzportjának és kiülepedésének tanulmányozására	107
3.8. Felső és centrális légutak realisztikus geometriájának előállítása, majd abban a levegő áramlásának és aeroszolkok kiülepedéseloszlásának meghatározása	109
4. A légúti depozícióeloszlás inhomogenitásának kvantifikálása	112
5. Az alveoláris részecskekiülepedés numerikus leírása	121
6. Inhalált radonleánytermékek mikrodozimetriája	133
6.1. A kis dózisok biológiai hatásának sejtszintű modellezése és a radon	133
6.2. A radonleánytermékek okozta tüdőrák kialakulásának helye a légzőrendszerben	134
6.3. Az inhalált radonleánytermékek sejtszintű kiülepedéseloszlásának meghatározása	136
6.4. A terhelés lokális eloszlásának kiszámítása az epitheliumban — I. módszer	144
6.5. A terhelés lokális eloszlásának számítása az epitheliumban — II. módszer	149
7. A belélegzett radonleánytermékek okozta biológiai hatások modellezése	160
7.1. A radoninhalációból származó tüdőrák kockázatának becslése	160
7.2. Az egység-úthossz-modell	162
7.3. A jelzés-válasz-modell	165
7.4. A inicializáció-promóció-modell	171
7.5. Következtetések	173
Összefoglalás	174
Köszönetnyilvánítás	175
Irodalomjegyzék	176

Bevezetés

Az emberre ható környezeti ártalmak számottevő része aeroszokok belégzéséhez kapcsolódik. Földünkön a legtöbb munkakiesést okozó betegségek, a gyermekhalál jelentős része, a leggyakoribb fertőző és allergiás betegségek vagy a tüdőrák, leginkább aeroszol részecskék belégzésének következményei. E betegségek vizsgálata manapság kiemelkedő szerephez jut. A városi levegő nagy részecskekoncentrációja, az ipari és mezőgazdasági létesítményektől származó mérgező porok, a dohányzás és általában a toxikus, allergén és karcinogén anyagok belégzése, valamint sugárvédelmi szempontból a radon és bomlástermékeinek, illetve bármely radioaktív aeroszolnak az inhalációja a biofizika, a környezetfizika, az egészségvédelem, a sugárvédelem és a kisdózis-kutatás fontos területévé vált. Hazánkban a dohányzás nagyfokú elterjedtsége, a jelentős környezetszennyezés és az olyan allergének, mint a parlagfű jelenléte miatt is fokozott figyelmet igényelnek az aeroszokok okozta betegségek. Mivel azonban a gyógyszerek szervezetbe történő gyors és noninvazív bejuttatásának is egy lehetséges módját jelenti az aeroszol formában történő inhaláció, ezért az aeroszol gyógyszerek térhódítása az utóbbi időben igen jelentős lett, és ez minden bizonnyal tovább fog növekedni.

Az Európai Unió kiemelt figyelmet fordít azon kutatásokra, melyek a légszennyezésből származó káros egészségi hatások minél pontosabb jellemzését célozzák, és azokra, melyek az ionizáló sugárzás kis dózisainak biológiai hatásait elemzik. Ezek a kutatásterületek képezik a dolgozat tárgyát.

A lakosságot érintő légszennyezés biológiai hatása az expozíció időpontjához viszonyítva általában későn jelentkezik, ezért az egészségre gyakorolt hatás elemzése igen bonyolult feladat. Az emberen végezhető kísérleteket etikai szempontok nagymértékben korlátozzák. Állatkísérletek esetében az etikai megfontolásokon túl komoly gondot jelent annak eldöntése, hogy az eredmények mennyiben relevánsak az emberre nézve. Az előbb említett kísérleti nehézségek miatt a modellezésnek kiemelt szerep jut az aeroszokok emberi egészségre gyakorolt hatásainak vizsgálatában. E matematikai, biofizikai modellek az epidemiológiai *in vitro* és csekély számú *in vivo* kísérleti eredményekkel együtt igen hatékony segítséget adhatnak az aeroszokok káros vagy éppen hasznos hatásainak kvalitatív és kvantitatív jellemzésében.

Ahhoz, hogy a belélegzett aeroszokok egészségre gyakorolt hatásait megfelelően jellemezni tudjuk, ismernünk kell a részecsketerhelés légzőrendszeri eloszlását. Ehhez aeroszoldepozíciós és tisztulási modellek révén juthatunk el. Az irodalomban több ilyen tüdőmodell is ismert. Ezek közül minőségileg újat jelentett a Koblinger László és Werner Hofmann által kidolgozott sztochasztikus tüdőmodell (Koblinger és Hofmann 1985, 1990, Hofmann és Koblinger 1990, 1992). E tüdőmodell azóta is folyamatos fejlesztés alatt áll, és megjelenése óta a legrugalmasabb és legpontosabb olyan aeroszoldepozíciós és tisztulási modellnek számít, amely a teljes légzőrendszert figyelembe veszi. E fejlesztéseket több száz referált szakmai folyóiratban megjelent publikáció fémjelzi. E disszertáció azon fejlesztéseket tárgyalja, amelyek a dolgozat szerzőjéhez kötődnek.

A sztochasztikus tüdőmodell és valamennyi teljes légzőrendszeri aeroszoldepozíciós tüdőmodell egyik legfőbb gyengesége az, hogy nem képesek a lokális, sejtkörnyezetszintű terhelés jellemzésére, noha valószínűsíthető, hogy a biológiai hatás ott jelentkezik először, ahol a szennyezés a sejtek védekezőkapacitását meghaladja. A sejtkörnyezetszintű részecskekiülepedést és a tisztulás sebességét tekintve a légzőrendszert több nagyságrendű inhomogenitás jellemzi. Ezért olyan légzőrendszeri aeroszolkiülepedési, tisztulási és mikrodozimetriai modelleket dolgoztunk ki, amelyek képesek a realisztikus eloszlásokat jellemezni. E modellekhez is száznál több szakmai publikáció kapcsolódik, szinte valamennyi a dolgozat szerzőjének vezetésével jött létre.

Az egész légzőrendszeri és a lokális részecskekiülepedést leíró numerikus modellek összekapcsolása révén manapság mód nyílik egy minőségileg jobb tudómodell kifejlesztésére. Ennek körvonalazására eddig egy hazai és egy nemzetközi konferencián került sor.

A sugárvédelem, a sugárbiológia és a toxikológia egyik legalapvetőbb kérdése a kis dózisok biológiai hatásának leírása. A dózis – biológiai hatás jellemzésére a sugárvédelemben egyelőre a lineáris küszöb nélküli dózis–hatás összefüggést alkalmazzák, ami évtizedek óta tudományos viták özönének középpontjában áll.

Az ionizáló sugárzás kis dózisai biológiai hatásának vizsgálatára a radonleánytermékek inhalációjának elemzését választottuk, egyrészt mert a kis dózisokra vonatkozóan itt van a legnagyobb epidemiológiai adatbázis, másrészt mert a népesség természetes sugárterhelésének több mint a fele a radonleánytermékek belégzéséből származik, harmadrészt azért, mert számos szakmai vagy hivatalos nézet pl. az Egyesült Államok Környezetvédelmi Hivatala szerint a dohányzás után ez a második legfontosabb tüdőrák okozó tényező (U.S. EPA 2003), végül negyedrészt azért, mert az alfa-sugárzás közvetlen hatása erős és jól lokalizált, így modellezni is viszonylag egyszerű.

A dolgozat hét számozott fejezete rendre a Tézisfüzetben felsorolt hét tézispontot fejt ki. E disszertációban a kandidátusi értekezésem utáni munkáimból és publikációimból mutatok be olyanokat, amelyek a szakmai tevékenységem fontosabb állomásait jelentik. Így bizonyos témákra, ahol publikációk ugyan születtek, mégsem keríték sort, ilyen például: (i) a bronchiális nyákréteg sebességeloszlásának numerikus áramlástani modellezése, (ii) a teljes légzőrendszeri tisztulás kérdésköre, (iii) a centrális légúti radonleánytermékek primer depozíciójából származó és a mélyebb rétegekben kiülepedett majd onnan felfelé tisztuló radonleánytermékek centrális légúti generációnkénti terhelésjárulékainak összehasonlítása, (iv) a szál alakú részecskék bronchiális depozíciójának numerikus áramlástani (CFD) modellezése, (v) a szál alakú részecskék egész légzőrendszeri és regionális kiülepedésének szimulációja a sztochasztikus tudómodellel, (vi) valamint számtalan, a különböző projektjeinkben kidolgozott, alkalmazás. Előfordulnak olyanok is, amelyek éppen csak említésre kerülnek, mint például (i) a háromdimenziós elágazás geometriák matematikai leírása, (ii) a különböző kísérleti és numerikus technikák, amelyek a háromdimenziós realisztikus geometria előállításához voltak szükségesek. A saját fejlesztésű CFD és trajektória kódjaim matematikai és fizikai részletei azért nem kerülnek itt részletezésre, mert ezen tevékenységek nagy részét még a kandidátusi dolgozatom előtt végeztem.

Végül megemlítem, hogy a kandidátusi disszertációm témája az egyetlen légúti elágazáson belüli aeroszoldepozíció számítása volt. Abban egyrészt analitikus megoldásokat dolgoztam ki a feladathoz, melyekben levezettem a szimultán impakciós és gravitációs egyenleteket kétdimenziós csatornára és háromdimenziós görbült csövekre, majd adaptáltam az eredményeket elágazásokra, másrészt létrehoztam egy háromdimenziós numerikus áramlástani modellt és számítógépes programot elágazó csövekben történő levegőáramlás és részecsketranszport számítására.

1. A sztochasztikus tudómodell továbbfejlesztése

1.1. Aeroszolok légzőrendszeri kiülepedése

Aeroszolnak nevezzük a levegő és a benne lebegő részecskék együttesét. A részecskék lehetnek szilárd vagy folyadék halmazállapotúak, méretük 1 nm-től 100 μm -ig¹, esetleg tovább is terjedhet. Az inhalábilis, azaz a bronchusokig normális légzési mód mellett reális valószínűséggel belélegezhető részecskeméret-tartomány az 1 nm-től 10 μm -ig terjedő intervallum. A respirábilis, azaz a légzőhólyagokig, más szóval alveolusokig is lejutó részecskék jellemző mérettartománya az 5 nm-estől az 5 μm -es átmérőig terjed. Természetesen ezek nem éles határok és a részecskeméreten kívül számos egyéb paramétertől is függ, hogy egy belélegzett részecske meddig jut el a légzőrendszerben. E rendszer első szakasza, az úgynevezett felső légutak, azaz a száj, orr, garat, gége igen jó szűrőként működnek. Leginkább az orr képes megtisztítani a belélegzett levegőt a részecskeszennyezésektől. Szaglós szervünk egy nagyságrenddel jobb szűrő, mint a száj, ezért is ajánlott szennyezett vagy poros levegőben az orron át lélegezni.

A belélegzett részecskék egy része kiülekszik a légzőrendszerben, egy másik, általában kicsiny hányada bekerülhet a véráramba, a maradék részt pedig kilélegezzük. A légutakban kiülepedett részecskék jelentős hányadát valamely tisztulási folyamat eltávolítja a kiülepedés helyétől. A bronchialis szakaszban a légjáratok felületét nyákréteg, idegen szóval mucus borítja. E nyákot, melynek viszkozitása ezerszer akkora, mint a vízé, és fő funkciója a kiülepedett részecskék mozgatása, csillószőrök hajtják a garat felé. Egészséges emberben a nagy légutakban a nyák folyamatosan borítja a felszínt, azonban a kisebb bronchialis és a bronchioláris (porcot már nem és alveolust még nem tartalmazó) csövekben már csak szigetekben vagy vonalakban helyezkednek el a felszínen. Újabb kísérleti eredmények azt mutatják, hogy a csillószőrök jól összehangolt hullámozó mozgásának köszönhetően, a garat felé tisztuló kiülepedett részecskék egy spirális pályán mozognak a garat felé. A mozgás főiránya kb. 30 fokot zár be az adott légút tengelyével. Ennek jelentősége leginkább az lehet, hogy így a részecskék nagyobb hatásokkal jutnak át az elágazások csúcsain, az úgynevezett karina régiókon². Az acinaris, azaz a közvetlen gázcserét biztosító részben kiülepedett részecskék tisztulási mechanizmusai lassabbak, ám igen sokfélék. E tisztulási mechanizmusok eredményeképpen a kiülepedett részecskék sorsa a következő lehet: (i) feloldódnak, (ii) feljutnak a bronchusokba, és onnan a csillószőrös tisztulás révén felkerülnek a garatba, ahonnan jórészt lenyeljük őket, (iii) fagociták segítségével átmenetileg bekerülnek a nyirok-, illetve véráramba, (iv) beépülnek a tüdőszövetbe. A tüdőszövetbe befűrődő részecskék három csoportja különíthető el. Vannak olyanok, amelyek befűrődésük után akut gyulladásos reakciót váltanak ki, de a szervezet mégsem képes az eltávolításukra. A tüdőszövetbe behatoló részecskék egy másik csoportját nem testidegenként ismeri fel a szervezet, ezért kilökődési (gyulladásos) reakciót nem indukál. Egy harmadik csoportot azok a részecskék képeznek, amelyek befűrődnek a szövetbe, de oldékonyak, amilyen például a bioszolubilis üvegyapot szálak (Szőke és társai 2007).

A kiülepedés helye és mértéke, valamint a tisztulás sebessége a légzőrendszer, a légzési mód és a részecskék számtalan paraméterétől függ (Hofmann, Balásházy, Heistracher és

¹ Részecskeátmérő alatt itt és a dolgozatban mindig aerodinamikai átmérőt értünk, azaz az olyan egységnyi sűrűségű gömb alakú részecske átmérőjét, amelynek végső ülepedési határsebessége megegyezik a vizsgált részecske ülepedési határsebességével.

² Van, aki csak az első elágazás csúcsát nevezi karinának. E dolgozatban valamennyi elágazáscsúcsot karinának nevezzük.

Koblínger 1996a). Általánosságban annyit lehet elmondani, hogy a nagy részecskék a tehetetlen ütközés, azaz az impakció miatt, a nagyon kis részecskék pedig a diffúzió miatt ülepednek ki többnyire már a felső légutakban. A gyors légzés az impakció, a lassú a diffúzió hatásfokát növeli. Igen lassú légzésnél a nagyobb és közepes méretű részecskék fő kiülepedési mechanizmusa a gravitációs ülepedés is lehet a bronchusokban, a bronchiolusokban és az acinaris részben (Hofmann, Balásházy és Koblínger 1995).

A mikroorganizmusok által okozott légúti betegségek világszerte vezetnek a megbetegedési (morbidity) statisztikákat. A légzőrendszert érintő másik nagy betegségcsoport a tüdőrák, melynek a belélegzett káros aeroszolokkal való összefüggése egyértelműen bizonyított. Ma már minden 10-18. európai ember tüdőrákban hal meg. Magyarországon ez a leggyakoribb tumoros halálok mindkét nem esetében, ami azt is jelenti, hogy a tüdőrák vonatkozásában a nemzetközi statisztikák élén állunk. Magyarországon 2001-ben 7900-an haltak meg tüdőrákban és 8800 új esetet regisztráltak, ami rendkívül magas a lakosság számához viszonyítva. Magyarországon, a tüdőrákon kívül az asztma és a krónikus tüdőbetegségek, mint például a krónikus bronchitisz vagy a fibrózis előfordulási gyakorisága is rendkívül magas. Az asztmás megbetegedések számát tekintve is az elsők között vagyunk a világon, a nyilvántartott asztmások száma több mint húszszorosára nőtt 1975 óta, és változatlanul növekvő tendenciát mutat, főleg gyermekeknél. A megbetegedések drasztikus visszaszorításának leghatékonyabb és leggazdaságosabb eszközei a megelőzés, a korai felismerés és a terápia hatékonyságának fokozása. Az aeroszokok légúti kiülepedésének modellezése mind a megelőzéshez, mind a terápia hatékonyságának növeléséhez közvetlenül hozzá tud járulni. A korai felismerés fejlesztésében is lehet szerepük e modelleknek, mert segítségükkel a kilélegzett aeroszokok elemzésére épülő új diagnosztikai eljárások optimalizálhatóak a légzési módra nézve annak érdekében, hogy a lehető legtöbb biomarker a lehető legnagyobb hatásfokkal jusson el a diagnosztizáló berendezéshez.

A tüdő felülete, a bőrhöz és az emésztőrendszerhez hasonlóan, direkt kontaktusban van a környezettel. Felülete a bőréhez viszonyítva, ami $1,5-2 \text{ m}^2$, sokkal nagyobb, kb. $80-100 \text{ m}^2$. Egy-egy légzés során átlagosan 1 millió részecskét inhalálunk. A szám szerinti gyakoriságeloszlás maximuma környezeti aeroszokoknál aerodinamikai átmérőben 200 nm körül van, a tömeg szerinti eloszlás pedig közelítőleg $10 \mu\text{m}$.

A légszennyezés tekintetében szervezetünk legérzékenyebb szerve a légzőrendszer (Horváth, Sárkány, Balásházy, Szász 2004). Bizonyos állatkísérletek eredményei afelé mutatnak, hogy az inert aeroszokok is károsak, ha hosszú ideig nagy mennyiségben lélegezzük be őket. A szervezetbe került aeroszokok biológiai hatása igen sokféle lehet, pl. sejtek aktiválása, inaktiválása, funkciójuk megváltoztatása, a sejtek közötti kommunikáció módosítása, valamint olyan folyamatok stimulálása, amivel nem tud megbirkózni a sejt vagy a szervezet védekezőrendszere. A megváltozott sejtfunkciók révén kaszkád folyamatok indulhatnak be, melyek fibrózishoz, azaz a szövet kötőszövetes átépüléséhez vagy malignus sejtranszformációhoz vezethetnek. A káros folyamatokat kompenzálhatja a tüdő helyi vagy a szervezet globális védekezőkapacitása. Az egészségre gyakorolt hatás függ a depozíció és a tisztulás mértékétől, valamint a védekezőkapacitástól, és így közvetve az egészségi állapottól is.

Az aeroszokok teljes és regionális légzőrendszeri kiülepedésének modellezésén kívül érdemes a lokális terheléseket is vizsgálni, ugyanis a megváltozott sejtfunkciók, pl. a szabályozatlan sejtosztódás, sokszor egysejt eredetűek (monoklonálisak), és a biológiai hatás főként a közvetlen sejt környezettől függ. Így a néhány sejtnyi környezetben megjelenő szennyező mennyiségének nagyobb szerepe van, mint az átlagértékeknek. Ezért nagyon fontos a lokális, akár sejtszintű terheléseket meghatározni, ugyanis hiába alacsony az átlagos sejterhelés, ha mindeközben a szennyező anyag zöme egy kisebb sejt környezetet erősen terhel. Sajnos a nemzetközi ajánlások, a hatósági korlátok, a kockázatelemző modellek, az

epidemiológiai tanulmányok, valamint a klinikai és egyéb kutatások mind a mai napig szinte csak az átlagértékekkel foglalkoznak. Érdekes az is, hogy a kémiai anyagokra küszöbértékeket adnak meg, de a különböző szennyezők együttes hatásával a szabályozás szintjén nem foglalkoznak, ezzel szemben a radioaktív szennyezésnél nincs küszöb és a különböző sugárzások dózisát megfelelő súlyfaktorok bevezetésével összeadják (ekvivalens dózis, effektív dózis).

A háromdimenziós numerikus áramlástan (CFD, azaz computational fluid dynamics) modellek megjelenésével manapság már megfelelő pontossággal modellezhető a lokális terhelés is.

A légszennyezés egészségre gyakorolt hatását epidemiológiai vizsgálatokkal lehet tanulmányozni. Ezen eredmények azonban nem mondanak semmit a hatás mechanizmusairól. Mint, ahogy a bevezetésben már említettük az állatkísérletek esetében az etikai megfontolásokon túl komoly gondot jelent annak eldöntése, hogy az eredmények mennyiben relevánsak az emberre nézve. A humán kísérletek lehetőségei etikai okokból még korlátozottabbak. Az egészségre gyakorolt hatások megértésében tehát nem marad más, csak az *in vitro* sejt-kísérletek és a biofizikai mechanizmusokon alapuló mechanisztikus modellek.

A légzőrendszeri aeroszol-depozíciós modelleket két nagy csoportra érdemes osztani, nevezetesen a teljes légzőrendszeri depozíciót leíró modellekre és a lokális kiülepedés-eloszlást jellemző leírásmódokra. Az előzőről az első két, az utóbbiról a 3. és 4. fejezetekben lesz szó.

Az itt említettek részletesen megtalálhatók a Balásházy és mások 2008a publikációjában.

1.2. Teljes légzőrendszeri aeroszoldepozíciós tudómodellek

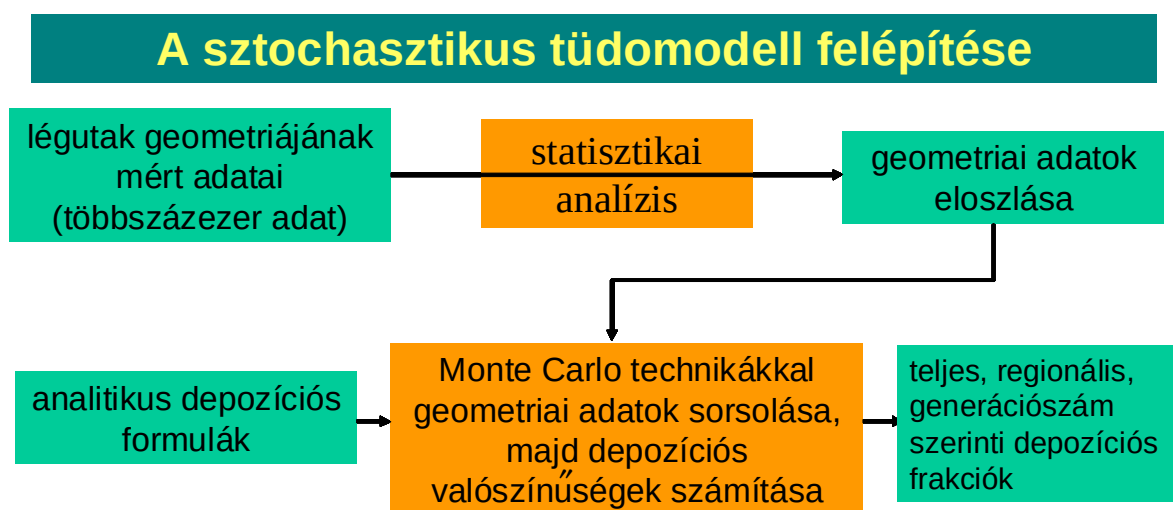
Inhalált aeroszolkok légzőrendszeri kiülepedéseloszlását először Findeisen kísérelte meg leírni (Findeisen 1935). Modelljét a későbbi években számos alkalommal finomították, pl. Landahl növelte a bronchiolusok, alveorális csövek és a légzőhólyagok számát, átdefiniálta a depozíciós egyenleteket, és beépítette a légzési térfogat hatását a modellbe (Landahl 1950). A következő lépés Weibel morfológiai modelljének (1963) Landahl tudómodelljébe történő beépítése volt (Beeckmans 1965). Egy évvel később jelent meg az ICRP tudómodellje (Task Group of the International Committee on Radiological Protection, ICRP 1966). E modell az inhalált radioaeroszolkok depozícióját és tisztulását becsülte. Az ICRP új tudómodellt publikált 1994-ben (ICRP66 Human Respiratory Tract Model). Az amerikai sugárvédelmi társaság (NCRP) egy hasonló modellt mutatott be 1997-ben (NCRP 1997). Ezek a modellek lehetővé teszik a teljes és regionális légzőrendszeri aeroszoldepozíció leírását azzal a céllal, hogy megbecsüljék a foglalkozási és környezeti radioaeroszolkok dózisát. Az ICRP66 tudómodell alapján az Angol Nemzeti Sugárvédelmi Társaság (NRPB) számítógépes szoftvert írt LUDEP néven. Később megjelent a fenti modellek néhány alkalmazása az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedésének jellemzésére (Martonen 1993, Pritchard és mások 1996, Price 2000). Meg kell azonban jegyezni, hogy mind az ICRP, mind az NCRP tudómodellje úgynevezett szakaszmodell, és így nem képes a légúti generációnkénti depozíció jellemzésére. E modellek 5 szakaszt (kompartmentet) különböztetnek meg: ET1 (elülső orr), ET2 (hátsó orrjáratok, száj, garat, gége), BB (légcső és bronchusok az első 8 légúti generációban), bb (bronchiolusok, a 9-16. generációban), AI (alveoláris régió a 17-23. generációban). A depozíciós egyenletek minden egyes szakaszban empirikus formulákból adódnak humán önkéntes és üreges humán tüdőöntvényen végzett *in vitro* kísérleti adatok alapján. Bolch és mások 2001-ben kifejlesztették az ICRP66 modell sztochasztikus verzióját (LUDUC). Az ICRP66 modell sikerrel írta le a légzőrendszer adott szakaszaiban az inhalált radioaeroszolkok átlagos dózisait egészséges felnőtt emberben.

Cassee és társai publikációjaként jelent meg 1999-ben a „Multiple Path Particle Deposition Model”³, amely már tartalmazza a légutak főbb aszimmetriáját. Asgharian és munkatársai 2004-ben adaptálták e modellt gyermekekre is. Az eredményeik szerint a környezeti aeroszolkok és általában a légszennyezés nagyobb veszélyt jelentenek gyermekekre, mint felnőttekre. Brown és Benett 2004 továbbfejlesztették Cassee és társai 1999 modelljét cisztás fibrózisban szenvedő betegekre. Számos további teljes légzőrendszeri aeroszoldepozíciós tudómodell jelent meg az irodalomban. Ezeknek egy összefoglalása megtalálható a Balásházy és társai 2007a publikációban.

Az utóbbi húsz év legrészletesebb, legflexibilisebb és legpontosabb mechanisztikus teljes légzőrendszeri aeroszoldepozíciós és tisztulási modellje a sztochasztikus tudómodell, melyet Koblinger László és Werner Hofmann dolgoztak ki 1985 és 1990 között. A modell azóta gyakorlatilag állandó fejlesztés alatt áll. E fejlesztéseket Magyarországon a MTA KFKI Atomenergia Kutatóintézete, néhány cég és az ATOMKI, míg Ausztriában a Salzburgi Egyetem végezte. A modell alkalmazásához amerikai kutatóintézetek is csatlakoztak. A modell légúti geometriája a legnagyobb légzőrendszeri adatbázisok statisztikus kiértékelésén alapszik: a bronchialis geometria a Lovelace adatbázisra (Raabe és mások 1976), míg a pulmonáris geometria a Haefeli–Bleuer 1988 adatokra épül. Koblinger és Hofmann 1985, 1990 meghatározták ezen adatbázisokban az egyes légúti generációkon belüli csőhosszak, csőátmérők, elágazási szögek és gravitációs szögek eloszlásait, majd ezen eloszlásfüggvényekből Monte-Carlo módszerrel sorsoltak értékeket nagyszámú részecske-trajektória és különböző depozíciós frakciók meghatározásához. A modell az egyes

³ Több Útvonalú Részecske-depozíciós Modell

paraméterek között tapasztalt korrelációkat is tekintetbe veszi, így számol az emberi légzőrendszer geometriájának aszimmetriáival és reális eloszlásaival. Az egyes részecskék véletlenszerűen sorsolt útvonala belégzés és kilégzés során megadja a részecskék kiülepedéseloszlását azzal a feltételezéssel, hogy, ha a részecske elérte a falat, akkor ott ki is tapad. Egy részecske trajektóriáját addig követi a program, amíg a részecske ki nem ülepedett, vagy kilégzés révén el nem hagyta a légzőrendszert. Elképzelhető, hogy egy részecske több légzési ciklusban is a légzőrendszeren belül marad, amit a program megfelelően követ. A levegőáramok megoszlása egy légúti elágazás két leányága között megegyezik a leányágakhoz kapcsolódó belégzés alatti térfogatnövekmények arányával az első néhány generációban (a lebenyekig), majd keresztmetszet-arányosan folytatódik. Az egyes részecskék kiülepedési valószínűségét egy adott légútban a három legfontosabb kiülepedési mechanizmusra levezetett analitikus depozíciós formulák adják meg. E formulák egyenes, illetve görbe csövekre levezetett egyenletek, amelyek valamilyen idealizált levegőáramlási profilt tételeznek fel. A három kiülepedési mechanizmus a tehetetlen ütközés, a gravitációs ülepedés és a Brown-diffúzió. A felső légutakban a depozíciót irodalmi empirikus egyenletek határozzák meg, amelyek emberi önkénteseken végzett kísérletek eredményei alapján jöttek létre. A légúti geometria változatosságából adódóan ugyanazon típusú részecskék kiülepedéseloszlása az egyes légúti generációk különböző csöveiben egymástól eltérő is lehet. A modellbe a mucociliaris tisztulást és az úgynevezett lassú tisztulási mechanizmusokat is beépítették (pl. Hofmann és Sturm 2004).



1. ábra A sztochasztikus tudomodell szerkezeti felépítése

A modell alkalmas a teljes, a regionális és a légúti generációnkénti kiülepedés leírására egészséges felnőtt nőre és férfira a legkülönbözőbb légzési módok mellett, mind monodiszperz, mind polidiszperz aeroszolok folyamatos vagy bólus belégzése esetén. A paraméterek megfelelő skálázásával gyermekekre is alkalmazható a modell.

1.3. A sztochasztikus tudómodell újításai

E fejlesztések a disszertáció szerzőjének vezetésével jöttek létre, a programozási feladatokat javarészt végzős egyetemi hallgatók és PhD hallgatók végezték. A munka jelentős része a Balásházy és mások 2008a könyvfejezetben már publikálásra került.

Az alveoláris kiüledés pontosítása

Az eredeti program alkalmazása során kiderült, hogy hosszú légzési idő esetén az alveoláris depozíció nem növekszik a várakozásoknak megfelelő mértékben. Az elemzések arra vezettek, hogy a program szerint egyetlen alveolusban a depozíció nem növekedhet 50% fölé. A modell korábbi fejlesztőivel történt konzultációk során kiderült, hogy a modell gömbre számolja a diffúziós és gravitációs depozíciót egy alveolusban, majd, mivel az alveolus valódi morfológiája félgömbre jobban hasonlít, mint gömbre, ezért mind a kapott diffúziós, mind a kapott gravitációs kiüledési hatásfokot a modell elosztotta kettővel. Ennek a durva közelítésnek a következménye normál légzésnél nem tűnt ki, azonban az aeroszol gyógyszerek beviteléhez vizsgált optimális légzési mód keresésekor irreális eredményeket is szolgáltatott. Megoldást úgy találtam, hogy az alveolusban számolt kiüledési hatásfok kettővel történő elosztását megszüntettük, és pontosabban számoltuk az alveolusba történő valószínűség belépését. Utóbbiról később részletesebben is lesz szó.

Aszimmetrikus légzési periódus lehetővé tétele

Az eredeti modellben egyrészt a ki- és belégzés idejének, másrészt a ki- és belégzést követő esetleges légzési szüneteknek azonos hosszúságúaknak kellett lenniük. Asztmás, COPD-s (chronic obstructive pulmonary disease⁴) és emphysemás betegeknél a be- és kilégzés általában nem szimmetrikus, így e betegségek modellezéséhez biztosítanunk kellett az aszimmetrikus légzési periódus modellezésének lehetőségét. A legflexibilisebb megoldást választottuk, azaz a ki- és belégzés idejét, valamint az azokat követő esetleges szünetek hosszát egymástól függetlenné tettük. Így az új modellben ezek négy független paraméterként szerepelnek.

A belégzés alatti, a kilégzés alatti és a teljes depozíció számítása

Fejlesztéseim nyomán a program nemcsak a be- és kilégzés során történt együttes depozíciót számolja, hanem külön-külön a belégzéshez és a kilégzéshez tartozót is. Aeroszol gyógyszerek bevételi légzési módjának optimalizációjához szükség lehet mind a belégzési mind a kilégzési depozícióeloszlás számítására. Ezen túlmenően külön a be- és külön a kilégzéshez tartozó depozícióeloszlások ismerete hasznos a kiüledési eredmények értelmezésénél is.

Az alveolusba történő részecskebelépés valószínűségének pontosabb leírása

Itt az az elvet valósítottam meg, miszerint egy acinaris csőben annak a valószínűsége, hogy a csővön lévő alveolusok valamelyikébe belép a részecske, egyenlő a csővön lévő összes alveolusba belépő levegőáram és a csőbe belépő levegőáram arányával, azaz a csővön

⁴ krónikus összehúzódással járó légúti betegség

lévő alveolusok belégzés alatti össztérfogat-növekedésének és a csőbe belépő levegőáramnak az arányával. A korábbi verzióban egy egyszerű, csak az acinaris generációszámtól lineárisan függő formula adta meg az alveolusba való belépés valószínűségét.

A tüdőmodell továbbfejlesztése asztmás és COPD-s betegekre: Az asztmamodell

Az asztma (asthma bronchiale) tulajdonképpen allergiás légúti gyulladás. Az asztmás megbetegedéseknél a bronchusokat körülvevő simaizmok görcsösen összehúzódnak, a véredek pedig kitágulnak. Ennek következtében a légutak összeszűkülnek, a tüdő légátjárhatósága lecsökken, így légzési nehézségek léphetnek fel. Ilyen izomgörcs kizárólag a tracheobronchialis részben fordulhat elő. A légzőhólyagokat is tartalmazó, mélyebb acinaris régiókban nem. Az izomgörcsök asztmás roham alatti és azon kívüli pontos hely- és időbeli eloszlásáról manapság még nincsenek közvetlen kísérleti adatok. Azonban bizonyos légzésfunkciós paraméterértékekből következtetni lehet az összehúzódás hely- és időbeli eloszlására. Az asztmát súlyosság szerint négy kategóriába sorolják, a legkevésbé súlyos az I. osztály, a legsúlyosabb pedig a IV. osztály. A sztochasztikus tüdőmodell erre vonatkozó fejlesztései során három különböző bonyolultságú asztmamodellt dolgoztunk ki.

Az első a legegyszerűbb, és a harmadik a legflexibilisebb és legkomplexebb. Azért dolgoztuk ki azt a három modellt, mert az elsőt egyszerűbb alkalmazni, mint a másodikat, a másodikat pedig egyszerűbb, mint a harmadikat. Így, ha orvos használja a modellt, akkor választhat, hogy egy adott szituációban melyiket alkalmazza.

Ezekben az asztmamodellekben a légutak összehúzódásának mértékét az ún. asztmafaktor jellemzi, amely egy légút összehúzódásának mértékét adja meg %-ban. Egészséges légútnál az asztma faktor 0 %, teljes elzáródásnál pedig 100 %.

Asztmamodell I.: Egyetlen asztmafaktor jellemzi a bronchialis generációk szűkületét, azaz feltételezzük, hogy minden bronchialis generációban minden légút azonos mértékben szűkült össze.

Asztmamodell II.: A maximum 21 bronchialis generációt 21 asztmafaktor jellemzi, azaz minden bronchialis generációban az asztmafaktor értéke különböző lehet, azonban egy generáción belül minden légútra az összehúzódás mértéke azonos.

Asztmamodell III.: A maximum 21 bronchialis generációt 21 asztmafaktor intervallum jellemzi, minimális és maximális asztmafaktorokkal megadva. Ezen intervallumokon belül változhat az asztmafaktor értéke vagy egyenletes eloszlás, vagy normális eloszlás szerint. Ezen kívül minden bronchialis generációban bemenő adat a szűkület jelenlétének valószínűsége, amely megadja, hogy az adott generációban átlagosan a légutak hányadrészeben van szűkület. Így ebben a modellben egy-egy generáción belül nem feltétlenül az összes cső szűkül össze, és az összeszűkültekben is különböző mértékű lehet a szűkület mértéke az eloszlásokból történő véletlen sorsolások révén. E modellben az asztmafaktorok mindig csak a bronchus terminalisig alkalmazandók, így amennyiben egy adott útvonal előbb eléri a bronchus terminalist, mint a 21. generáció (akár már a 12.-ben is elérheti), akkor azon az útvonalon a bronchus terminalis után már nem lesz asztmatikus összehúzódás.

A COPD modellezése

E betegek légúti aeroszol depozícióeloszlásának leírása a fenti asztmamoddellal valósítható meg, ugyanis e modellek attól függetlenül alkalmazhatóak, hogy az összehúzóds hosszu ideig tart-e vagy sem. Ha e betegségekhez emphysema is társul, ami természetesen az asztmánál is előfordulhat, akkor az alábbi emphysema-modell alkalmazása is szükséges.

A tüdőmodell továbbfejlesztése emphysemás betegekre: Az emphysema-modell

Emphysema (emfizéma) alatt a tüdő acinaris részében bekövetkező abnormális alveolus-megnagyobbodást (felfújódást) értjük. Az emphysema kialakulását általában az alveoláris csövek szűkülete idézi elő, mivel ezek akadályozzák kilégzéskor a levegő távozását az alveolusokból. A normálisnál nagyobb mennyiségben bennmaradt levegő hatására az alveolusok a megszokottnál nagyobb mértékben tágulnak ki, majd falaik szétrepednek, így az alveolusok összeolvadnak. Az ilyen károsodások miatt a tüdő külső gázcserére alkalmas felülete csökken, aminek következtében légzési nehézségek léphetnek fel. Az emphysema négy különböző formáját szokás megkülönböztetni. A kifejlesztett modell, amelyet részletesen az asztmamoddell után mutatok be, mind a négy esetben alkalmazható.

Az emphysema négy fajtáját az alábbiak jellemzik:

1. centroacinaris emphysema: a felsőbb acinaris csövek emphysemája,
2. paraszeptalis emphysema: az alsóbb acinaris csövek és a légútyagzsákok (sacculus alveolus) emphysemája,
3. panacinaris emphysema: minden acinaris generációban, valamint a légútyagzsákokban fellépő emphysema,
4. bullósus emphysema: az előző három típus végső stádiuma, melyben az összeolvadt, felfúvódott alveolusok átmérője akár néhány centiméteres is lehet. Ezeknek a nagy légútyagoknak, az ún. bulláknak a gázcserére alkalmas felülete nagyon kicsi az eredetileg e szövetrészhöz tartozó alveolusok felületéhez képest.

A sztochasztikus tüdőmodellbe beépített emphysema-modell szerkezeti felépítése a fenti asztmamoddell III struktúrájához hasonlít. Az alveoláris csövekre, azaz a ductus alveolusokra vonatkozó emphysema faktorok jelentése hasonló az asztmafaktorokéhoz, azaz e csövek acinaris generációnkénti szűkületének valószínűségét, illetve minimális és maximális mértékét adják meg %-ban. Az adott intervallumon belül sorsolt összehúzóds mértékének eloszlása egyenletes vagy normális eloszlású, ami bemenő adatként adható meg.

Az alveolusok tágulásának mértéke hasonlóan adható meg, mint a csövek szűkülete, azaz az alveolusokra vonatkozó emphysema-faktorok az acinaris generációnkénti alveolustágulás valószínűségét, illetve minimális és maximális mértékét adják meg %-ban. Az adott intervallumon belül sorsolt tágulás mértékének eloszlása egyenletes vagy normális eloszlású, ami szintén bemenő adatként választható.

Külön nem modellezzük a légúti elzáródást, hanem ezen esetben egyszerűen 100%-os emphysema-faktort alkalmazunk.

A maximum tizenkét acinaris generáció közül az utolsó már minden esetben légútyagzsák. Ezért csak az első tizenegy acinaris generációra adható meg az acinaris csövekre (ductus alveolusokra) vonatkozó összeszűkülési faktor.

A légútyagzsákok alveolusaira (sacculus alveolus) vonatkozó emphysema-faktorok a következők: (i) a sacculus alveolusok tágulásának valószínűsége százalékban, azaz hogy abban a generációban a sacculus alveolusok hány százaléka tágult, továbbá (ii) a sacculus alveolusok tágulásának mértéke egy adott acinaris generációban minimum és maximum értékekkel %-ban megadva. Légútyagzsákok a 7-12 acinaris generáció tartományban

fordulhatnak elő. Acinaris légúti generációnként az adott intervallumon belül sorsolt táglás mértékének eloszlása itt is vagy egyenletes, vagy normális eloszlású, ami bemenő adatként választható.

Az emphysema-faktorok segítségével a bullózus emphysema is modellezhető, mégpedig az alveoláris és a bronchioláris csövek extrém szűkületével. A bullák ugyanis nyomják a környező tüdőszövetet, és az ottani légutakban elzáródást vagy szűkületet okoznak. Fontos az is, hogy a depozíció a bullákban elhanyagolható, mivel a bullákban a légcsere minimális, és felületük a térfogatukhoz képest kicsi a légzőrendszerben megszokott felület per térfogat arányokhoz képest.

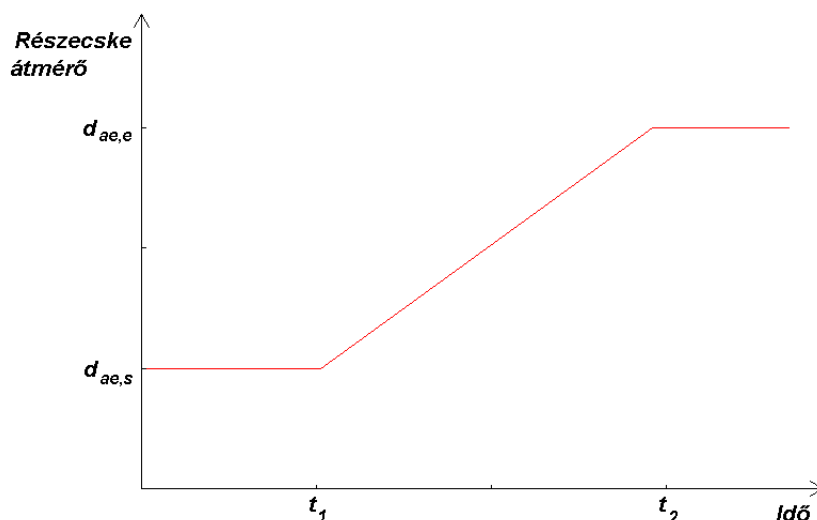
A nyákelzáródás modellezése

Bizonyos légúti betegségeknél igen sok nyák képződhet, ami a légutak további szűkületéhez és részleges elzáródásához vezethet. Ezt és a fenti betegségek kombinációját, megfelelő asztma- és emphysema-faktorok együttesével modellezhetjük. Az elzáródást külön nem kell modellezni, mert az elzáródott légútban nincs depozíció. Ha a légutak nem elhanyagolható része záródik el, például egy centrális légút eldugulása esetén, akkor a megmaradó légutakban nagyobb lesz az áramlás sebessége a perctérfogat megtartása mellett. Ezt a légzési térfogat (tidal volume) megfelelő növelésével modellezhetjük.

Változó részecskeméret (higroszkópikuság és párolgás) modellezése

A részecskék méretváltozását kétféle időfüggvénnyel modelleztük, egy elsőfokú és egy harmadfokú polinommal. Bemeneti adatként megadható, hogy a futás során mely időfüggvényt alkalmazza a program. A függvények bemeneti paraméterei mindkét esetben azonosak.

A) A részecskék higroszkópikus átmérőnövekedését, illetve a párolgásból adódó átmérőcsökkenést lineáris függvénnyel közelítjük (2. ábra).



2. ábra A részecskék átmérőjének időbeli változását lineáris függvénnyel írjuk le

$d_{ae,s}$ = kezdeti aerodinamikai átmérő (aerodynamic starting diameter),
 $d_{ae,e}$ = egyensúlyi aerodinamikai átmérő (aerodynamic equilibrium diameter),
 t_1 = az az időpillanat, amikor a részecske mérete az inhalációt követve változni kezd,
 t_2 = az az időpillanat, amikor a részecske mérete az adott közegben eléri az egyensúlyi állapotot.

Vezessük be az úgynevezett növekedési arányt, Gr -t (growth ratio):

$$\frac{d_{ae,e} - d_{ae,s}}{t_2 - t_1} = Gr \quad (1)$$

Ekkor a függvény a következő módon adható meg:

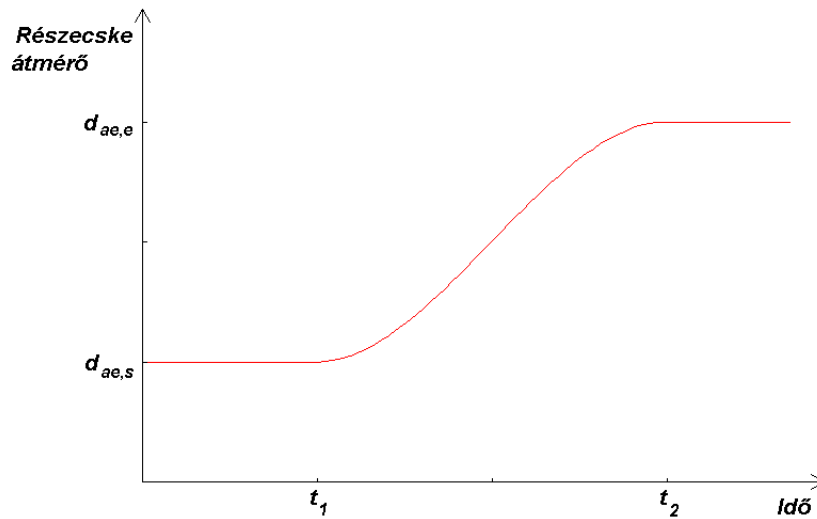
$$d_{ae,t} = d_{ae,s} \quad , \text{ ha } t \leq t_1 \quad (2)$$

$$d_{ae,t} = Gr(t - t_1) + d_{ae,s} \quad , \text{ ha } t_1 < t < t_2 \quad (3)$$

$$d_{ae,t} = d_{ae,e} \quad , \text{ ha } t \geq t_2, \quad (4)$$

ahol $d_{ae,t}$ a részecske aerodinamikai átmérője az adott t időpillanatban.

B) Az átmérőváltozást t_1 és t_2 között közelíthetjük harmadfokú polinommal (szigmoid függvénnyel):



3. ábra A részecskék átmérőjének időbeli változását szigmoid függvénnyel írjuk le

Ekkor a függvény a következő módon adható meg:

$$d_{ae,t} = d_{ae,s} \quad , \text{ ha } t \leq t_1 \quad (5)$$

$$d_{ae,t} = d_{ae,e} \quad , \text{ ha } t \geq t_2 \quad (6)$$

$$d_{ae,t} = (d_{ae,e} - d_{ae,s}) \left(\frac{t - t_1}{t_2 - t_1} \right)^2 \left(3 - 2 \frac{t - t_1}{t_2 - t_1} \right) + d_{ae,s} \quad , \text{ ha } t_1 < t < t_2, \quad (7)$$

ahol $d_{ae,t}$ a részecske aerodinamikai átmérője az adott t időpillanatban.

A $d_{ae,t} = f(t)$ függvényre teljesülnek az alábbi feltételek:

$$f(t_1) = d_{ae,s} \quad (8)$$

$$f(t_2) = d_{ae,e} \quad (9)$$

$$f'(t_1) = f'(t_2) = 0. \quad (10)$$

A tüdőmodell bemeneti paraméterei mindkét függvény esetén: $d_{ae,s}$, $d_{ae,e}$, t_1 , t_2 .

Ekvivalens átmérők bevezetése

A modellel meghatározható gömb és merev szál alakú részecskék ekvivalens átmérője gravitációs ülepedésre és impakcióra vonatkozóan a következő, az irodalomban is megtalálható (például: Balásházy és mások 1990) összefüggések alapján.

A) Gömb alakú részecskék esetén az ekvivalens átmérő:

$$d_e = d \sqrt{\frac{\sigma}{\sigma_o}}, \quad (11)$$

ahol d a részecske átmérője, σ a részecske sűrűsége, σ_o az egységnyi sűrűség.

B) Szál alakú részecskék esetén:

A szedimentációra vonatkozó ekvivalens átmérő:

Ha a szál hossz tengelye párhuzamos a sebesség irányával:

$$d_{es\parallel} = \frac{3}{2} d_f \sqrt{\frac{\sigma}{\sigma_o} (\ln(2\beta) - 0,5)}, \quad (12)$$

ahol d_f a szál mint henger átmérője, σ a részecske sűrűsége, σ_o az egységnyi sűrűség, $\beta =$ szálhossz/átmérő arány (aspect ratio), $d_{es\parallel}$ az áramlás irányával párhuzamos szál alakú részecske szedimentációs ekvivalens átmérője.

Ha a szál hossz tengelye merőleges a sebesség irányára:

$$d_{es\perp} = \frac{3}{4} d_f \sqrt{\frac{2\sigma}{\sigma_o} (\ln(2\beta) + 0,5)}, \quad (13)$$

ahol $d_{es\perp}$ az áramlás irányára merőleges szál alakú részecske szedimentációs ekvivalens átmérője.

Ha a szál elhelyezkedése véletlenszerű:

$$d_{es_r} = \frac{3}{2} d_f \sqrt{\frac{\frac{\sigma}{\sigma_o}}{\frac{0,385}{\ln(2\beta) - 0,5} + \frac{1,23}{\ln(2\beta) + 0,5}}}, \quad (14)$$

ahol d_{es_r} a véletlenszerűen helyezkedő szál alakú részecske szedimentációs ekvivalens átmérője.

Az impakcióra vonatkozó ekvivalens átmérő:

Ha a szál hossz tengelye párhuzamos a sebesség irányával:

$$d_{ei_{\parallel}} = d_{es_{\parallel}}, \quad (15)$$

ahol $d_{ei_{\parallel}}$ az áramlás irányával párhuzamos szál alakú részecske impakciós ekvivalens átmérője.

Ha a szál hossz tengelye merőleges a sebesség irányára:

$$d_{ei_{\perp}} = d_{es_{\perp}}, \quad (16)$$

ahol $d_{ei_{\perp}}$ az áramlás irányára merőleges szál alakú részecske impakciós ekvivalens átmérője.

Ha a szál elhelyezkedése véletlenszerű:

$$d_{ei_r} = d_{es_r}, \quad (17)$$

ahol d_{ei_r} a véletlenszerűen elhelyezkedő szál alakú részecske impakciós ekvivalens átmérője.

Az interszepció (elfogás) modellezése

Az interszepció azt a mechanizmust jelenti, hogy a részecske előbb kiüledik, minthogy a tömegközéppontja elérné a légút falát, mert valamely pontja előbb éri el a falat, mint a tömegközéppontja. Kompakt szilárd részecskék esetén e mechanizmus jelentősége elhanyagolható, mert a légutak átmérője sokkal nagyobb, mint a részecskék mérete. Azonban szál alakú és nagyméretű, de igen kis sűrűségű részecskékénél az interszepció jelentős kiüledési mechanizmus lehet. E kiüledési hatásfokot növelő mechanizmust a részecskedepozíciót analitikusan leíró modellekkel, mint amilyen a sztochasztikus tüdőmodell is, csak igen durva közelítéssel lehet modellezni. Igazi pontosságot csak numerikus áramlástanai számításoktól remélhetünk. A sztochasztikus tüdőmodellel szál alakú részecskék deposzícióját is szeretnénk volna becsülni, ezért az interszepcióra levezettük az alábbi közelítést.

A mechanizmus valószínűsége különböző profilú áramlásokra eltérő, mivel a sebességprofilnak megfelelően egységnyi idő alatt a cső keresztmetszetének egyes részein különböző mennyiségű részecske haladhat át. Ezért e mechanizmus leírásakor figyelembe vettük az áramlási profil jellegét. Az interszepció modellezését a sztochasztikus tüdőmodellel egyenletes és parabolikus sebességprofilok eseteire valósítottuk meg.

Szál alakú részecske esetén az interszepció úgynevezett effektív hossza l_i a következő értékeket veszi fel:

a szál párhuzamos az áramlás irányával: $l_i = d_f/2$, ahol d_f a szál (mint henger) átmérője,

a szál merőleges az áramlás irányára: $l_i = l_f/2$, ahol l_f a szál hossza,
a szál elhelyezkedése véletlenszerű: $l_i = l_f/3$.

Az első kettő magától értetődően adódik, az utóbbi integrálással kiszámítható (részletesen lásd: Balásházy és mások 1990). A számítás lényege, hogy, ha egy homogén merev szál véletlenszerűen forog a tömegközéppontja körül, akkor egy l_f sugarú gömböt, egy adott irányú vetülete pedig egy ugyanilyen sugarú kört ír le. E kettő hányadosa az átlagos vetületi távolságot adja, ami $2 l_f/3$. Az interszepció effektív hossza pedig e mennyiség fele, azaz $l_f/3$.

Inhaláció esetén az interszepció valószínűségét légúti elágazásonként a következőképpen lehet kiszámolni: azon részecskék számához, amelyek az elágazás bejáratának falától az interszepció effektív hosszánál (l_i) nem távolabb léptek be, hozzá kell adni azon részecskék számát, amelyek az elágazás bejáratának közepén egy $2l_i$ szélességű sávban léptek be, majd az így kapott összeget el kell osztani az elágazásba belépő részecskék számával. A $2l_i$ szélességű sáv az elágazás csúcsán történő interszepciót modellezi. E valószínűségeket egyenletes profilú és parabolikus profilú áramlásra elemi matematikai módszerekkel analitikusan levezettük.

A légutak felületének számítása

A sztochasztikus tüdőmodell közvetlenül nem adja meg egy-egy légúti generáció felületét, hiszen csak sorsolt részecskeútvonalakat számol, és az elágazásoknál csak az egyik leányág adatait őrzi meg. A depozíciósűrűség meghatározása azonban feladat lehet, hiszen a biológiai hatás sokszor elsősorban a lokális terheléstől, vagyis a depozíciósűrűségtől függ.

A disszertáció szerzője a következő felületszámítási módszert dolgozta ki a kiülepedési sűrűség meghatározásához.

A tracheobronchialis részben a felületszámítás a következő:

$$A_i = S_i N_i, \quad (18)$$

ahol A_i az i -edik légúti generáció összfelülete, S_i egyetlen i -edik generációbeli légút átlagos felülete, N_i pedig a légutak száma az i -edik generációban. S_i a sztochasztikus tüdőmodellben úgy számítható ki, hogy nagyszámú részecskepályát sorsolunk, miközben a kiülepedési mechanizmusokat kiiktatjuk, így minden részecske elmegy a légút fizikai végéig. Ekkor

$$S_i = \frac{\sum_{j=1}^k S_{ij}}{k}, \quad (19)$$

ahol S_{ij} az i -edik generációban a j -edik sorsolt légút felülete, k a sorsolt részecskék, azaz részecskeútvonalak száma.

Adott bronchialis légúti generáción belül a légutak száma a következő:

$$N_i = 2N_{i-1}(1 - p_{i-1}), \quad (20)$$

ahol p_{i-1} az eggyel korábbi generációban a termináció valószínűsége. Az 1. generáció a légcső ($i = 1$). A termináció légúti generációnkénti valószínűségét a sztochasztikus tüdőmodell kísérleti adatokból származtatta. E valószínűség azt adja meg, hogy egy adott generációban sorsolt cső mekkora valószínűséggel lesz bronchiolus terminalis, azaz az utolsó bronchialis, még nem acinaris cső.

Az acinaris rész felületszámítása a következő

A bemenő paraméterek megfelelő választásával kiiktatjuk a depozíciós folyamatokat és az alveolusba történő belépést is. Ekkor kellően nagyszámú részecskepálya sorsolása esetén az átlagos acinaris felület az i -edik generációban (A_i):

$$A_i = \frac{l_i}{\sum_{i=13}^{33} l_i} A_{tot} \quad , \quad (21)$$

ahol l_i az i -edik, $\sum l_i$ pedig valamennyi acinaris generációba lépés száma, A_{tot} pedig a teljes acinaris összfelület. Utóbbi az irodalomból ismert, vagy ha nem, akkor referencia adatokból az alább ismertetett módon származtatható.

A tüdő felületére vonatkozó skálázás megvalósítása

A tüdő felületének méretére a tüdő és a belélegzett levegő térfogati adataiból következtethetünk. A térfogati adatok különböző életkorú gyermekekre, nőkre és férfiakra megtalálhatóak a szakirodalomban (pl. ICRP 66, 1994), ezen túlmenően légzésfunkciós vizsgálatokkal is mérhetők. Ha valamely térfogatra már ismert a légzőrendszer felülete, akkor az alábbi módon számíthatjuk ki más tetszőleges térfogatokhoz tartozó felületeket.

Feltételezzük, hogy a funkcionális reziduális kapacitás (FRC), azaz normál kilégzés után a tüdő térfogata) és a légzési térfogat (V_T) összege kétharmadik hatványának aránya megegyezik a két légzésintenzitásnak megfelelő acinaris felületek arányával. Ekkor az acinaris felületek aránya (Sc) a következő:

$$Sc = \left(\frac{V_{T1} + FRC_1}{V_{T2} + FRC_2} \right)^{2/3} = \frac{A_{tot1}}{A_{tot2}} \quad , \quad (22)$$

ahol A_{tot1} , A_{tot2} az acinaris felületek, V_{T1} , V_{T2} , FRC_1 , FRC_2 a megfelelő V_T és FRC értékek.

Ülő pozíciónak megfelelő légzési feltételeknek kitett átlagos fehér férfi acinaris összfelülete 148 m^2 (ICRP66, 1994), V_T és FRC értékei pedig a következők: $V_T = 0,75 \text{ l}$ és $FRC = 3,3 \text{ l}$ (ICRP 66, 1994).

Különböző életkorú gyermekekre, valamint nőkre és férfiakra néhány jellemző légzési mód eseteire a V_T és az FRC adatok megtalálhatóak a szakirodalomban (ICRP 66, 1994). Ezek alapján a fenti egyenletből kiszámítható a rájuk vonatkozó Sc skálafaktor, illetve a tüdő acinaris részének felülete.

Légzésfunkciós vizsgálatok eredményei alapján az FRC és a V_T ismeretében természetesen egy adott személyre és adott légzési módra is kiszámítható a skálafaktor és a tüdőfelület.

A számított depozíciós frakció empirikus szórása

A sztochasztikus tüdőmodell számolja a kiülepedési frakció mint átlag, relatív korrigált empirikus szórását. Ezt a következő egyenletből határozza meg:

$$\overline{s}_r = \sqrt{\frac{1}{n-1} \left(\frac{n}{n_d} - 1 \right)} 100 (\%), \quad (23)$$

ahol n az összes sorsolt részecske száma és n_d a kérdéses területen kiülepedett részecskék száma. Szinte valamennyi, a következő fejezetben szereplő számítást százezer inhalált sorsolt részecskére végeztünk el. Így a relatív empirikus szórás 0,1 %-os kiülepedési frakciónál 10 % alatt van, 1 %-os kiülepedési frakciónál kb. 3 %, 10 %-os depozíciónál pedig kisebb, mint 1 %. Az ott bemutatott ábrákon a kiülepedési frakció szinte mindig 1 % feletti, ezért a szórást nem tüntettem fel.

2. A sztochasztikus tüdőmodell alkalmazása

2.1. Aeroszolok légzőrendszeri kiülepedése egészséges, asztmás és emphysemás tüdőben

Depozícióeloszlás az egészséges légzőrendszerben

Az inhalált részecskék légúti kiülepedését elsősorban a légutak geometriája, a légzési mód és az aeroszol részecskékre jellemző paraméterek befolyásolják. A légúti geometria és a légzési mód függ a kortól, de az egyéni változatosság is jelentős. Ugyanakkor a nemek közötti különbség viszont nem meghatározó. Az aeroszolok jellemzői, mint például a méreteloszlás, a sűrűség, a koncentráció, vagy az alak nem feltétlenül állandóak időben, ugyanis a részecskék deformálódhatnak, összetapadhatnak, koagulálhatnak, párologhatnak, vagy vizet köthetnek meg (Salma és társai 2002a; Salma, Balásházy, Hofmann, Záray 2002b; Kertész és társai, 2002). Így tehát nemcsak az aeroszolok tulajdonságai, de a tulajdonságok időbeni változása is számottevően befolyásolhatja a légzőrendszeri kiülepedést. Egy esetleges légúti vagy légzőrendszeri betegség tovább módosíthatja a légúti depozíció mértékét és eloszlását. A kidolgozott asztma- és emphysema-modellekkel számításokat végeztünk annak érdekében, hogy összehasonlíthassuk a légúti depozícióeloszlásait egészséges és asztmás tüdőben.

Ahhoz, hogy az e betegségekre jellemző realisztikus légúti depozícióeloszlásokat meghatározhassuk, mind a légúti geometriai elváltozásokat, mind a légzési mód jellemzőit illetően valósághű bemenő adatokra van szükségünk. Az irodalomban nem találtunk adatot arra vonatkozóan, hogy asztmás, COPD-s, illetve emphysemás betegek esetén pontosan milyen mértékű szűkületek vagy tágulatok jellemzőek az egyes légúti generációkra. Számos hazai és külföldi pulmonológussal történt beszélgetés révén azonban mégis hozzájutottunk a modelljeink alkalmazásához szükséges input adatokhoz különböző súlyosságú asztma és emphysema eseteire. Itt szeretném kiemelni Dr. Horváth Ildikó (Simmelweis Egyetem, Tüdőklinika) igen alapos és körültekintő munkáját, aki az első bemenő adatokat szolgáltatta, továbbá Dr. Horváth Alpár (Kaposi Mór Oktató Kórház) szívélyes segítségét, aki az irodalmazáson túl kész volt szakmai összejöveleteket szervezni és betegek százainak legkülönbözőbb légzésfunkciós adatait analizálni, hogy modelljeinkhez minél realisztikusabb bemenő adatokat szolgáltatthasson.

1. táblázat A fontosabb légzési paraméterértékek alakulása egészséges felnőtt fehér embernél a négy karakterisztikus légzési mód eseteiben (ICRP66 1994).

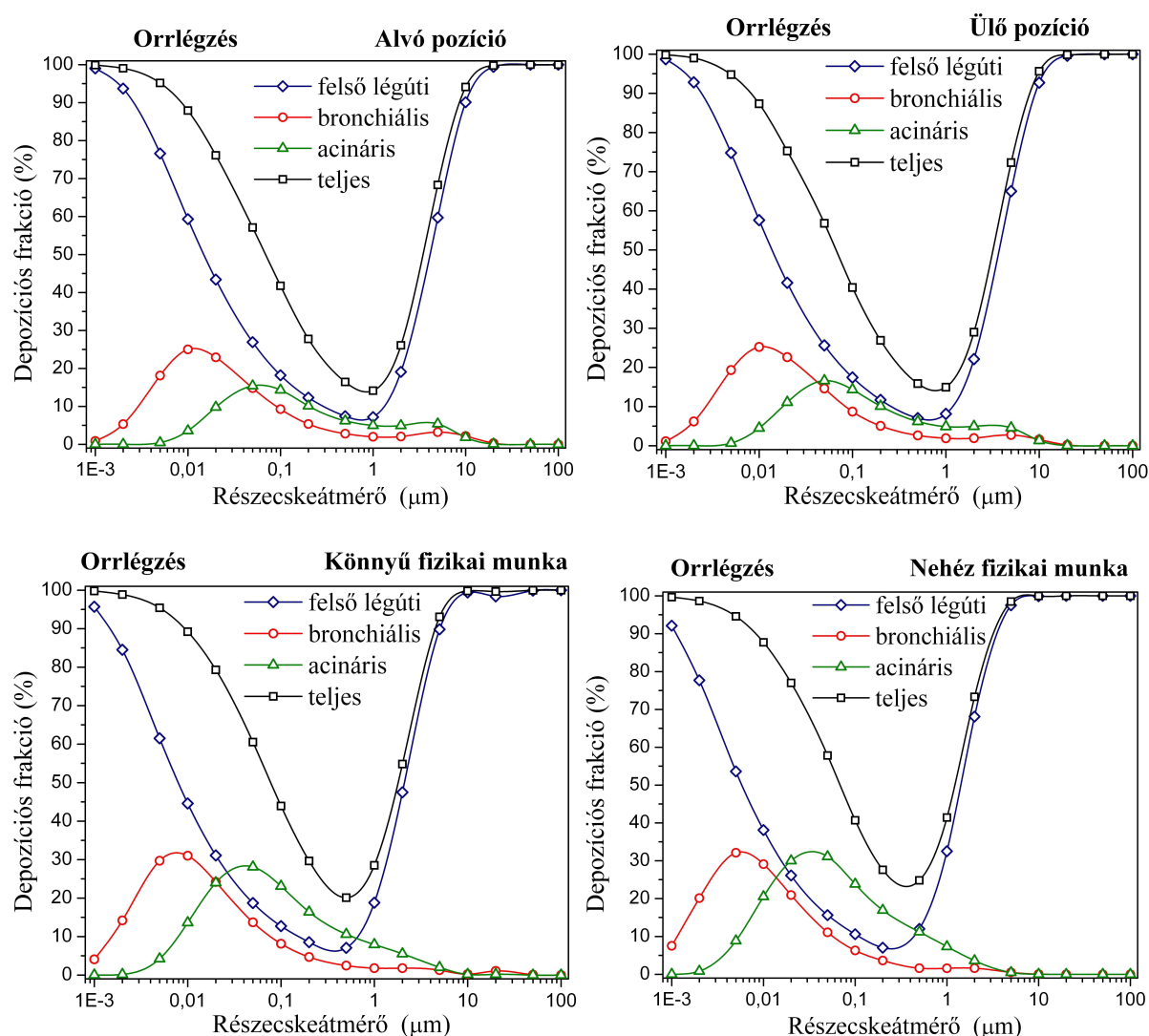
FRC: funkcionális maradék kapacitás, V_T : légzési térfogat

		Alvó*	Ülő*	Könnyű fizikai munka*	Nehéz fizikai munka**
FRC (cm ³)	nő	2680			
	férfi	3300			
V_T (cm ³)	nő	444	464	992	1364
	férfi	625	750	1250	1923
Frekvencia (1/perc)	nő	12	14	21	33
	férfi	12	12	20	26
A be- és kilégzés időaránya		1:1			
Légzési szünet		nincs			

* orrlégzés, ** 50% orr és 50% szájlégzés

Az ICRP66 (1994) publikáció négy karakterisztikus légzési módot különböztet meg, úgy, mint alvás alatti, ülő helyzetnek, könnyű fizikai munkának és nehéz fizikai munkának megfelelő légzési módot. Az első három esetben az egészséges ember orrlégzéssel, míg a nehéz fizikai munkánál 50–50 %-ban orron és szájon át lélegzik. E légzési módok főbb légzési paraméterértékeit felnőtt kaukázusi ember esetére az 1. táblázat foglalja össze.

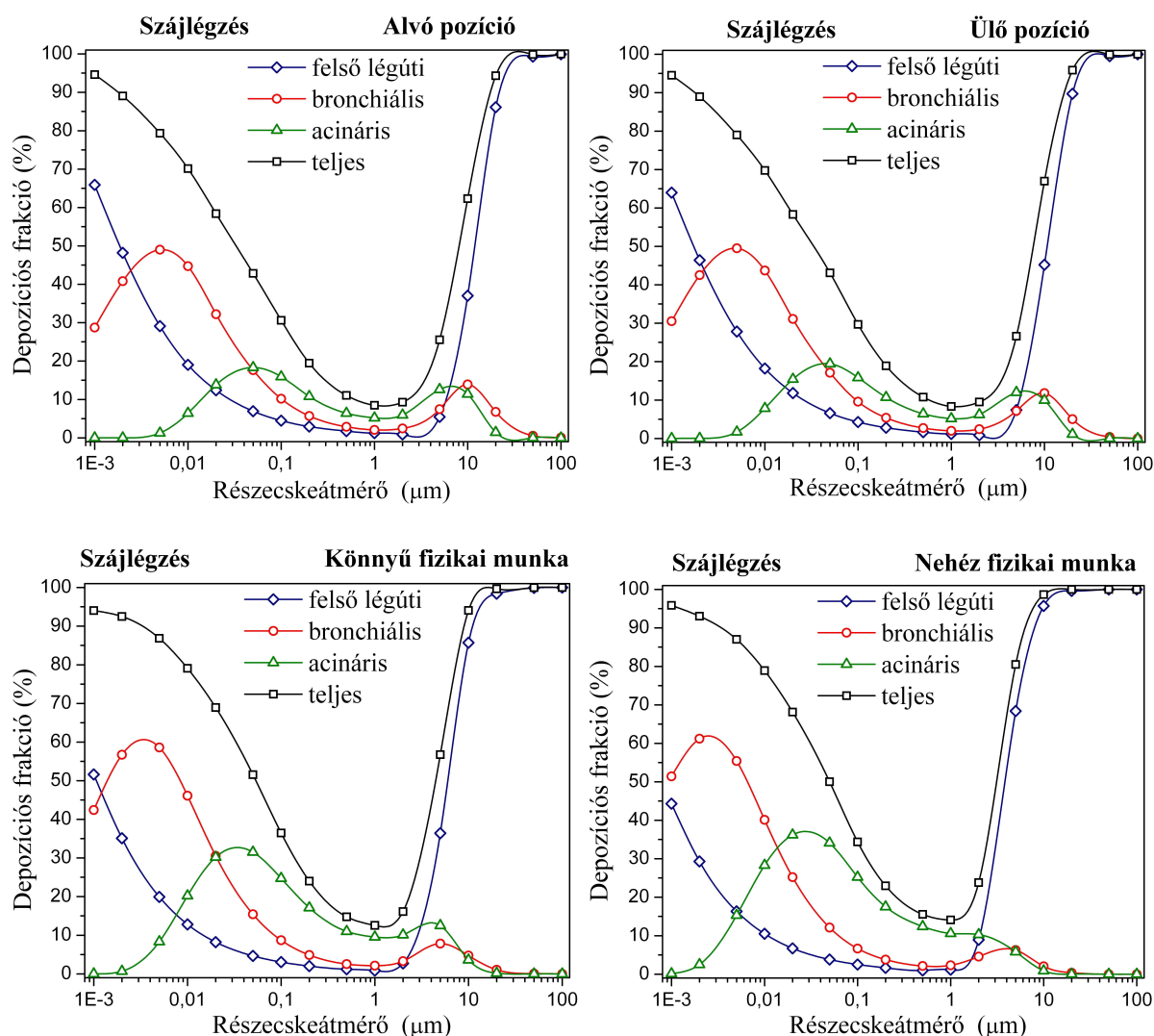
Ahhoz, hogy a beteg tüdőben elemezhesük a betegség kiülepedéseloszlásra gyakorolt hatását, először érdemes megvizsgálnunk a részecskekiülepedés eloszlását az egészséges légzőrendszerben. A számításokat felnőtt nőre és férfira is elvégeztük (ICRP66 „reference man”, 1994). Mivel azonban a nőkre és a férfiakra kapott depozícióeloszlások lényegében nem különböztek egymástól, ezért csak az egyiket mutatom be. Azért választottam a hölgyeket, mert rájuk vonatkozóan kevesebb az irodalmi adat.



4. ábra Regionális (felső légúti, bronchialis, acinaris) és teljes légzőrendszeri depozíciós frakciók a teljes inhalábilis részecskeméret-tartományban orrlégzésnél a négy jellemző légzési módra egészséges nő esetében

A 4. ábrán az orrlégzésre, az 5. ábrán pedig a szájlégzésre vonatkozó depozíciós frakciókat mutatjuk be a négy jellemző légzési módra a három karakterisztikus légzőrendszeri régióban (felső légutak, bronchialis régió, acinaris régió) és a teljes légzőrendszerben a teljes

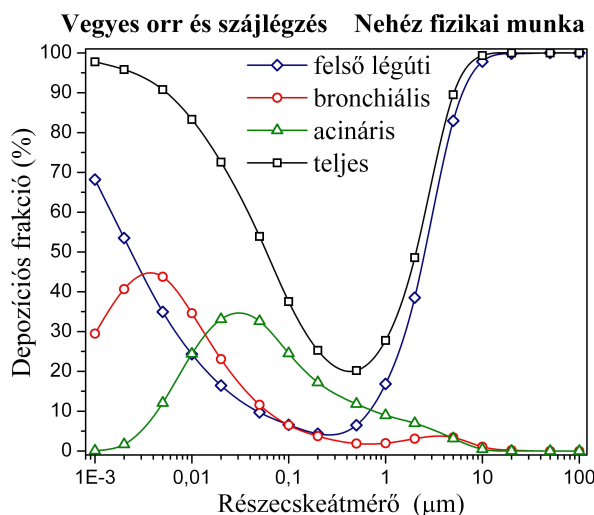
inhalábilis részecskeméret-tartományban. Bár mint említettük az egészséges ember normál körülmények között az első három légzési módban orrlégzéssel, nehéz fizikai munkánál pedig vegyes, orr- és szájlégzéssel lélegzik. Mégis a depozícióeloszlásokat mindegyik légzési módra bemutatjuk mind orr-, mind szájlégzés esetén. Ezt azért tesszük, mert vannak jellemzően száj-, illetve jellemzően orrlégző emberek, továbbá az egészséges ember is, ha akar, válthat a két légzési típus között, így tehát érdemes megvizsgálni, hogy hogyan hat az orrlégzésről szájlégzésre való váltás a depozícióeloszlásokra.



5. ábra Regionális (felső légúti, bronchialis, acináris) és teljes légzőrendszeri depozíciós frakciók a teljes inhalábilis részecskeméret-tartományban szájlégzésnél a négy jellemző légzési módra egészséges nő esetében

A 4. és 5. ábra valamennyi panelja igazolja, hogy a felső légutak igen jó hatásfokkal szűrik ki a nagyon kicsi és a nagy szemcséket, azaz a nanoméretű és a több mikronos részecskéket. Nyilvánvaló, hogy ez a szűrés az orr esetében jóval hatásosabb. Orrlégzés esetén a fent nevezett részecskék nemigen jutnak le a bronchialis és különösen az acináris régiókba. Ezért a mélyebb tüdőrégiókban a nano- és a több mikronos részecskék kiülepedési frakciója annak ellenére kicsi, hogy a regionális kiülepedési hatásfokuk (nem frakciójuk) a

légutak mély régióiban is nagy lenne⁵. Nézzük meg az ülő pozíciónak megfelelő légzési módot (jobb felső panelek). Itt orrlégzésnél (4. ábra) az acinaris régióban csak a 10 nm–1 µm-es tartományba eső részecskék depozíciós frakciója lesz nagyobb, mint 6 %, és sohasem éri el a 20 %-ot. Az acinaris régióban a kiülepedési maximum körülbelül 50 nm-nél van. A bronchialis kiülepedés maximuma 25 %, ami a 10 nm-es átmérőhöz tartozik. A teljes légzőrendszeri aeroszol depozíció minimuma 0,7-0,8 µm-nél található. Szájlégzésnél (5. ábra) az acinaris depozíciós görbe csak 3 nm alatt és 30 µm felett közelít a nullához. A két maximumot mutató görbe 10 nm és 10 µm között általában 10 % felett húzódik, kivéve az 1 µm körüli abszcissa értékét, ahol 7 %-ra csökken. A bronchialis depozíció szájlégzésnél jelentősebb, mint orrlégzés esetén, eltekintve a 0,5 µm–2 µm tartománytól, illetve az 50 µm feletti részecskék esetétől, ahol mindkét esetben gyakorlatilag nullává válik. Az orr- és szájlégzéshez tartozó depozíciós frakciók között a nanoaeroszlok esetében van lényeges különbség, mert ezekre a részecskeméretekre az orr tökéletes szűrő, és így már a bronchialis depozíció is gyakorlatilag elhanyagolható, nem beszélve az acinaris depozícióról (Alföldy és társai 2002). Szájlégzésnél viszont a felső légúti nanoaeroszol kiülepedés sosem éri el a 70 %-ot, a bronchialis depozíció pedig jelentős.



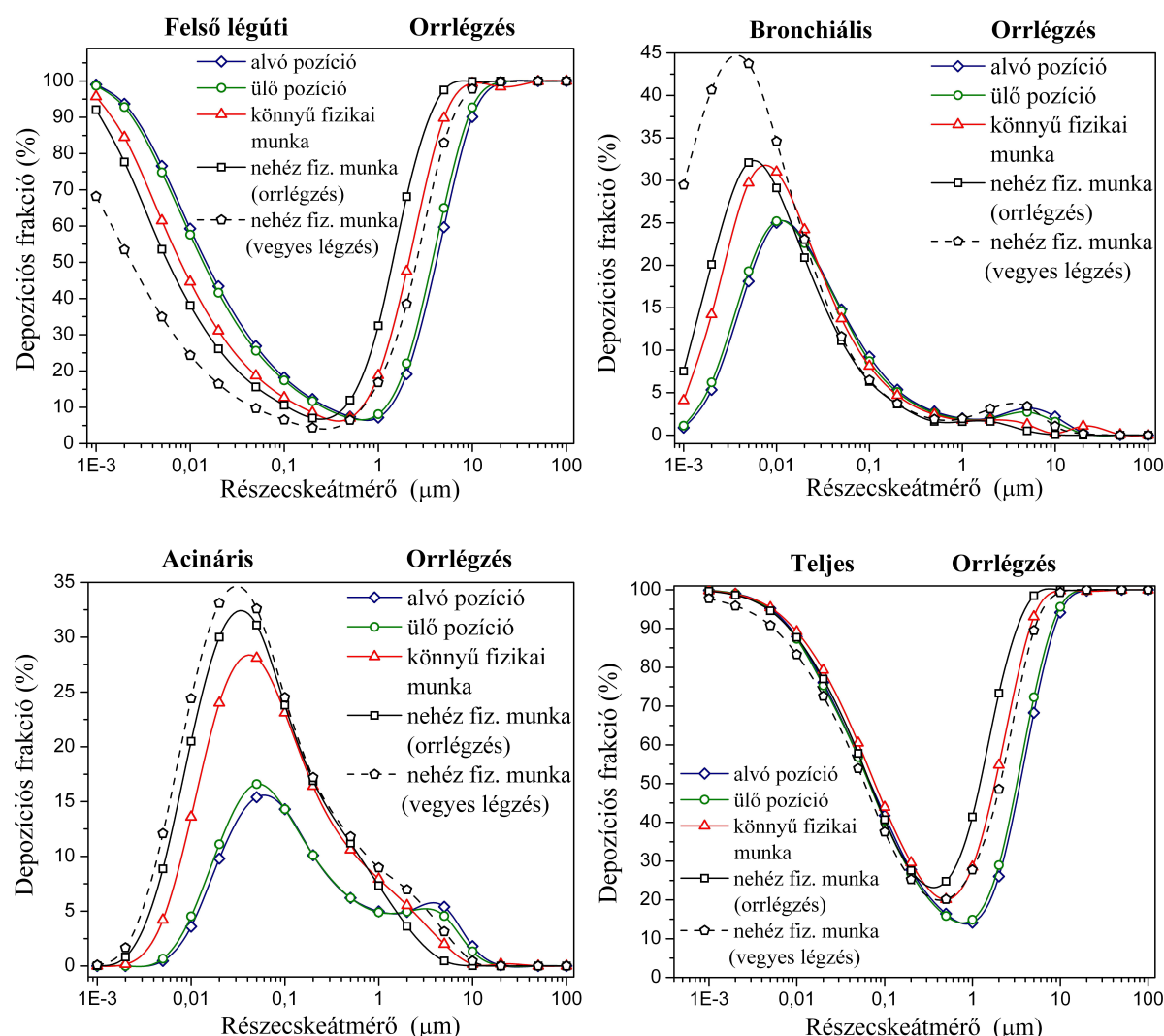
6. ábra Regionális (felső légúti, bronchialis, acinaris) és teljes légzőrendszeri depozíciós frakciók a teljes inhalábilis részecskeméret-tartományban 50 % orr- és 50 % szájlégzésnél nehéz fizikai munkának megfelelő légzési módra egészséges nő esetében

A 6. ábra a leggyakoribb nehéz fizikai munkának megfelelő légzési típusra, azaz az 50 %-ban orr- és 50 %-ban szájlégzésnek megfelelő lélegzetvétel esetén mutatja a regionális és a teljes depozíciós frakció értékeit az 1 nm–100 µm-es részecskeméret-tartományban. Érthető módon az itteni értékek a 4. és az 5. ábrák jobb alsó paneljeinek átlagértékei.

A gyakorlati alkalmazások nagy száma miatt célszerű a depozíciós görbéket tüdőregiónként is csoportosítani. Ez azt jelenti, hogy az egyes légzési módoknál mind orrlégzés (7. ábra), mind szájlégzés (8. ábra) esetén érdemes összehasonlítani a felső légúti (bal felső panelek), a bronchialis (jobb felső panelek), az acinaris (bal alsó panelek) és a teljes

⁵ Depozíciós hatásfoknak a vizsgált tartományban kiülepedett és az abba belépett részecskeszámok hányadosát, míg depozíciós frakciónak a vizsgált tartományban kiülepedett és a belélegzett részecskeszámok hányadosát nevezzük.

(jobb alsó panelek) depozíciós frakciókat a részecskeméret függvényében. Valamennyi ábra öt görbét tartalmaz, ugyanis nehéz fizikai munkánál feltüntettük a vegyes légzés görbéjét is.



7. ábra Felső légúti, bronchialis, acináris és teljes légzőrendszeri depozíciós frakciók a teljes inhalábilis részecskeméret-tartományban orrlégzésnél a jellemző légzési módokra egészséges nő esetében

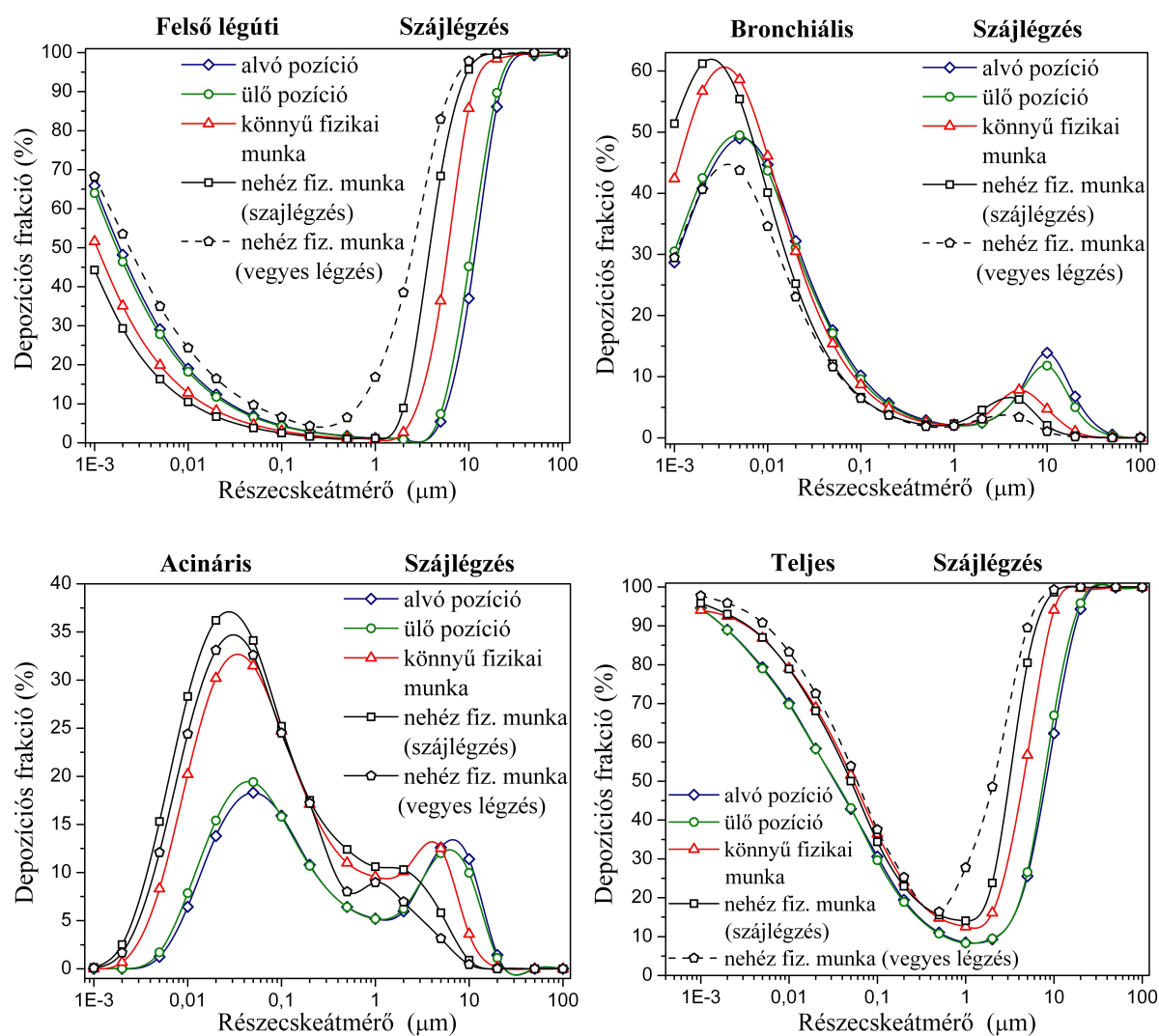
A felső légúti depozíciós frakció (bal felső panel) alvó légzési módnál az 1 nm-től 0,4 μm-ig terjedő tartományban a legnagyobb, míg a pusztán orrlégzés melletti nehéz fizikai munkának megfelelő légzési módnál a 0,4 μm feletti részecskeméret-tartományban a legjelentősebb. Ez azzal magyarázható, hogy ezen geometriai és áramlási paraméterek mellett kis részecskeméreteknél a diffúzió, nagyoknál viszont az impakció a domináns depozíciós folyamat, a diffúzió jelentőségét pedig a lassú, az impakcióét viszont a gyors légzés növeli.

A bronchialis depozíció (jobb felső panel) az 1 nm-től 20 nm-ig terjedő tartományban erősen függ a légzési módtól, de 20 nm felett a görbék elég közel vannak egymáshoz, jöllehet ez alól kivételt képez a 2 és 10 μm közötti tartomány. Az 1–20 nm tartományban a vegyes, orr és szájlégzéshez tartozó nehéz fizikai munkánál lesz a depozíció a legnagyobb, alvó légzési módnál pedig a legkisebb. Erre egyrészt az ad magyarázatot, hogy az orr jobb szűrő, mint a

száj, ezért a szájlégzéshez tartozó komponens nagyobb bronchialis járulékot eredményez, másrészt pedig kis részecskeméreteknél a diffúzió a fő kiülepedési mechanizmus, amely lassúbb légmozgásra intenzívebb kiülepedést eredményez.

Az acinaris kiülepedési görbék (bal alsó panel) alakja és sorrendje hasonló azokhoz, amelyek a bronchialisokat jellemzik, kivéve a nanorészecskénél.

A teljes légzőrendszeri kiülepedési görbék (jobb alsó panel) az 1 nm-től 300 nm-ig terjedő tartományban egymáshoz közel vannak, azután a 20 μm -es méretig külön futnak, amely érték felett valamennyi légzési módnál gyakorlatilag 100 %-os a depozíciós frakció.

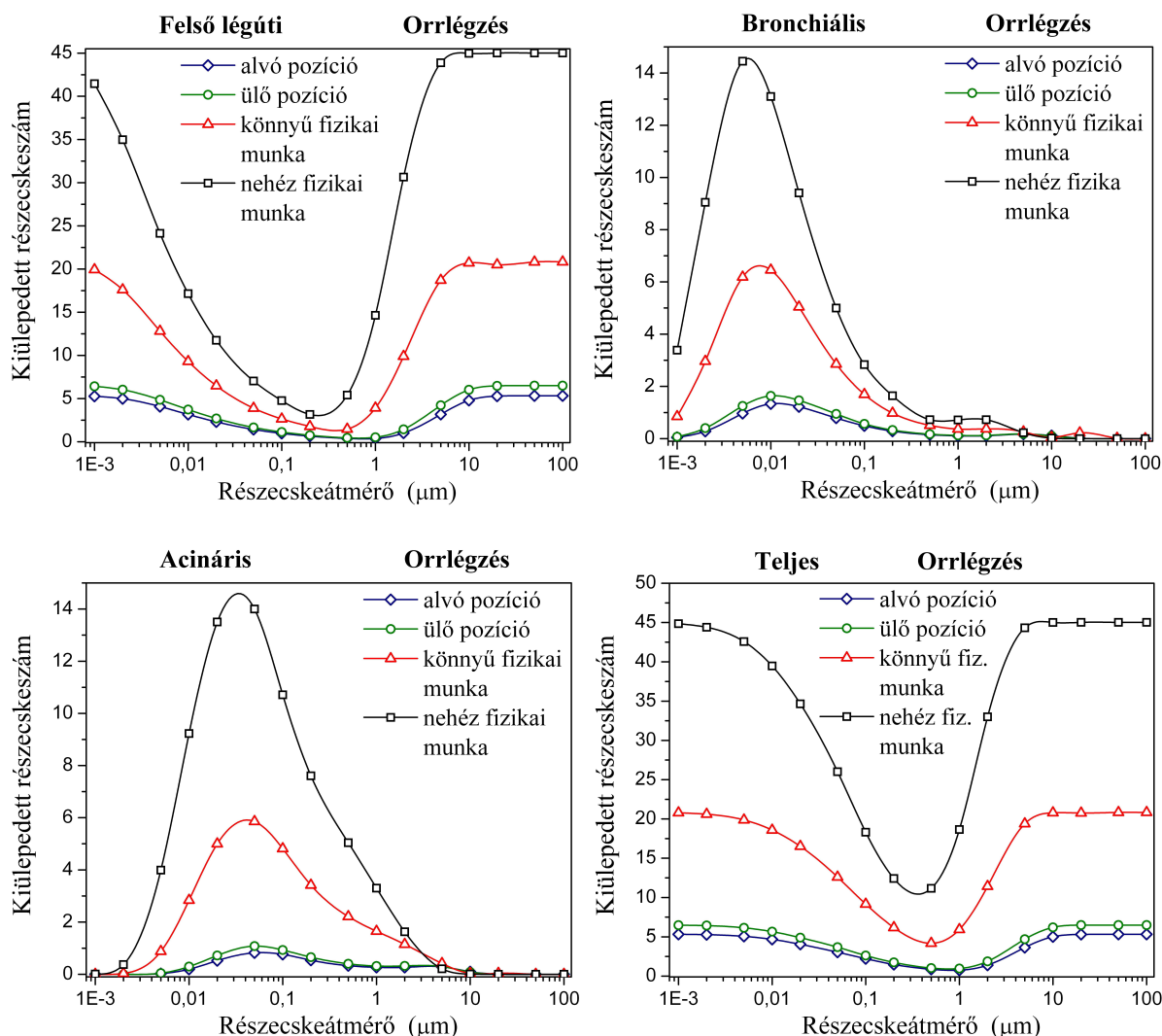


8. ábra Felső légúti, bronchialis, acinaris és teljes légzőrendszeri depozíciós frakciók a teljes inhalábilis részecskeméret-tartományban szájlégzésnél a jellemző légzési módokra, egészséges nő esetében

Mindezeket szájlégzés esetén a 8. ábra szemlélteti. Az orrlégzéshez képest a következő szignifikáns eltéréseket figyelhetjük meg. Egyrészt a felsőlégúti depozíciós frakció (bal felső panelek) a $2 \mu\text{m}$ -nél kisebb részecskék esetében lényegesen kisebb szájlégzésnél, mint orrlégzésnél. A 8. ábrán a teljes légzőrendszeri és a felső légúti kiülepedés esetében, valamennyi részecskeméreteknél a vegyes, orr- és szájlégzéshez tartozó görbe jelenti a

legnagyobb depozíciós frakciót, miközben orrlégzés esetén ez a görbe sohasem halad az összes többi görbe felett.

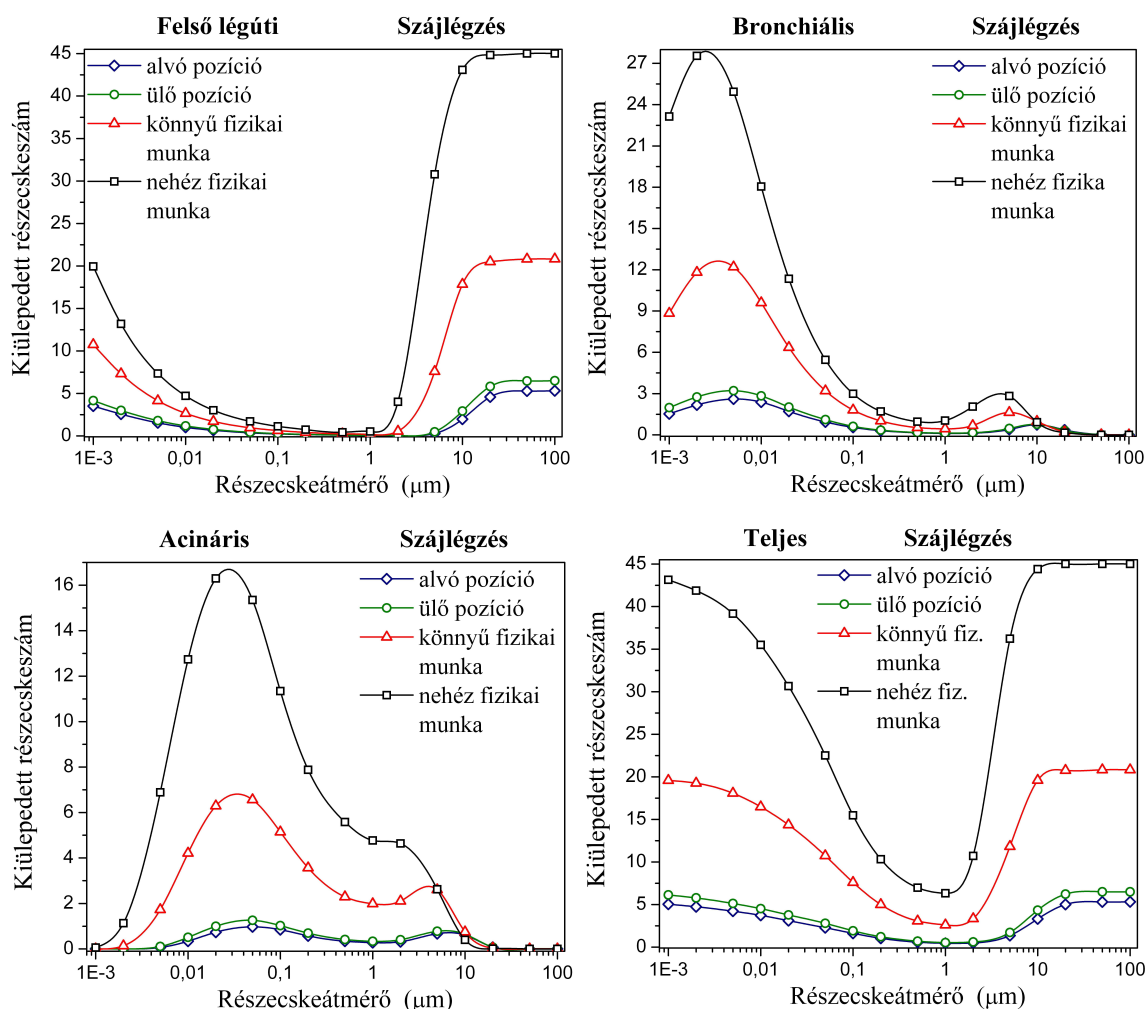
Szájlégzésnél (8. ábra) mind a bronchiális, mind az acináris depozíció nagyobb, mint orrlégzésnél (7. ábra). Az acináris kiülepedési görbék orr- és szájlégzés esetén 1 nm-től 1 μ m-ig, a bronchiálisok 20 nm-től 2 μ m-ig hasonló lefutásúak. Utóbbi esetben a görbék még a légzési módtól sem függenek.



9. ábra Felsőlégtúti, bronchialis, acináris és teljes légzőrendszeri kiülepedett részecskeszám egységnyi belélegzett aeroszol-koncentráció mellett egységnyi idő alatt orrlégzésnél a jellemző légzési módokra egészséges nő esetében a teljes inhalábilis részecskeméret-tartományban (részecskedarab/perc egységben). A nehéz fizikai munka esetében a légzési mód tisztán orrlégzés

Egy-egy régió vagy az egész légzőrendszer aeroszol-terhelésének jellemzésére nem minden esetben a depozíciós frakció a megfelelő mennyiség, ugyanis az egyes légzési módokban a légzési térfogat és a légzésidő (vagy, ha úgy tetszik, a légzési frekvencia) is különböző. Így egy hosszabb időre, pl. egy percre, egy órára vagy egy napra vonatkozó depozíciós terheléseket célszerűbb a perctérfogattal (a légzési térfogat és légzési frekvencia szorzatával) megszorozott depozíciós frakcióval jellemezni. A részecsketerhelést (darab/perc-ben) akkor kapjuk meg, ha összeszorozzuk egymással a légzési térfogatot, a légzési

frekvenciát, a depozíciós frakciót és a szám szerinti aeroszol-koncentrációt. A 8. és 9. ábra egységnyi aeroszol-koncentrációra (db/cm^3) vonatkoztatva mutatja be a regionális és teljes légzőrendszeri aeroszolrészecske-terhelés (db/perc) mértékét a fenti négy légzési módra orrlégzés (9. ábra) és szájlégzés (10. ábra) esetén.



10. ábra Felsőlégtúti, bronchialis, acináris és teljes légzőrendszeri kiülepedett részecskeszám egységnyi belélegzett aeroszol-koncentrációnál egységnyi idő alatt szájlégzésnél a jellemző légzési módokra egészséges nő esetében a teljes inhalábilis részecskeméret-tartományban (részecskedarab/perc egységben). A nehéz fizikai munka esetében a légzési mód tisztán orrlégzés

A perctérfogattal súlyozott depozíciós terhelések (9. és 10. ábra) szignifikánsan különböznek a depozíciósfrakció-eloszlásoktól (7. és 8. ábra). Az egységnyi idő alatt kiülepedett részecskeszámok valamennyi régióban, és így a teljes légzőrendszerben is nehéz fizikai munka mellett a legnagyobbak, és alvó légzési módnál a legalacsonyabbak mind orrlégzés (9. ábra), mind szájlégzés (10. ábra) esetén. Ott, ahol értékük nem nagyon kicsi, a görbék jól elkülönülnek, és nem metszik egymást. Nagy részecskeméreteknél (10 μm felett) a felső légúti és a teljes légzőrendszeri görbék telítődnek (vízszintesek), de egymástól jól elkülönülnek. Példaként megnézhetjük a nehéz fizikai munkához tartozó terhelés-értékeket, melyek kb. kilencszeresei az alvó légzési módnál fellépő terheléseknek, mind orr-, mind szájlégzés esetén.

Depozícióeloszlás asztmás betegeknél

A három bemutatott asztmamodell közül itt a legkomplexebbet mutatom be, azaz az asztmamodell III-at.. E modellben a legfeljebb huszonegy bronchialis generációt huszonegy összeszűkülési valószínűség, illetve huszonegy minimális és maximális asztma-faktor pár jellemzi. E huszonegy intervallumon belül a faktor értéke egyenletes vagy normális eloszlás szerint változhat, így a szűkületek egy légúti generáción belül is különböző mértékűek lehetnek. Több száz asztmás beteg légzésfunkciós adatának alapos tanulmányozása révén készült el a 2. táblázat, amely az egy-egy légúti generáción belüli összehúzódás valószínűségét és az esetleges összehúzódás minimális és maximális mértékét, vagyis az asztma faktorokat tartalmazza.

Ezek az asztmafaktorok természetesen jelentősen eltérhetnek a különböző betegek esetén. Ettől függetlenül segítségükkel, úgy gondoljuk, hogy az asztma különböző súlyossági osztályai modellezhetőek, azaz megbecsülhető, hogy az asztma alapvetően hogyan változtatja meg a depozíció eloszlását.

Asztmás megbetegedésnél a légzés térfogati jellemzői, azaz a funkcionális maradék kapacitás (FRC) és a légzési térfogat (V_T), továbbá a légzés frekvenciája és periódusának jellege is megváltozik. Egészséges ember esetén a be- és kilégzés azonos ideig tart, míg asztmásnál az asztma súlyosságától függően a ki- és belégzési idő hányadosa megnő, mert a beteg nem tudja elég gyorsan kilélegezni a bent lévő levegőt. A 3. táblázat az egészséges és asztmás betegekre jellemző fontosabb légzési paraméterértékeket mutatja be felnőtt nők és férfiak esetén.

2. táblázat Összeszűkülési valószínűségek és asztmafaktorok az asztma különböző súlyosságú osztályainál bronchialis légúti generációnként

Bronchialis légúti generáció- szám (-)	Az asztma súlyosság szerinti osztályai					
	I. és II. osztály		III. osztály		IV. osztály	
	Összeszűkülési valószínűség (%)	Asztma- faktor min. – max. (%)	Összeszűkülési valószínűség (%)	Asztma- faktor min. – max. (%)	Összeszűkülési valószínűség (%)	Asztma- faktor min. – max. (%)
1.	0	0	0	0	100	6
2.	10	1–3	11	3–5	100	8–16
3.	20	1–5	22	5–10	100	10–26
4.	30	2–8	33	8–15	100	12–36
5.	40	3–10	44	10–20	100	14–46
6.	50	3–13	55	13–25	100	16–56
7.	60	4–15	66	15–30	100	18–66
8.	70	4–18	77	18–35	100	20–76
9-16.	75	5–20	90	20–40	100	20–80
17.	62	4–17	84	18–36	100	18–74
18.	49	3–14	78	16–32	100	16–68
19.	36	2–11	72	14–28	100	14–62
20.	23	1–8	66	12–24	100	12–56
21.	10	0–5	60	10–20	100	10–50

3. táblázat A főbb légzési paraméterértékek alakulása egészséges és különböző súlyosságú asztmás betegeknél ülő pozíciónak megfelelő légzési módnál.

FRC: funkcionális maradék kapacitás, V_T : légzési térfogat

		Egészséges*	Súlyosság szerinti asztma osztályok		
			I. és II. osztály	III. osztály	IV. osztály
FRC (cm ³)	nő	2680	2700	3100	3600
	férfi	3300	3500	4000	4500
V _T (cm ³)	nő	464	464	800	400
	férfi	750	750	1200	600
Frekvencia (1/perc)	nő	14	14	18	40
	férfi	12	12	16	36
A be- és kilégzés időaránya		1:1	1:1	2:3	1:2
A légzés módja		ülő pozíciónak megfelelő légzés			

* ICRP66 adatok

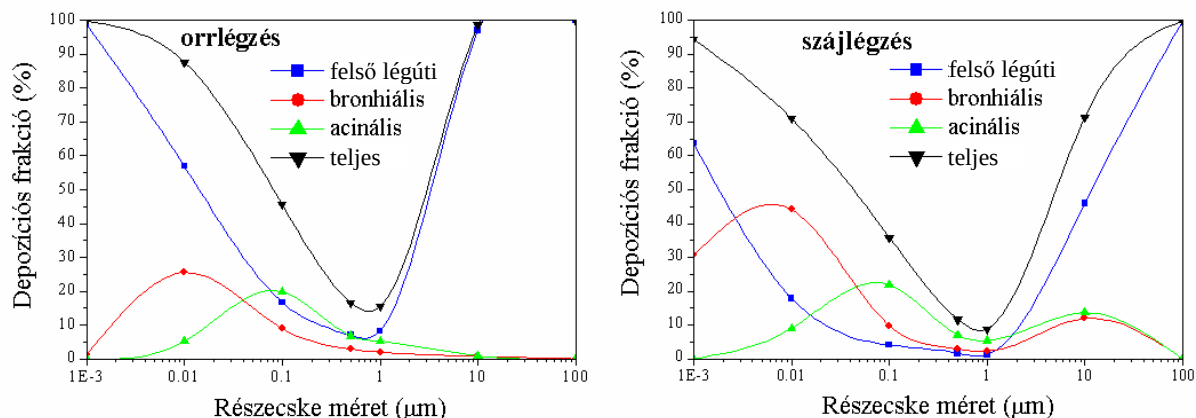
Az alábbiakban az asztmamodell III. alapján összehasonlítom a teljes, a felső légúti, a bronchialis és az acinaris aeroszoldepozíciót az egészséges és különböző súlyosságú asztmás betegek esetén a részecskeméret függvényében a teljes inhalábilis részecsketartományban mind orr-, mind szájlégzésnél. Fontos megjegyezni, hogy az asztmások roham alatt általában inkább szájon át lélegeznek, mivel azonban ez nem minden betegre jellemző, ezért a kiülepedéseloszlásokat asztmások esetén is érdemes mind orr-, mind szájlégzés mellett meghatározni. Összehasonlítva a nőkre és a férfiakra kapott számításokat, lényeges különbség itt sem adódik. Ezért most is csak a nőkre vonatkozó számítási eredményeket mutatom be.

Az asztmában szenvedők felső légúti, bronchialis, acinaris és teljes légzőrendszeri aeroszol-kiülepedéseloszlását a 11. ábra mutatja be a teljes inhalábilis részecskeméret-tartományban mind orr-, mind szájlégzés mellett az asztma különböző súlyossági osztályaiban. A számítások során feltételeztük, hogy a légúti összehúzódások mértéke a 2. táblázatban megadott minimális és maximális értékek közötti valószínűségi változó, amely a levágástól eltekintve normális eloszlású. A bal oldali panelek az orrlégzésnek, a jobb oldaliak a szájlégzésnek megfelelő depozíciós értékeket ábrázolják. Az első két asztmaosztály légzési és légúti összehúzódási adatai azonosak, az osztályok közötti eltérés csak az asztmatikus görcsök előfordulásának gyakoriságában mutatkozik. Ennek megfelelően e két osztály asztmás állapotra vonatkozó aeroszol-kiülepedési görbéi is azonosak. A 11. ábra felső két panelja az első két asztmaosztály depozíciós adatait tartalmazza. Megállapítható, hogy a depozíciós adatokban nincs jelentős eltérés az egészségesek esetén számoltakhoz képest. A nagyobb bronchialis áramlási sebességek miatt a nagy részecskék bronchialis depozíciója némiképp növekszik, miközben a kis részecskéké mind orr-, mind szájlégzésnél csökken, jóllehet csupán elhanyagolható mértékben. Az acinaris depozíció gyakorlatilag nem változik az egészségesek esetén meghatározottakhoz képest.

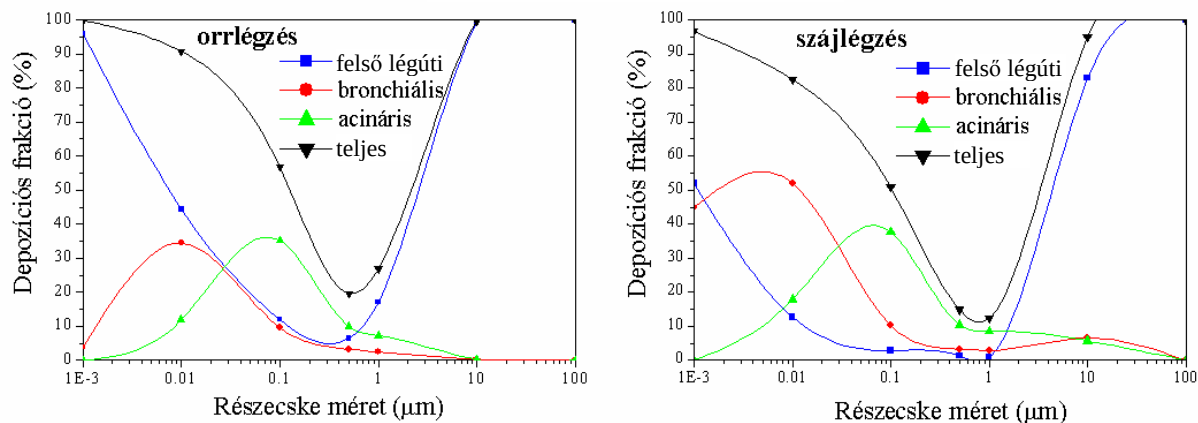
A III. asztmaosztályba tartozó betegek légzési adatai már lényegesen eltérnek az egészségesekétől (3. táblázat). A funkcionális maradék kapacitás (FRC) kb. 15 %-kal megnövekszik, a légzési térfogat pedig 72 %-kal gyarapodik. A légzési frekvencia 29 %-kal megnő, miközben a ki- és belégzés idejének aránya az 1:1-ről 3:2-re tolódik el. A bronchialis légutak generációnkénti beszűkülésének átlagos valószínűségeit és mértékeit az 2. táblázat tartalmazza. A III. asztmaosztállynál a kiülepedéseloszlásokat a 11. ábra két középső panelja szemlélteti orr- (bal oldali panel), illetve szájlégzés (jobb oldali panel) mellett. Kis részecskeméreteknél a felső légúti kiülepedés 3–30 %-kal csökken, a bronchialis és az acinaris depozíció pedig akár 30–40 %-kal is megnövekedhet az egészséges állapothoz

viszonyítva. Nagy részecskeméretekre mindez fordítva adódik, azaz a felső légúti depozíció növekszik, míg a bronchialis és az acinaris kiülepedés csökken. A teljes depozíció az egészségeshez és a kevésbé súlyos asztmaosztályokhoz képest is mind apró, mind nagy részecskék esetén megnövekszik.

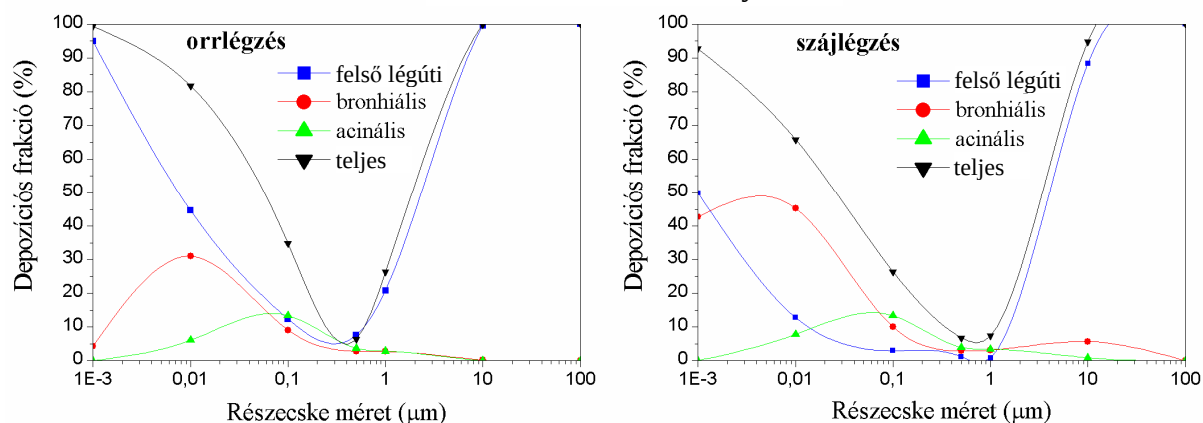
Asztma I-II. osztály



Asztma III. osztály

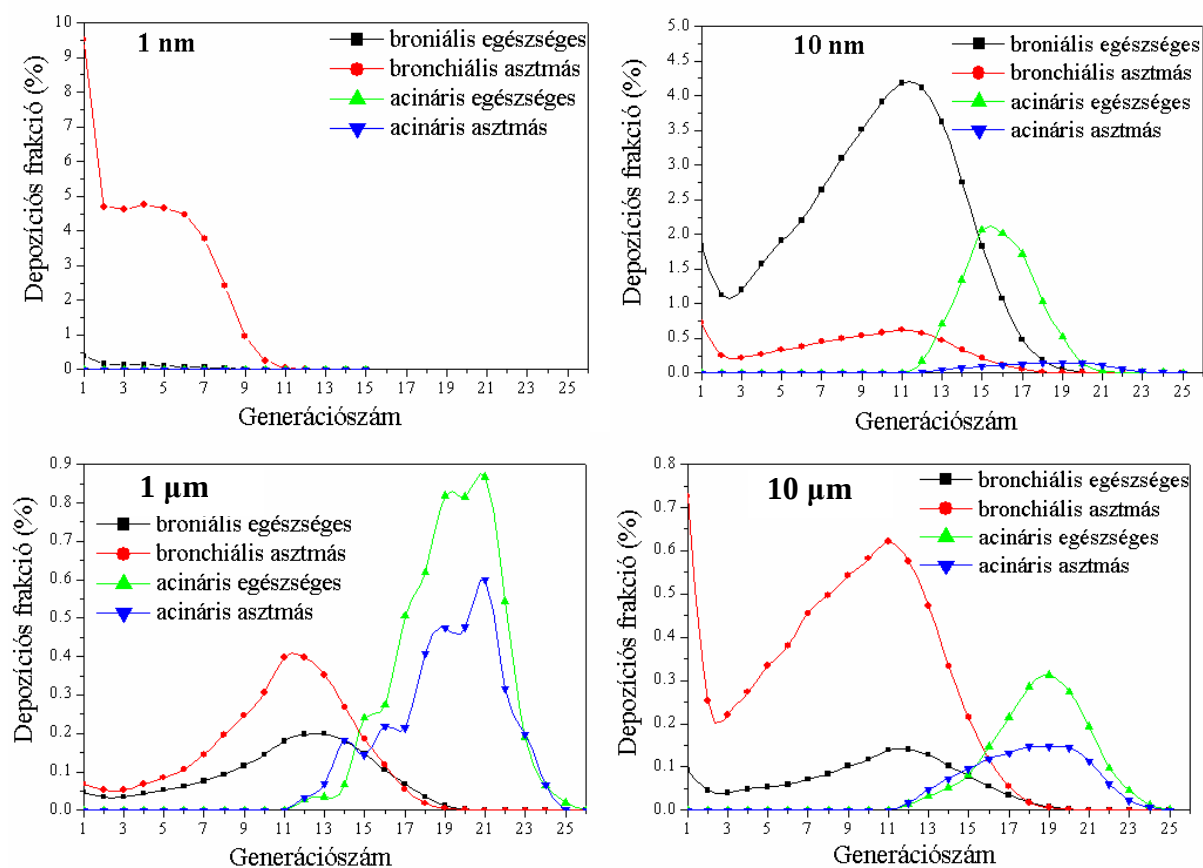


Asztma IV. osztály



11. ábra Inhalált aeroszolok teljes és regionális kiülepedési frakciói asztmás felnőtt nő esetében a teljes belélegezhető részecskeméret-tartományban a részecskeátmérő függvényében orrlégzésnél (bal panelek) és szájlégzésnél (jobb panelek) az asztma különböző súlyossági osztályaira: I. és II. osztály – felső panelek, III. osztály – középső panelek, IV. osztály – alsó panelek ülő állapotnak megfelelő légzési módnál

A legsúlyosabb, IV. asztmaosztályra jellemző légzési adatok a III. osztálynál is szélsőséesebbek. A tüdő funkcionális maradék kapacitása (FRC) tovább növekszik, az egy légzéssel bevitt levegő pedig körülbelül a fele annak, ami a III. asztmaosztályra jellemző. A légzési frekvencia viszont több mint a kétszeresére emelkedik, vagyis a légzési periódusidő nagyon lecsökken. A ki- és belégzés időaránya még nagyobb: kétszer hosszabb ideig tart a kilégzés, mint a belégzés. Asztmás roham alatt egy adott bronchialis csőben az összehúzódnás valószínűsége 100 %-nak tekinthető. A minimális és maximális összehúzódnások légúti generációnkénti mértékét ebben az esetben is a 2. táblázat adatai mutatják. A légúti kiüledés-eloszlások a 11. ábra alsó két paneljén láthatóak. A III. asztma osztályhoz képest a depozíciós frakció valamennyi régióban csökken, és így a teljes légzőrendszerben is. Nagy részecskékre a depozíció a bronchialis és acinaris régióban sem elhanyagolható, különösen szájlégzés esetén. Ekkor a 10 μm -es részecskék bronchialis depozíciója valamivel 5 % felett van.



12. ábra Inhalált aeroszolok bronchialis és acinaris kiüledési frakciói a légúti generációszám függvényében egészséges és súlyos asztmás (IV. osztály) felnőtt nő esetén különböző részecskeátmérőknél ülő testhelyzetnek megfelelő légzési mód esetén. Az egészséges emberre vonatkozó számolásokat orrlégzés, a súlyos asztmáshoz tartozó görbéket szájlégzés feltételezése mellett határoztuk meg.

E kiüledési adatok adott légzésszámmra, például egy légzésre vonatkoznak. Az ennél hosszabb idő alatt kiüledett mennyiség természetesen függ a légzési frekvenciától is: minél súlyosabb az asztma, annál többször lélegzik a beteg, és ennek megfelelően az esetek többségében annál nagyobb lesz a kiüledett részecskék mennyisége is. A IV. osztály esetén a légzési frekvencia több mint kétszeres a III. osztályra jellemzőhöz képest, így, ha a

kiülepedést a légzési periódusidőnél jóval hosszabb időre, például egy percre vonatkoztatjuk, akkor a IV. osztály 11. ábrán bemutatott depozíciósfrakció-értékei a III. osztályra jellemzőhöz képest több mint kétszer akkora lesznek. A IV. asztma osztályban már szinte csak lihegni tud a beteg, ezért esik vissza lényegesen a légzési térfogat.

A légúti generációnkénti bronchialis és acinaris depozíciós frakciók eloszlásait mutatja a 12. ábra négy különböző részecskeméret esetén. Itt az egészséges emberhez és a IV. asztma osztályba tartozó betegek vonatkozó adatokat hasonlítottam össze. Az egészséges ember ülő pozícióban orron át, a legsúlyosabb asztmások azonban többnyire szájon át lélegeznek, így ezen az ábrán az egészséges orrlégzésre és az asztmás szájlégzésre számolt adatokat hasonlítjuk össze. A 12. ábra tanúsága szerint a nanométeres részecskék gyakorlatilag nem érik el a bronchialis régiót az egészséges embernél (az első generációban a depozíció kevesebb, mint 0,5 %), a súlyos asztmásnál viszont nem elhanyagolható részben éri el (az első generációban a depozíciós frakció 9,5 %). Az utóbbi esetben ugyanis a nagy levegőáramlási sebesség miatt kisebb lesz a felső légutakban a diffúziós depozíció, és a részecskék nem elhanyagolható része jut el a bronchusokba. A 10 nm-es részecskék légúti generációnkénti depozícióeloszlása ettől lényegesen különbözik: egészséges embernél mind a bronchialis, mind az acinaris, mind a felső légúti részecskekiülepedési frakció lényegesen nagyobb, mint súlyos asztmások esetén. Ennek oka, hogy a 10 nm-es részecskéket tartalmazó aeroszol – ha nem is oly mértékben, mint az 1 nm-es részecskék esetén – diffúzióorientált diszperz rendszer, és a lényegesen nagyobb levegőáramlási sebesség, amely a súlyos asztmás légzésére jellemző, jóval kisebb kiülepedési frakcióhoz vezet. Az 1 µm-es részecskék kiülepedési valószínűsége meglehetősen kisebb, mint az ultrafinom részecskéké: itt az ábrázolt görbék maximuma 1 % alatt van. A bronchialis kiülepedési valószínűség az asztmás, az acinaris pedig az egészséges embernél nagyobb, de mind az egészséges, mind a beteg légzőrendszer esetén igaz az, hogy az acinaris kiülepedés nagyobb, mint a bronchialis. A 10 µm-es részecskék bronchialis és acinaris kiülepedési valószínűsége mind az egészséges, mind az asztmás embernél kicsi, mert a felső légúti kiülepedés valószínűsége mindkét esetben 90 % felett van.

Összegzésül elmondható, hogy asztmás betegnél az inhalált aeroszokok légúti kiülepedésének mértéke és eloszlása lényegesen eltérhet az egészségesétől. E tényezőt az aeroszol gyógyszerek részecskeméretének és a bevétel légzési módjának optimalizálásakor feltétlenül érdemes figyelembe venni.

Depozícióeloszlás emphysemás betegeknel

Az emphysema-faktorok segítségével az emphysema mind a négy típusa modellezhető, azaz az asztma jellemzéséhez hasonlóan itt is becsülhető, hogy a különböző típusú emphysema-betegségek alapvetően milyen jelleggel változtatják meg a depozíció eloszlását. A bullózus emphysemát az alveoláris és a bronchioláris csövek erős szűkületével modellezhetjük. A bullák ugyanis nyomják a környező tüdőszövetet, és az ottani légutakban elzáródást vagy szűkületet okoznak. A depozíció a bullákban és az elzáródott légutakban elhanyagolható, mivel azokban a légcsere minimális, és a bullák felülete a térfogatukhoz képest kicsi a légzőrendszerben megszokott felület/térfogat arányokhoz képest.

A légzés térfogati jellemzői (FRC , V_T) és frekvenciája, valamint periódusának jellege emphysema esetén is változik meg. Egészséges emberben például a ki- és belégzés azonos ideig tart, emphysemás tüdő esetén a ki- és belégzési idő hányadosa az asztmáséhoz hasonlóan megnő. A tüdőmodellben ezek az adatok input paraméterértékeként szerepelnek.

A különböző típusú emphysemák leírására az orvosokkal történő egyeztetések után az alábbi emphysemafaktor-értékeket alkalmaztuk számításainkban (4–7. táblázatok). Itt fontos megjegyezni, hogy az asztma-faktorokhoz hasonlóan jelenleg nem áll elegendő kísérleti adat rendelkezésre ahhoz, hogy egy-egy beteg esetében meg lehessen állapítani a légúti generációnkénti szűkületek és alveoláris tágulások valószínűségét, mértékét és eloszlását. Több pulmonológus csoport együttműködésével azonban, irodalmi adatok és légzésfunkciós eredmények elemzése alapján sikerült becslést adni a modellhez szükséges paraméterértékekre. Az ilyen adatokkal kapott modellszámítások eredményei rámutatnak a légúti aeroszol-kiülepedés változásának tendenciáira, ami a prevenció lehetőségeinek elemzésénél, vagy akár az aeroszol gyógyszerek optimalizálásánál nagy jelentőségű lehet. E kiülepedési tendenciák rámutatnak, hogy egy adott típusú betegség a légzőrendszer mely részén okoz, ha egyáltalán okoz, jelentős depozíciónövekedést vagy -csökkenést.

Az emphysema-faktorok segítségével az emphysema-modellt tartalmazó sztochasztikus tüdőmodell alkalmazásával az emphysema mind a négy típusának a légúti depozícióra gyakorolt hatása leírható (Varga és társai 2006). A modellezés során alkalmazott centroacináris emphysema-faktorokat a 4. táblázatban mutatom be. Látható, hogy a különböző acináris generációk különböző eséllyel szűkülnek be. Legnagyobb valószínűséggel az első acináris generációban találkozhatunk szűkülettel, a hatodik acináris generáció után viszont már nincs csőátmérő-csökkenés. A szűkület mértéke a modellben egyenletes vagy normális eloszlásból sorsolt érték 20 és 70 % között. Az itt bemutatott számításokban csak azon alveoláris hólyagok tágulhatnak, amelyek a beszűkült csövekhez tartoznak. A tágulás mértéke az átmérőre nézve 2–5-szörös, a tágulási valószínűség pedig 50 %. Általánosságban elmondható, hogy egy szűkület után valamennyi alveolus fokozott terhelésnek lehet kitéve, amit modellünk is figyelembe tud venni. A sacculus alveolusok a centroacináris emphysema esetén nem tágulnak ki. A betegség következtében a légzés felgyorsul (35 perc^{-1} , fent említettük, hogy egy nagyon súlyos esetet modellezünk), a kilégzés időtartama pedig a belégzési időtartam kétszeresévé válik.

A paraseptalis emphysemát jellemző paramétereket az 5. táblázat foglalja össze. A centroacináris emphysemával ellentétben itt nem az első, hanem az utolsó hat acináris generáció szűkül be, és a szűkülés valószínűsége a periféria felé haladva nő. A szűkülés mértéke itt is 20 és 70 % közötti, tehát az acináris csövek átmérői az eredeti értéknél 20–70 %-kal kisebbek. A sacculus alveolus 50 %-os valószínűséggel, 200–500 %-kal tágul ki. Az acináris csöveken található alveolusok tágulása szintén 200–500 %.

Panacinaris emphysema esetén a modellparamétereket a 6. táblázat tartalmazza. Ebben esetben valamennyi acináris cső 50 %-os valószínűséggel tágulhat; e tágulás mértéke pedig 20–70 % közötti. Ugyanakkor az acinaris csöveken lévő alveolusok százalékos tágulási faktora 200 és 500 között mozoghat 50 %-os tágulási valószínűség mellett. A be- és kilégzés

időtartamának aránya a III. súlyossági osztályra 2/3, a negyedike pedig 1/2. Ugyanakkor, a III. osztály esetén a légzési térfogat a IV. osztály esetében alkalmazott kétszerese (Dobos és társai 2005).

Bullosus emphysemánál az acináris csövek 30–100 %-kal szűkülnek 100 %-os valószínűséggel (7. táblázat). Ezzel egyidőben a csöveken található alveolusok tágulási faktora 200–5000 %, a tágulás valószínűsége pedig 90 %. A sacculus alveolusok tágulási faktora szintén 200 és 5000 százalék között változik, de a tágulat bekövetkeztének valószínűsége csak 80 %. Bullosus emphysemánál bronchioláris összehúzódás is kialakul, ugyanis a bullák komprimálják a tüdőszövetet. Az összehúzódás mértéke és valószínűsége nő a generációs számmal. A számításainkban alkalmazott légzési térfogat 400 ml, a frekvencia pedig 35 perc⁻¹.

A 13–15. ábrák egészséges és különböző emphysemás betegségben szenvedő felnőtt nőkre számított teljes légzőrendszeri, felső légúti, bronchiális és acináris részecskekiülepedési frakcióikat mutatnak a részecskeméret függvényében. A 13. ábra felső paneljei egészséges emberre, alsó paneljei a centroacináris emphysemában szenvedő páciensre mutatják a részecskekiülepedés mértékét az 1 nm–100 µm részecskeméret-tartományban. A légzési mód mindkét esetben ülő pozíciónak felel meg. A két eset összehasonlításakor szembetűnő az acináris régióban kiülepedett frakció betegség hatására bekövetkező megnövekedése. Mivel az acináris csövek beszűkülnek, mind a diffúzió (0,1 µm környezetében), mind az impakció (1 µm körül) következtében növekszik a kiülepedési frakció. Természetesen a nanométeres és a több mikronos részecskék kiülepedési hatásfoka is megnő, de mivel ezen tartományokra a felső légúti depozíciós frakció nagy, igen kevés részecske jut le a légzőrendszer acináris részéig. Az orrlégzésnek (bal panelek) és szájlégzésnek (jobb panelek) megfelelő görbéket összehasonlítva látható, hogy a centroacináris emphysema okozta acináris kiülepedéstöbblet szájlégzés esetén jelentősebb. Ennek az az oka, hogy szájlégzés esetén a felső légutakban kevesebb részecske szűrődik ki, mint orrlégzésnél, tehát több részecske deponálódhat a beszűkült régióban. Az ábra az acináris kiülepedést acináris csőre és alveolusokra lebontva is szemlélteti. Látható, hogy az acináris régióban kiülepedett frakció növekedése az acináris csöveknek köszönhető. Az alveoláris kiülepedett frakció ugyanakkor valamelyest csökken, mivel kevesebb részecske jut be az alveolusokba, valamint mert nagyobb alveolusban kisebb a kiülepedési hatásfok.

A 14. ábra alapján megállapítható, hogy a paraseptalis emphysemánál (felső panelek) nem tapasztalható a centroacináris emphysemánál megfigyelt megnövekedett acináris kiülepedés. Ennek az az oka, hogy a paraseptalis emphysema okozta acináris csőszűkületek a tüdőben mélyebben helyezkednek el, a gyors légzéssel inhalált részecskék pedig nem jutnak ilyen mélyre. Mivel a panacinaris emphysema okozta szűkület már az első acináris generációban megjelenik, ez a típusú betegség jelentős kiülepedésifrakció-növekedést okoz az acináris régióban (középső és alsó panelek). Látható továbbá, hogy a növekedés sokkal hangsúlyozottabb a III. súlyossági osztálynál a légzési térfogat kétszerese, a frekvencia pedig körülbelül a fele a IV. súlyossági osztályt jellemző értékeknek. Mindkettő a részecskék mélyebbre jutását eredményezi.

A legsúlyosabb emphysema a bullózus típusú emphysema. Itt a legerőteljesebb a részecskekiülepedés növekedés az acináris régióban (15. ábra). A bullosus emphysemánál a modell feltételezése szerint minden acináris cső leszűkül, és a szűkülés mértéke is nagyobb a többi eseténél, ami hozzájárul a részecskék acináris csövekben való nagymértékű kiülepedéséhez. Ez egyben azt is jelenti, hogy a megnövekedett alveolusokba kevesebb részecske jut, és ott kevesebb is ülepedik ki.

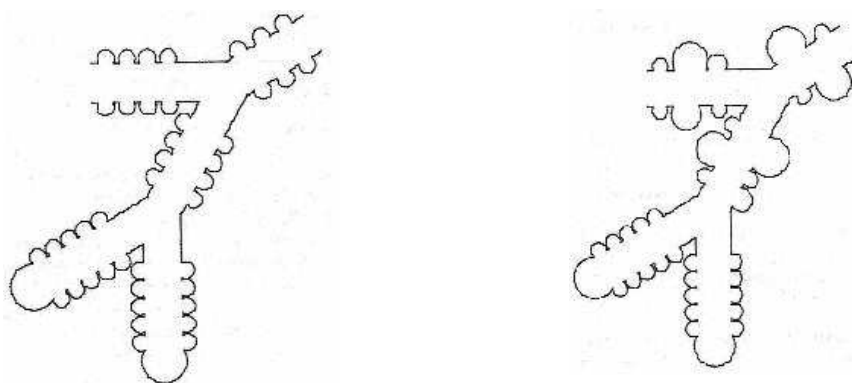
Összehasonlítva a teljes légzőrendszeri kiülepedéseket, azt láthatjuk, hogy a legnagyobb értékeket a bullosus emphysema esetében veszik fel.

4. táblázat Emphysema-faktorok centroacinaris emphysemánál acinaris csövekre, alveolusokra, sacculus alveolusokra, valamint a jellemző légzési paraméterek alakulása a IV. súlyossági osztály esetében

Acinaris csövek	Az acinaris csövek szűkülésének valószínűsége és mértéke		Az acinaris csöveken lévő alveolusok tágulásának valószínűsége és mértéke	
	A szűkület valószínűsége (%)	Emphysema-szűkületi faktor min.–max. (%)	A tágulás valószínűsége (%)	Emphysema-tágulási faktor min.–max. (%)
1. ac. Gen.	80	20–70	50	200–500
2. ac. Gen.	70	20–70	50	200–500
3. ac. Gen.	60	20–70	50	200–500
4. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
5. ac. Gen.	30	20–70	50	200–500
6. ac. Gen.	10	20–70	50	200–500
7. ac. Gen.	0	0	0	0
8. ac. Gen.	0	0	0	0
9. ac. Gen.	0	0	0	0
10. ac. Gen.	0	0	0	0
11. ac. Gen.	0	0	0	0

Sacculus alveolusok	A sacculus alveolusok tágulásának valószínűsége és mértéke	
	A tágulás valószínűsége (%)	A sacculus alveolusok tágulata (%)
Sacculus alveolus a 7–12. ac. Generációban	0	0

A be- és kilégzés időtartamának arányára	$\frac{1}{2}$	
FRC (cm ³)	nő	3600
	férfi	4500
V _T (cm ³)	nő	400
	férfi	600
frekvencia (1/perc)	nő	35
	férfi	35



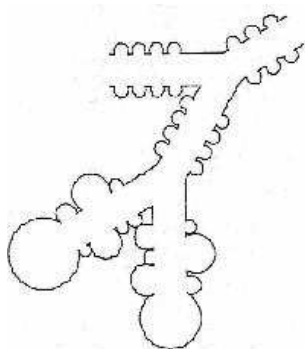
Egy-egy acinus részletének sematikus rajza egészséges (bal panel) és centroacinaris emphysema (jobb panel) esetén

5. táblázat Emphysema-faktorok paraseptalis emphysemánál acinaris csövekre, alveolusokra, sacculus alveolusokra, valamint a jellemző légzési paraméterek alakulása a IV. súlyossági osztály esetében

Acinaris csövek	Az acinaris csövek szűkülésének valószínűsége és mértéke		Az acinaris csöveken lévő alveolusok tágulásának valószínűsége és mértéke	
	A szűkület valószínűsége (%)	Emphysema-szűkületi faktor min.–max. (%)	A tágulás valószínűsége (%)	Emphysema-tágulati faktor min.–max. (%)
1. ac. Gen.	0	0	0	0
2. ac. Gen.	0	0	0	0
3. ac. Gen.	0	0	0	0
4. ac. Gen.	0	0	0	0
5. ac. Gen.	0	0	0	0
6. ac. Gen.	10	20–70	50	200–500
7. ac. Gen.	30	20–70	50	200–500
8. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
9. ac. Gen.	60	20–70	50	200–500
10. ac. Gen.	70	20–70	50	200–500
11. ac. Gen.	80	20–70	50	200–500

Sacculus alveolusok	A sacculus alveolusok tágulásának mértéke	
	A tágulás valószínűsége (%)	A sacculus alveolusok tágulata (%)
Sacculus alveolus a 7–12. ac. Generációban	50	200–500

A be- és kilégzés időtartamának arányára	$\frac{1}{2}$	
FRC (cm ³)	nő	3600
	férfi	4500
V _T (cm ³)	nő	400
	férfi	600
frekvencia (1/perc)	nő	35
	férfi	35



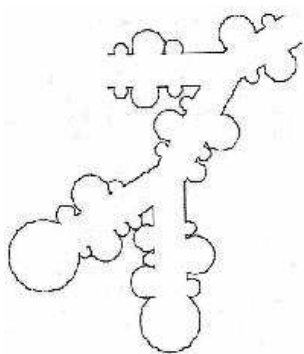
Egy acinus részletének sematikus rajza paraseptalis emphysema esetén

6. táblázat Emphysema-faktorok panacinaris emphysemánál acinaris csövekre, alveolusokra, sacculus alveolusokra, valamint a jellemző légzési paraméterek alakulása a III. és a IV. súlyossági osztály esetében

Acinaris csövek	Az acinaris csövek szűkülésének valószínűsége és mértéke		Az acinaris csöveken lévő alveolusok tágulásának valószínűsége és mértéke	
	A szűkület valószínűsége (%)	Emphysema-szűkületi faktor min.–max. (%)	A tágulás valószínűsége (%)	Emphysema-tágulati faktor min.–max. (%)
1. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
2. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
3. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
4. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
5. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
6. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
7. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
8. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
9. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
10. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500
11. ac. Gen.	50	20–70	50	200–500

Sacculus alveolusok	A sacculus alveolusok tágulásának mértéke	
	A tágulás valószínűsége (%)	A sacculus alveolusok tágulata (%)
Sacculus alveolus 7–12. ac. Generációban	50	200–500

Súlyosság szerinti osztályok		III. osztály	IV. osztály
A be- és kilégzés időtartamának arányára		2/3	1/2
FRC (cm ³)	nő	3100	3600
	férfi	4000	4500
V _T (cm ³)	nő	800	400
	férfi	1200	600
frekvencia (1/perc)	nő	16	35
	férfi	16	35



Egy acinus részletének sematikus rajza panacinaris emphysema esetén

7. táblázat Emphysema-faktorok bullosus emphysemánál acinaris csövekre, alveolusokra, sacculus alveolusokra, bronchiolusokra, valamint a jellemző légzési paraméterek alakulása a IV. súlyossági osztály esetében

Acinaris csövek	Acinaris csövek szűkülésének valószínűsége és mértéke		Az acinaris csöveken lévő alveolusok tágulásának valószínűsége és mértéke	
	A szűkület valószínűsége (%)	Emphysema-szűkületi faktor min.–max. (%)	A tágulás valószínűsége (%)	Emphysema-tágulati faktor min.–max. (%)
1. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000
2. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000
3. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000
4. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000
5. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000
6. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000
7. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000
8. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000
9. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000
10. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000
11. ac. Gen.	100	30–100	90	200–5000

Sacculus alveolusok	A sacculus alveolusok tágulásának mértéke	
	A tágulás valószínűsége (%)	A sacculi alveolusok tágulata (%)
Sacculus alveolus a 7–12. ac. Generációban	80	200–5000

Bullosus emphysemánál bronchioláris összehúzódás is kialakul, mert a bullák komprimálják a tüdőszövetet. A bronchioláris összehúzódást az asztma-moddellel írjuk le:

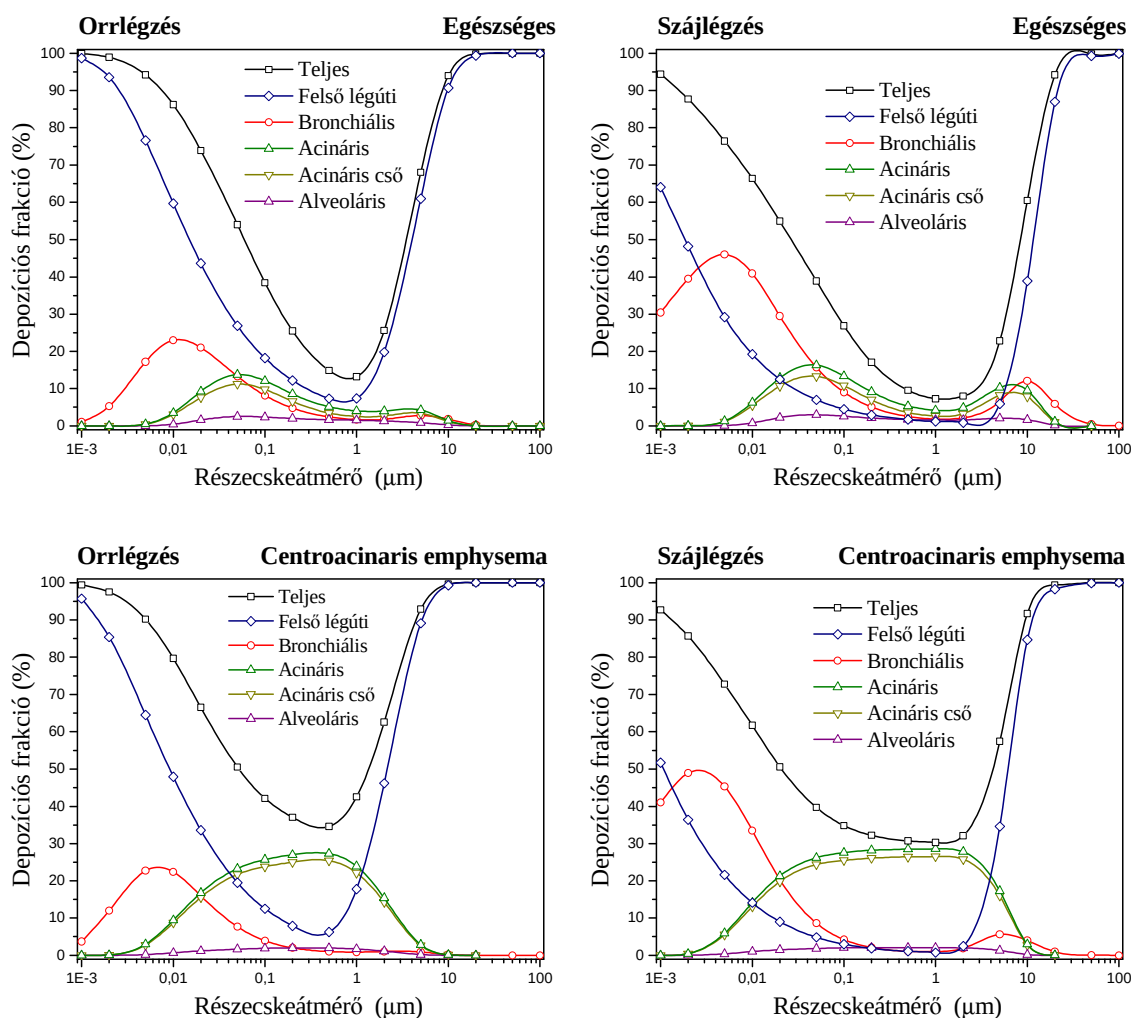
	A bronchioláris szűkület valószínűsége (%)	Asztmafaktor (%)
1-8. br. Generáció	0	0
9-16. br. Generáció	80	20–40
17-21. br. Generáció	90	30–80

A be- és kilégzés időtartamának arányára	$\frac{1}{2}$	
FRC (cm ³)	nő	3600
	férfi	4500
V _T (cm ³)	nő	400
	férfi	600
frekvencia (1/perc)	nő	35
	férfi	35

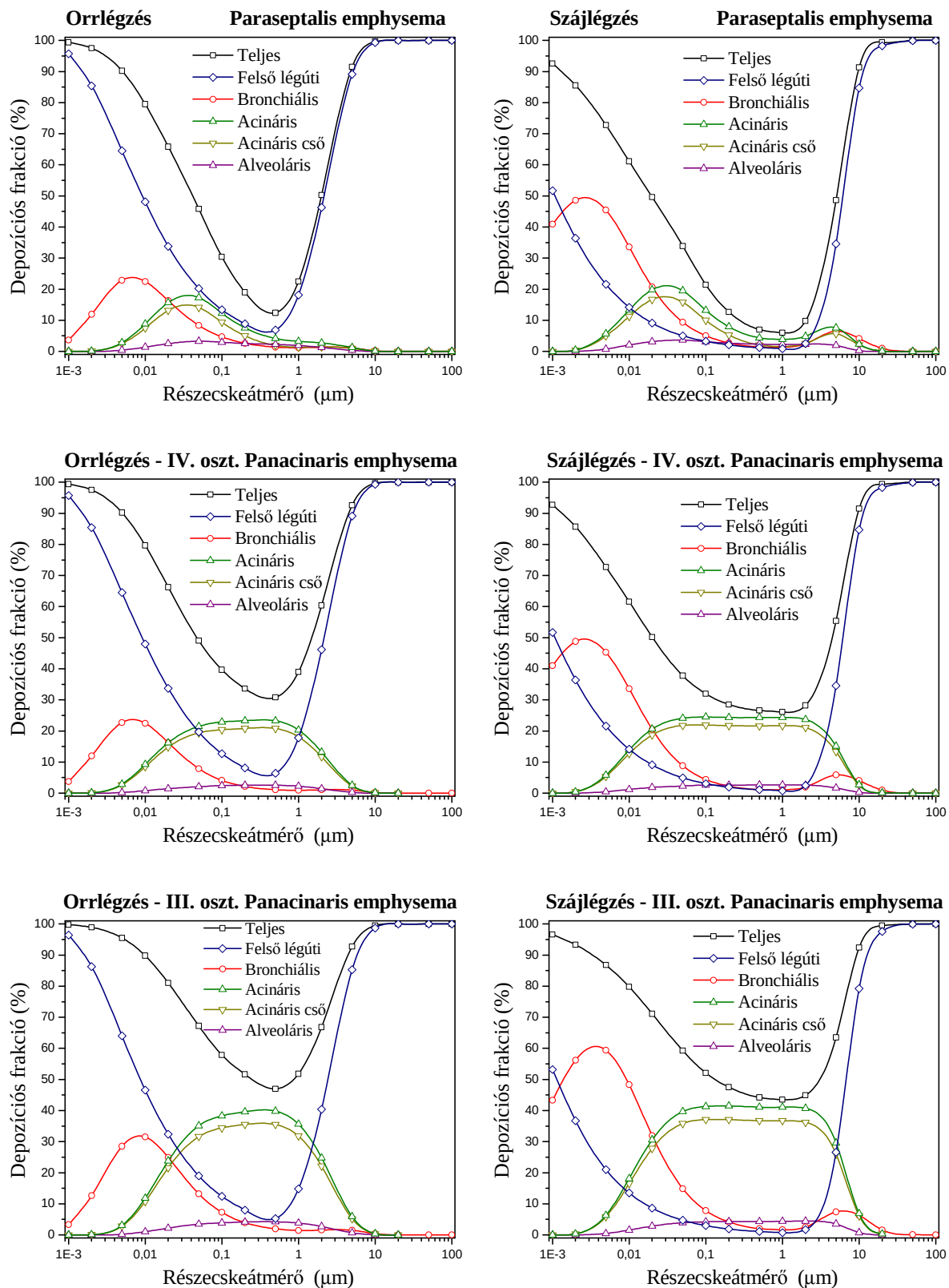
A teljes légzőrendszeri depozíciónak valamennyi esetben 0,4 μm és 1 μm között van a minimuma. Orrlégzésnél ez a minimum 0,4 μm –0,5 μm , míg szájlégzésnél 1 μm körüli.

A 16–19. ábrákon a bronchiális, az acináris, a bronchiális plusz acináris, az acináris csőre és az alveolusokra vonatkozó kiülepedési frakciók szerepelnek a légúti generációs szám függvényében négy jellegzetes részecskeméretre (1 nm, 10 nm, 1 μm és 10 μm) egészséges, illetve különböző típusú emphysemában szenvedő felnőtt nő esetében. Az egészséges légutaknál mind az orrlégzésre, mind a szájlégzésre jellemző kiülepedési frakciókat ábrázoltam.

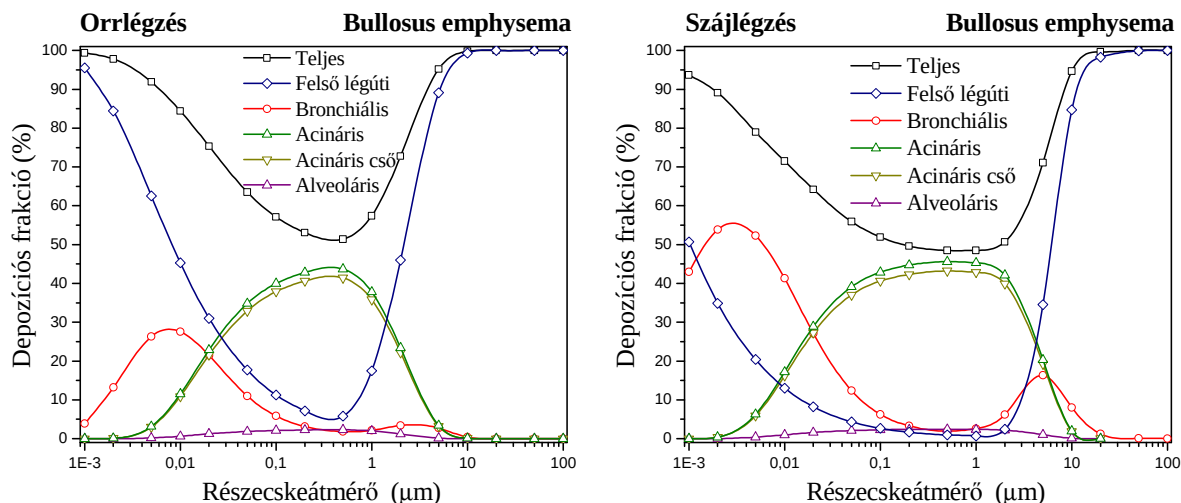
Az egészséges légzőrendszerre vonatkozó 16. ábra tanúsága szerint az 1 nm-es részecskékre jellemző depozíciós frakciók kb. a 10. légúti generációtól elhanyagolhatóak, mert valamennyi részecske a nagyfokú diffúziós depozíció miatt kiülepedik a felső légutakban és a nagy bronchusokban. A 10. generáció előtt nincs acinus, így érthető, hogy mind az orrlégzésre, mind a szájlégzésre vonatkozó ábra csak egy-egy görbét mutat. A bronchiális depozíció megegyezik a teljes depozícióval. A görbe már az első bronchiális generációknál meredeken csökken a generációs szám növekedésével, mivel a tüdőbe jutó részecskék a kiülepedés miatt elfogynak.



13. ábra Egészséges és centroacinaris emphysemában szenvedő nők szimulált teljes légúti, felső légúti, bronchiális és acináris depozíciós frakciói a részecskeméret függvényében orr- és szájlégzésnél. Az ábra az acináris kiülepedést alveoláriscső- és alveoláris bontásban is bemutatja. Az emphysema-faktorokat, illetve a légzési paramétereket lásd a 4. táblázat, az egészséges emberre vonatkozó adatokat pedig a 3. táblázat tartalmazza.



14. ábra Paraseptalis és panacinaris emphysemában szenvedő egyének szimulált teljes légúti, felső légúti, bronchiális és acináris kiüledett frakciói a részecskeméret függvényében orr- és szájlégzés esetében. Az ábra az acináris kiülededést alveoláriscső- és alveoláris bontásban is mutatja. Az emphysema-faktorok és a légzési paraméterek megegyeznek a 5. és 6. táblázatban felsoroltakkal.



15. ábra Bullous emphysemában szenvedő betegek teljes légúti, felső légúti, bronchiális és acináris kiülepedési frakciói a részecskeméret függvényében orr- és szájlegzés esetén. Az ábra az acináris kiülepedést alveoláriscső- és alveoláris bontásban is mutatja. Az emphysema-faktorokat és a légzési paramétereket a 7. táblázat tartalmazza.

Nanorészecskék esetében szájlegzésnél több mint egy nagyságrenddel nagyobb a bronchiális depozíció mértéke, mint orrlégzésnél. Ez könnyen érthető, hiszen – mint fentebb már említettük – az orr igen jó szűrője a nanorészecskéknek.

A 10 nm-es, 1 μm -es és 10 μm -es részecskénél az acináris depozíció már nem elhanyagolható mértékű, ami fennmarad egészen a mély tüdőrégiókig. A bronchiális kiülepedésnek mind a három részecskeméretre a 11. és 12. légúti generációnál van maximuma úgy orr-, mint szájlegzés esetén. Az acináris kiülepedésnek is van maximuma a 10 nm-es részecskénél a 15. generációban, 1 μm -es és 10 μm -es részecskénél pedig a 19. légúti generációban mind orr-, mind szájlegzés esetén. Az ábra a teljes acináris kiülepedésen belül feltünteti az acináris csövekben és az alveolusokban kiülepedett frakciókat is. Az acináris csövekben és az alveolusokban kiülepedett mennyiség összemérhető az 1 μm -es részecskénél, azonban a 10 nm-es és a 10 μm -es részecskék esetében az alveoláris csövekben jóval nagyobb a kiülepedés mértéke, mint az alveolusokban. Ezenkívül érdemes megjegyezni, hogy az alveoláris depozíciós csúcs még mélyebben helyezkedik el, mint az acináris csövekre vonatkozó kiülepedési csúcs. A 10 nm-es részecskék esetében a bronchiális, az 1 μm -es és a 10 μm -es részecskénél az acináris csúcs a nagyobb. A 16. ábrán az 1 μm -es részecskék légútigenerációs szám szerinti eloszlása orr- és szájlegzés esetén teljesen azonosnak tűnik, noha a valóságban csak nagyon hasonlóak. Ennek az az oka, hogy ilyen légzésintenzitásnál az 1 μm -es részecskék felső légúti depozíciója orrlégzés esetén 7 %, míg szájlegzés esetén csupán 1 %. E kismértékű felső légúti depozíció hatása nem érzékelhető a mély tüdőrégiókban fellépő eloszlásokban.

Mivel a nanorészecskék gyakorlatilag még azelőtt teljesen kiülepednek, hogy a tüdő mélyebb régióiba jutnának, ezért a különböző típusú emphysemák érdemben nem változtatják meg a nanorészecskékre vonatkozó kiülepedési görbéket (17–19. ábrák bal felső paneljei). A többi részecskeméretre tartozó kiülepedési görbe esetében a különböző emphysema típusok leginkább az acináris kiülepedést módosítják. A légútigeneráció-szám szerinti depozícióeloszlás acináris csúcsa az egyes emphysema-típusoknál más-más generációnál fordul elő. Így például, míg centroacináris emphysema esetén a csúcs a 15. generáció körül van, addig paraseptális emphysemánál a 18–20. generációkban lesz maximális a

depozícióeloszlás. Ennek az az oka, hogy a depozíciós csúcs ott jelenik meg, ahol szűkületek lépnek fel, hiszen e csúcsokat nem az alveolusok, hanem az acináris csövek okozzák.

Paraseptalis emphysema esetén egy sajátos jelenség is megfigyelhető. Az összes többi emphysema-típussal ellentétben, itt az 1 μm -es részecskék alveoláris kiülepedési frakciója nagyobb, mint az acináris csövekre jellemző frakcióérték. Ez azért van így, mert az 1 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék felső légúti és bronchiális kiülepedése csekély mértékű, így nagy részük eléri az acináris régiót. E régióban az acináris generációszámmal nő az alveolusba való belépés valószínűsége, mert az egyenlő az adott generáción lévő alveolusok inhalációs térfogatváltozásának és a csőbe belépő levegő térfogatának hányadosával, utóbbi pedig a mélyebb részek felé haladva egyre kisebb. Ezenkívül az acináris csövekben a generációszámmal az impakció mértéke is csökken, mert nagyobb generációszámnál az áramlás lassabb. Mivel a paraseptalis emphysemánál a mélyebb régiókban jelentkezik a megnövekedett depozíció, hiszen ott szűkülnek össze a csövek, ezért a fentiek miatt itt leginkább az alveolusokban jelentkezik a depozíciónövekedés. Ugyanakkor figyelmet érdemel, hogy a teljes acináris kiülepedésre a paraseptalis emphysemának van a legkisebb hatása, egyrészt, mivel a mély régiókban már nagyon lassú az áramlás, másrészt, mert kevés részecske jut le odáig reális valószínűséggel. Ezzel ellentétben a panacinaris és a bullosus emphysemák az emphysema súlyosságától és a részecskeméretől függően képesek az acináris kiülepedési frakciót akár egy tizes faktorral is megnövelni.

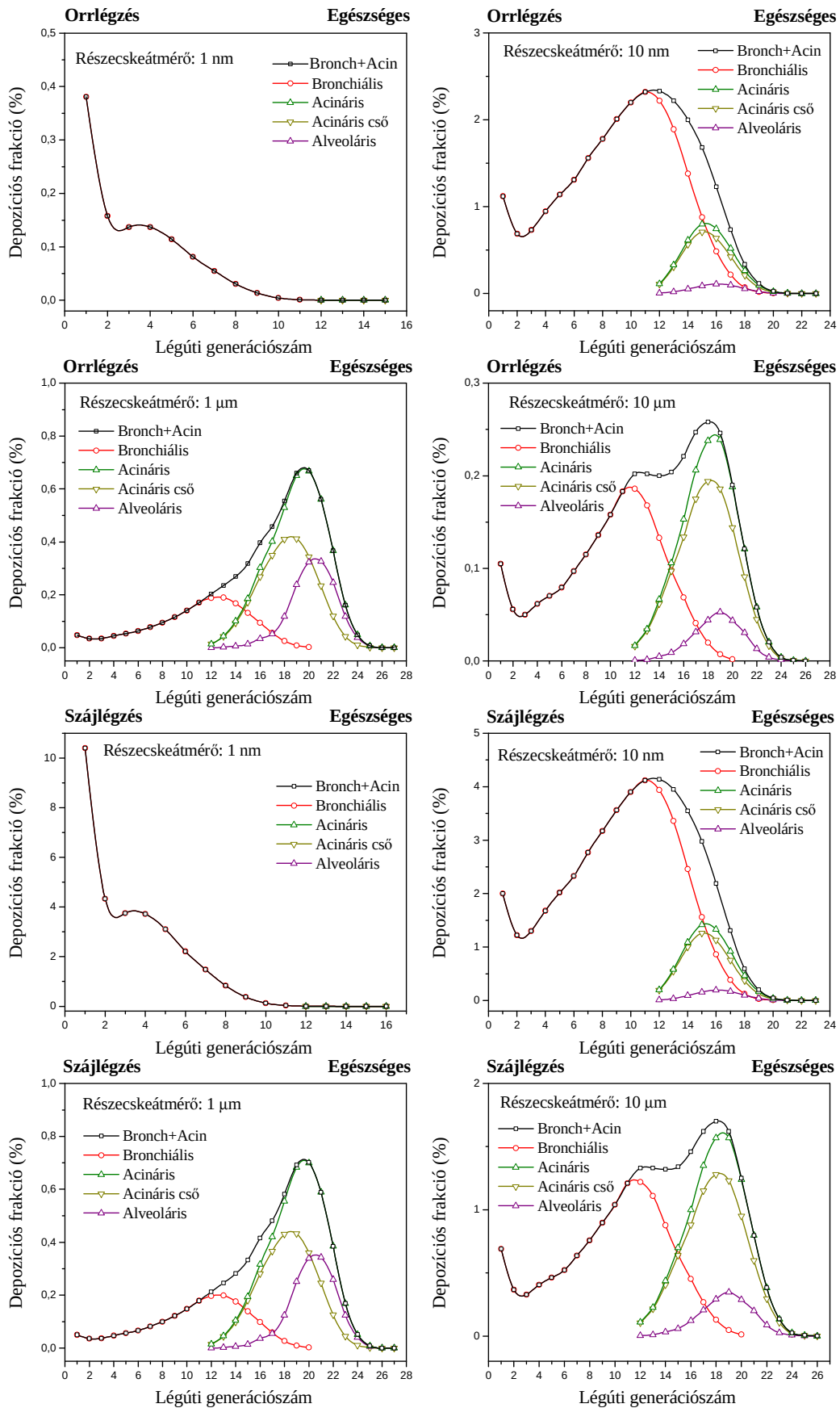
Összehasonlítva a IV. és III. súlyossági osztálynak megfelelő panacinaris emphysemát (18. ábra felső négy és alsó négy panelje), arra a következtetésre juthatunk, hogy nem találunk szignifikáns és karakterisztikus különbséget a két osztály bronchiális és acináris depozícióeloszlása között a generációszám függvényében.

Bullosus emphysemánál az acináris csövekben erősen növekszik a kiülepedés, az alveolusokban viszont csökken, hiszen kevesebb részecske jut le a mély régiókig.

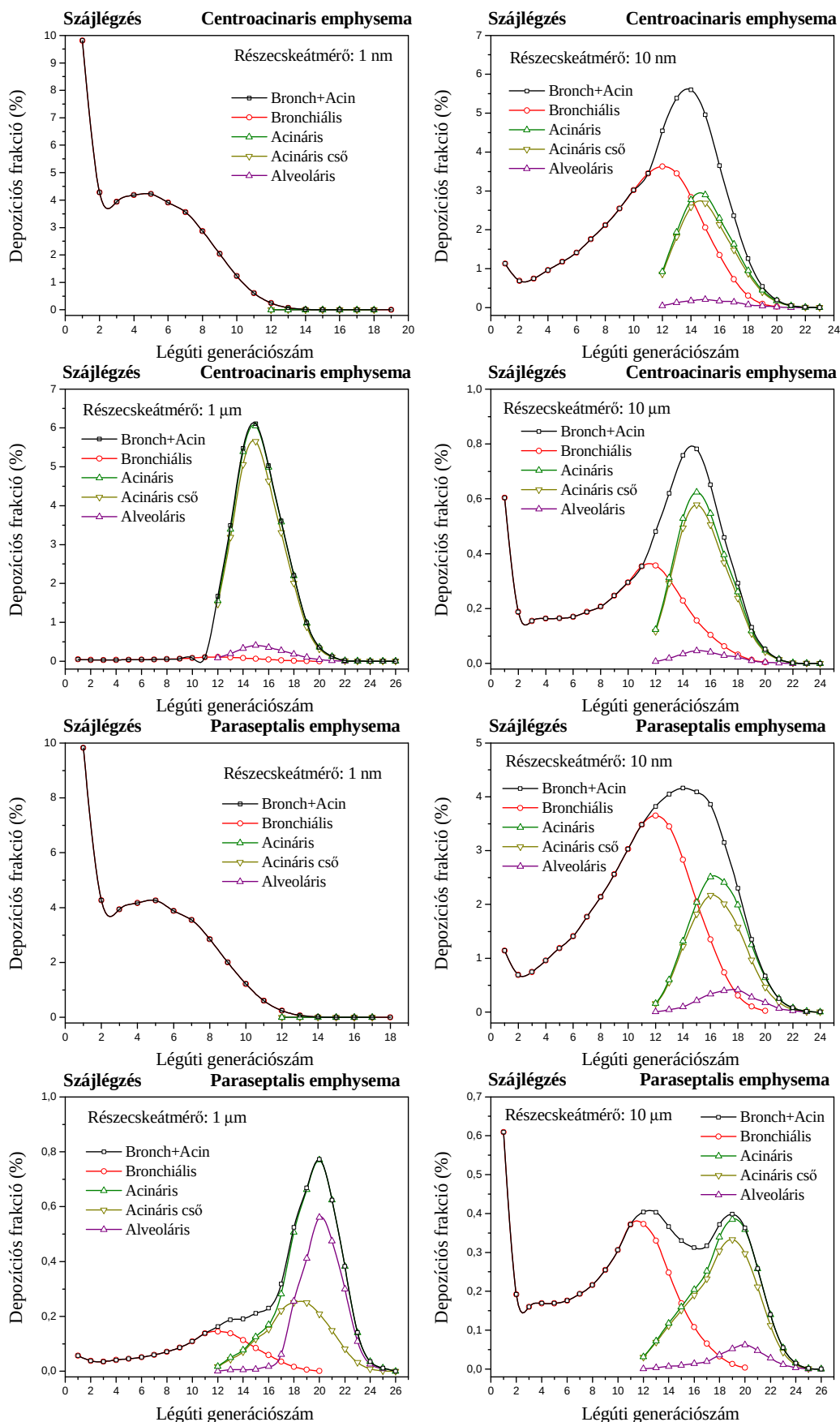
Asztma és emphysema együtt is felléphet. Sőt a súlyos asztma általában emphysemával jár együtt, mert a bronchiális szűkületekből eredő nehéz kilégzés túlterheli az alveolusokat. Ilyen esetekben a bronchiális depozíció nagy részecskékre csökken, kicsikre nő. Az alveoláris kiülepedés nagy részecskékre tovább csökken a nagyobb légzési sebesség és a fokozott felső légúti depozíció miatt. Az acináris csövekben, ott, ahol az emphysema szűkületet okoz, nőhet a kiülepedés, ha elég részecske jut le. Finom és ultrafinom részecskeméretnél az asztma miatt csökken, az emphysemától viszont nő az acináris kiülepedés. A konkrét paraméterértékek határozzák meg, hogy végül nő vagy csökken az acináris kiülepedés.

Emphysemánál és asztmánál is aszimmetrikus lesz a légzés, azaz gyorsabb a belégzés, mint a kilégzés. Így diffúzió- és gravitációorientált rendszerekben, azaz kis részecskeméreteknél és lassú légzésnél a belégzés alatti depozíció általában csökken a felső és bronchiális régiókban. Ugyanakkor az acináris részben depozíciónövekedés lép fel, mert több részecske képes oda lejutni. Az impakcióorientált rendszerekben, azaz nagy részecskénél és gyors légzésnél általában megnövekszik a felső és centrális légúti kiülepedés. A tüdő mély régióiban pedig növekedhet és csökkenhet is a kiülepedés. Növekedhet, mert, ha lejut a részecske, akkor ott már nagyobb valószínűséggel ülepedik ki, de bizonyosan kevesebb jut le, mint az egészséges esetében.

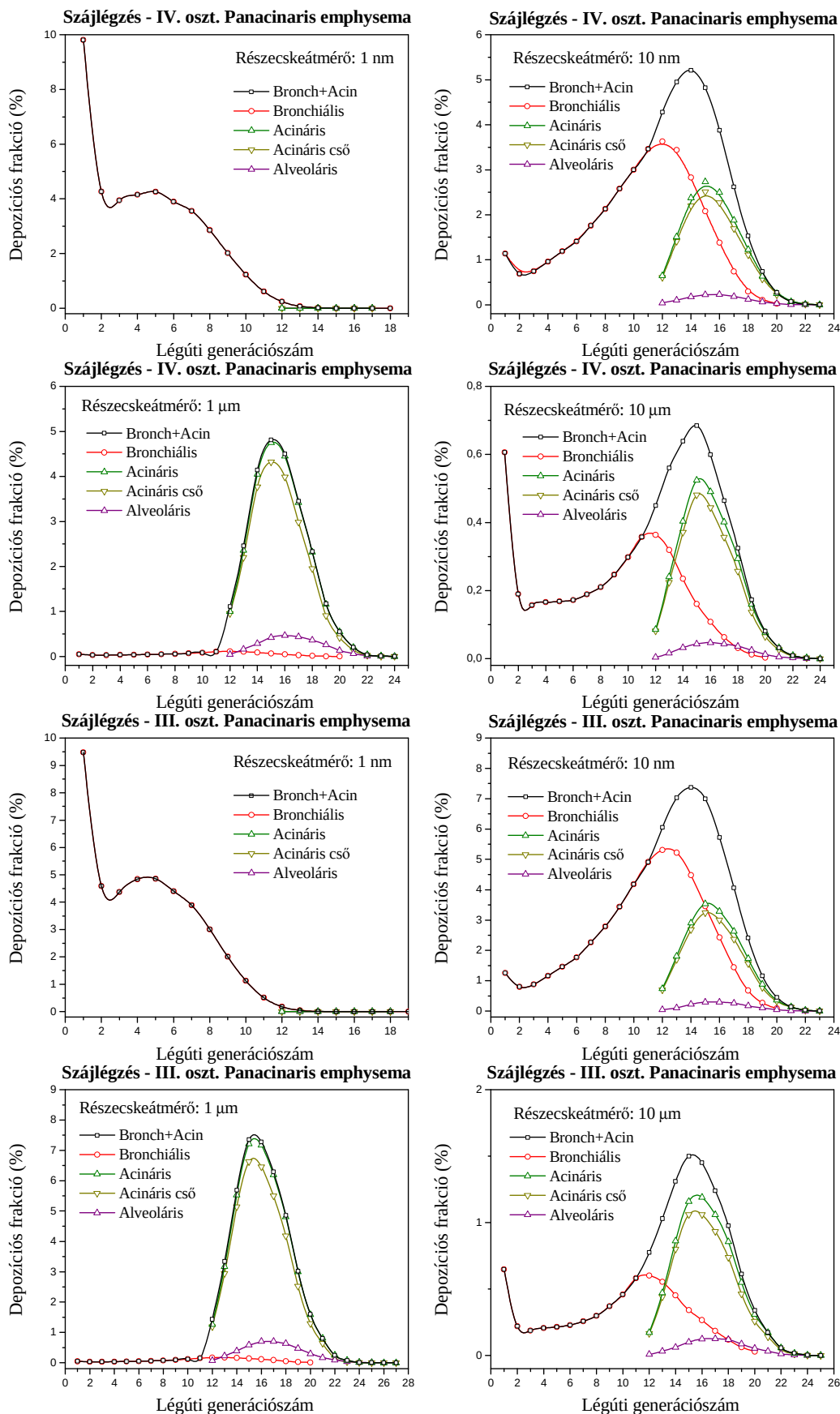
A sztochasztikus tüdőmodell ezen, betegségeket is leíró verziója, tudomásunk szerint az egyetlen teljes légzőrendszeri depozíciós modell, amely a gyakori légúti és légzőrendszeri betegségek okozta depozíciós eltéréseket becsülni tudja. Ennek a jövőre vonatkozóan nagy jelentősége lehet az aeroszol gyógyszerek kiválasztásánál és azok légzőrendszeri bevitelének optimalizálásánál, ugyanis a légzésfunkciós vizsgálatok eredményei alapján e modellel egyénre szabottan lehet becsülni adott aeroszolok kiülepedéseloszlását. Ugyanakkor a prevencióban is lehet szerepe, mert a modellel megtervezhető, hogy az adott betegre milyen mértékű aeroszolok jelenthetnek fokozott veszélyt.



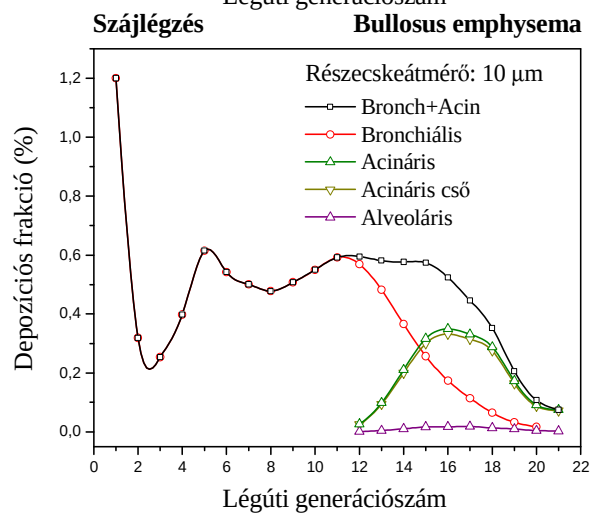
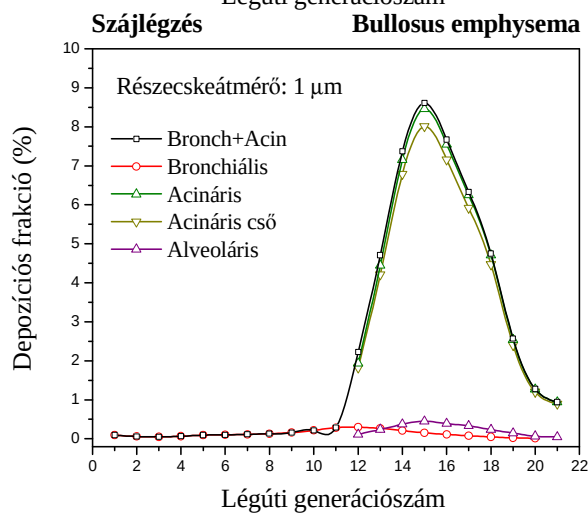
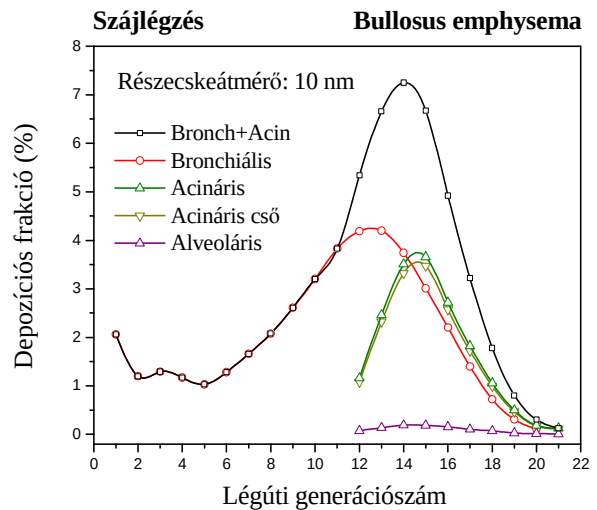
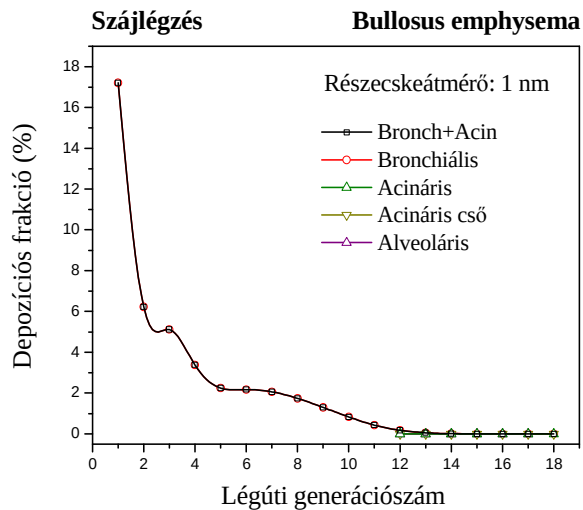
16. ábra 1 nm, 10 nm, 1 μm és 10 μm átmérőjű részecskék bronchiális, acináris és teljes tüdőbeni kiülepedett frakciói a légúti generációs szám függvényében egészséges légutakra, száj- és orrlégzés esetén, ülő pozíciónak megfelelő légzési módnál



17. ábra 1 nm, 10 nm, 1 μm és 10 μm átmérőjű részecskék bronchiális, acináris és teljes tüdőbeni kiüledett frakciói a légúti generációs szám függvényében centroacinaris és paraseptalis emphysemák esetén, száj- és orrlégzésre



18. ábra 1 nm, 10 nm, 1 μm és 10 μm átmérőjű részecskék bronchiális, acinális és teljes tüdőbeni kiülepedett frakciói a légúti generációszám függvényében III. és IV. súlyossági osztályú panacinaris emphysema esetén, száj- és orrlégzésre



19. ábra 1 nm, 10 nm, 1 μ m és 10 μ m átmérőjű részecskék bronchiális, acináris és teljes tüdőbeni kiülepedett frakciói a légúti generációs szám függvényében bullosus emphysema esetén, szájlégzésre

2.2. Baktériumok, vírusok, gombák és pollenek légzőrendszeri kiülepedésseloszlásának vizsgálata

E fejezetben a mikroorganizmusokat tartalmazó aeroszolok légzőrendszeri kiülepedését elemzem a Sztochasztikus Tüdőmodell fent bemutatott változatának alkalmazásával.

A légzőrendszer a ki- és belégzés által közvetlen kapcsolatba kerül a külső környezettel, mely mikroorganizmusokban is bővelkedik. A légzőrendszer bonyolult szerkezetének, kifinomult működésének és védekezőképességének köszönhetően adott határértékig „tolerábilis” a környezeti ártalmakkal szemben. Magas koncentrációjú vagy hosszú időn át ható szennyezőanyagok, kórokozók inhalációja akut vagy krónikus funkciócsökkenéshez vezethet (Balásházy és mások 2009a, Horváth és mások 2006).

Népegészségügyi szempontból is jelentős kockázati tényezőt képviselnek a patogén mikroorganizmusok (vírusok, gombák, baktériumok), valamint az elmúlt évtizedek modern betegségének tartott allergiás rhinitist és allergiás asztmát kiváltó pollenek és gombák. Napjainkban a légúti infekciók a leggyakoribb fertőző megbetegedések. Jellemük az antibiotikumok megjelenésének, az orvosi diagnosztika és terápia fejlődésének köszönhetően az utóbbi időben sokat változott, de a megbetegedések száma nem csökkent. Megelőző és terápiás erőfeszítések ellenére gyakoriságuk növekvő tendenciája előreláthatólag a következő években is töretlen marad. Döntő többségük inhalációs csepp vagy porfertőzés eredménye. Ellenálló-képességüktől függően a mikroorganizmusok (vírusok, baktériumok, gombák) többkevesebb időt az emberi szervezeten kívül is képesek eltölteni úgy, hogy közben megőrzik élet- és fertőzőképességüket. A légzőrendszer légúti patogénekkal szinte kizárólag inhaláció során fertőződik. Aeroszol formájában a környezetünkben található potenciálisan patogén kórokozók sem képesek minden esetben megbetegedést kiváltani. A légköri élettartamukat és inhalációs valószínűségüket jelentősen befolyásolja méretük. Egy köbméter levegőben a kimutatható mikroorganizmusok száma néhány száz és több ezer között ingadozhat. Időjárási körülményektől függően, pl. viharos szélben nagy tömegben és nagy távolságokra terjedhetnek. A lakó- és munkahelyek is potenciális fertőzőforrások. A baktériumok száma jól szellőztetett lakószobákban is elérheti köbméterenként a néhány százat. A belső terekben cirkuláló mikroorganizmusok egyik fontos kiinduló forrása az emberi felső légutakból kikerülő baktériumtartalmú részecskék, melyek köhögéssel, tüsszentéssel, beszéddel intenzíven szóródhatnak. A mikroorganizmusok a belső terekben betegséget okozó képességüket általában tovább megtarthatják, mint a szabadban, mert a számukra káros hatásoknak, pl. UV-sugárzásnak vagy nagy hőmérséklet-ingadozásnak kevésbé vannak kitéve.

Méretük alapján külön érdemes modellezni a vírusok, a baktériumok, a pollenek és a gombák légúti kiülepedési valószínűség-eloszlásait.

Baktériumok

A baktériumok elleni, korábban teljesen sikeresnek vélt küzdelem azok igen jó alkalmazkodóképessége következtében egyre kevésbé tűnik eredményesnek. Az antibiotikus terápiával szemben egyre gyakrabban fejlődik ki rezisztencia. Az utóbbi évtizedben növekvő előfordulást mutató, a tüdőt mint célszervet érintő és a hagyományos kezelésekre növekvő rezisztenciával reagáló mikroorganizmusok közül kiemelendők pl. a tuberkulózis és a legionella baktériuma vagy az influenza és vírusos tüdőgyulladás vírusa. Patogenezisükben szinte kizárólag a kórokozó inhalációja szerepel.

A polirezisztens törzsek növekvő számának és az általuk kiváltott, zömében légúti megbetegedések magas kezelési költségének féken tartásához fontos a baktériumok pontos légúti kiülepedésének ismerete (Magyar 2002; Sárkány és mások 2004, 2005).

A baktériumok légúti transzportjának és kitapadásának jellemzésére a Sztochasztikus Tüdőmodell megfelelőnek bizonyul. A modell segítségével elemeztük az aeroszolokkal terjedő baktériumok légúti kiülepedéseloszlását a 0,5–10 μm részecsketartományban. E részecskeméret-tartomány megválasztásánál figyelembe vettük az aerogén terjedést mutató baktériumok, a légzőrendszerből kikerülő cseppek, az ún. Pflüge-cseppek, valamint a levegőben leggyakrabban porlasztással (mint például légkondicionáló, párasító készülék, szőkőkút) keletkező aeroszol részecskék méretét.

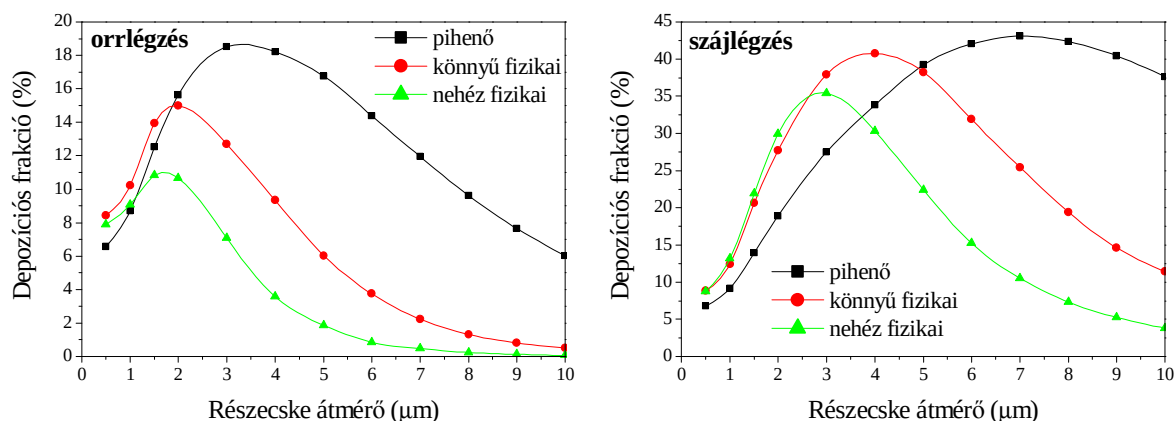
A szimulációk fontosabb bemenő adatai a légzési frekvencia, a légzési térfogat (V_T), a funkcionális reziduális kapacitás (FRC) és a részecskék ekvivalens átmérője, melyeket felnőtt nőre és férfira, 3 légzési mód esetében a 9. táblázat foglal össze. A táblázatban szereplő értékek megfelelnek az ICRP 66 adatainak. A baktériumok önmagukban több esetben pálcika alakúak, azonban többnyire száraz környezeti aeroszol részecskékhez vagy cseppekhez tapadnak, így terjedésük elemzésénél e komplex részecskék mozgását érdemes vizsgálni.

9. táblázat Az alkalmazott adatok nem és légzési mód szerinti felosztásban

	férfi			nő		
légzési mód	alvó	könnyű fizikai munka	nehéz fizikai munka	alvó	könnyű fizikai munka	nehéz fizikai munka
légzésszám/perc	12	20	26	12	21	33
V _T (cm ³)	625	1250	1923	444	992	1364
FRC (cm ³)	3300			3000		
részecskeméret (μm)	0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10,0					

A következő négy ábra (20–23. ábrák) három jellemző légzési módra (alvó, könnyű fizikai munka és nehéz fizikai munka) külön orr- és külön szájlégzésre mutatja be a mikroorganizmusok jellemző légzőrendszeri depozícióeloszlásának alakulását.

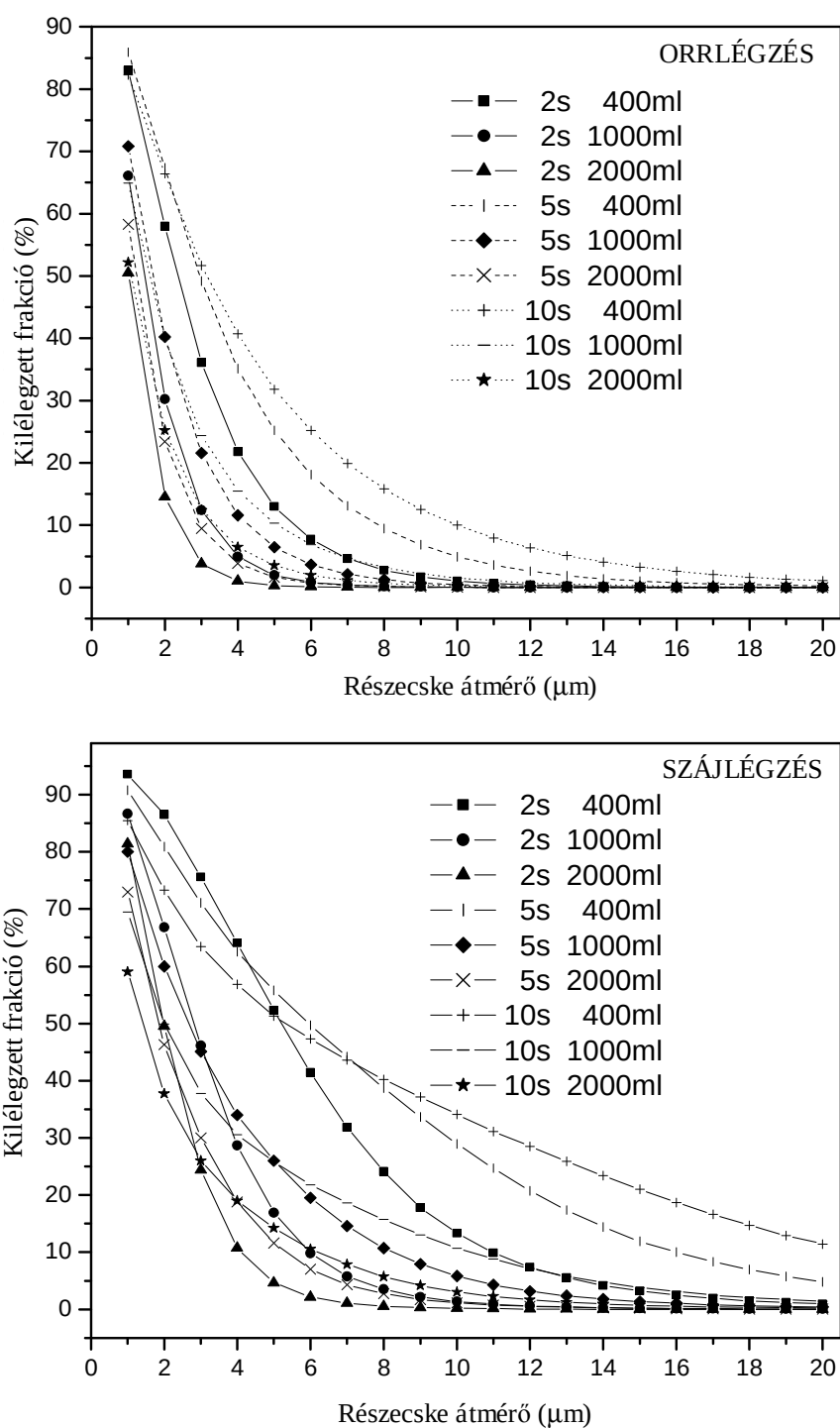
Baktériumok inhalációjakor általában a tüdőbeli depozíció jóval nagyobb kockázatot jelent az egészségre, mint a felső légúti kiülepedés. Emiatt a bronchialis és acinaris depozíció összegének alakulását elemezzük. Orrlégzésnél mind a bronchialis, mind az acinaris régióba kevesebb részecske jut le, mint szájlégzésnél. Ezt jól tükrözi a 20. ábra, ami a teljes tüdőbeli (acinaris + bronchialis) kiülepedést ábrázolja a két légzési típusnál (orr- és szájlégzésnél) három légzési módra.



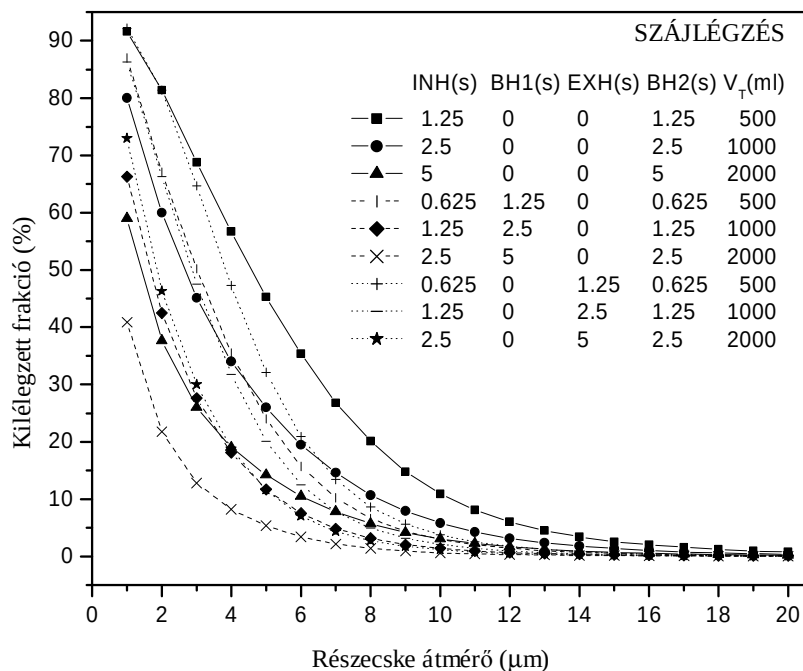
20. ábra Egészséges tüdőbeli (bronchialis + acinaris) kiülepedési értékek orrlégzésnél (bal panel) és szájlégzésnél (jobb panel) felnőtt férfi esetében

A számítási eredmények szerint a nemek közötti különbségek kicsik, azok nem befolyásolják jelentősen az azonos légzési módokhoz és légzési típusokhoz (orr-/szájlégzés) tartozó kiülepedési értékeket. Mind acinaris, mind bronchialis kiülepedés esetében 2–3 μm -es részecskeméretig valamivel magasabb kiülepedési értékeket kapunk férfiaknál, majd a 3–4 μm -es részecskemérettől a tendencia megfordul, a nők esetében lesznek kissé magasabbak a kiülepedési értékek. Ez alól a pihenő légzési mód kivétel, mert ott az egész vizsgált részecsketartományban mindvégig néhány százalékkal a férfiaknál magasabb a kiülepedés értéke.

A baktériumok légúti transzportján kívül azzal is foglalkoztunk, hogy milyen légzési mód mellett lesz minimális a belélegzett baktériumok teljes légzőrendszeri és tüdőbeli, azaz bronchialis, acinaris és tüdőbeni (bronchialis plusz acinaris) kiülepedésének mértéke (Balásházy és mások 2009a). Ezzel főként a nozokomiális (kórházi) fertőzés esélyének minimalizálására nyílik lehetőség. Annak az elemzését végeztük el, hogy hogyan lélegezzünk egy adott baktériummal fertőzött légtérben ahhoz, hogy a lehető legkevesebb legyen a légzőrendszeri depozíció, illetve, hogy a lehető legkevesebb bacilus jusson le a mély tüdőregiókba, ahol a fertőzés esélye a lehető legnagyobb és legveszélyesebb. E számításokhoz a légzési térfogatot 0,4 és 2 liter között, a légzési időt 2-től 10 szekundumig, a részecskeméretet 1-től 20 μm -ig változtattuk mind orr-, mind szájlégzés mellett, és a légzési szünet hatását is analizáltuk. A 21. ábra a kilélegzett frakció értékeket mutatja orr- és szájlégzés esetén a részecskeméret függvényében a vizsgált légzési térfogat és légzési idő értékekre. Az ábra szerint a kilélegzett frakcióértékek szisztematikusan nagyobbak szájlégzésre, mint orrlégzésre. Látható továbbá, hogy a legkisebb teljes légzőrendszeri kiülepedést a legkisebb légzési térfogat eredményezi. Ez arra enged következtetni, hogy elméletileg a kevés levegő belégzése csökkentené a kiülepedett baktériumok számát. A gyakorlatban viszont a belélegzett levegő mennyiségét az adott tevékenységnek megfelelő fizikai aktivitáshoz szükséges oxigénmennyiség határozza meg. Egy felnőtt férfinak például ülő helyzetben (kórházi látogatás) percenként megközelítőleg 20 liter levegőt kell belélegeznie a ventilációs egyensúly fenntartásához. Ezt megteheti kisebb mennyiségű levegő belégzésével rövid légzési ciklusokban (pl. 1 liter levegő 5 s légzési periódusidővel), vagy több levegő inhalációjával hosszabb periódusok alatt (pl. 2 liter levegő 10 s légzési periódusidővel). A 21. ábrának megfelelően, a kiülepedési valószínűség kisebb, amikor kevesebb levegőt veszünk egyszerre, de gyakrabban lélegzünk. A 21. ábra eredményei légzési szünet nélküli légzésmintákra érvényesek. Mivel a kiülepedés mértéke a kiülepedéshez rendelkezésre álló időtől is függ, a ki- és belégzés közötti, valamint a légzési ciklusok közötti szünet befolyásolja a légzőrendszeri kiülepedést. A légzési szünet hatását a 22. ábra szemlélteti. Mivel az ábrán látható összes görbe percenként 20 liter belélegzett levegő esetére vonatkozik, a modellezett időintervallum alatt (10 s) ugyanannyi baktérium jut a légzőrendszerbe az öt változó paraméterrel jellemzett kilenc scenárió esetén. A 22. ábra alapján elmondhatjuk, hogy a teljes légzőrendszeri kiülepedés rövid légzési ciklusokkal csökkenthető. Egy másik fontos eredmény, hogy a ki- és belégzés, valamint a légzési ciklusok közötti légzési szünet minden esetben növeli a teljes légúti kiülepedést. Összefoglalva, a 21. és 22. ábrák azt bizonyítják, hogy a baktériumok teljes légzőrendszerben kiülepedő frakciója akkor a legkisebb, ha szájon át gyorsan, légzési szünet nélkül és egyszerre kevés levegőt véve lélegzünk.

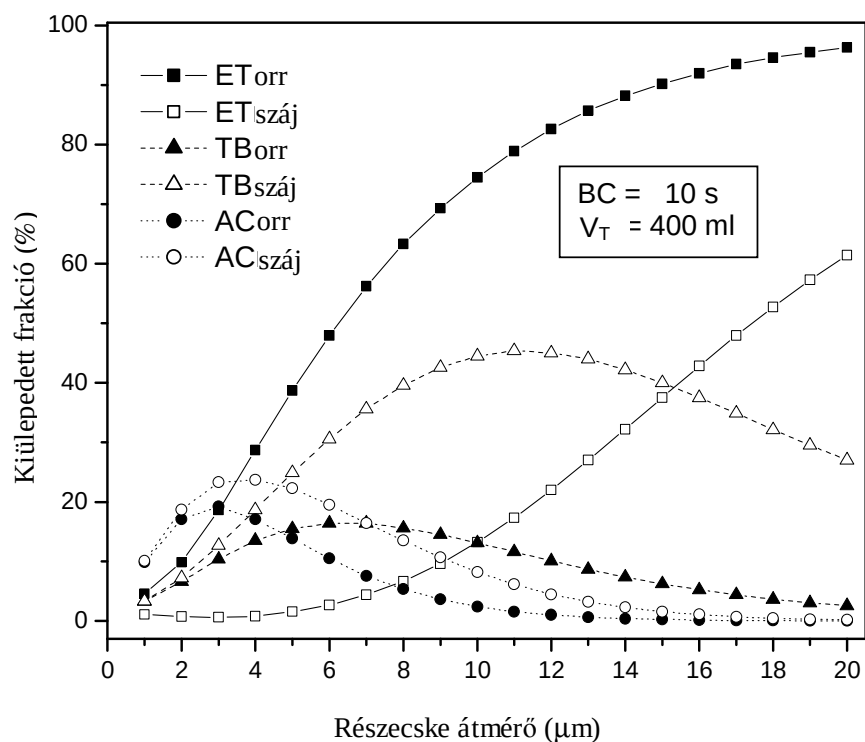


21. ábra 1–20 μm átmérőjű részecskék kilégzett frakciója légzési szünet nélküli, 2–10 s légzési periódusidő és 400–2000 ml légzési térfogat esetében. A felső panel görbéi orrlégzésre, az alsó panelé szájlégzésre vonatkoznak. A funkcionális reziduális kapacitás 3300 ml.



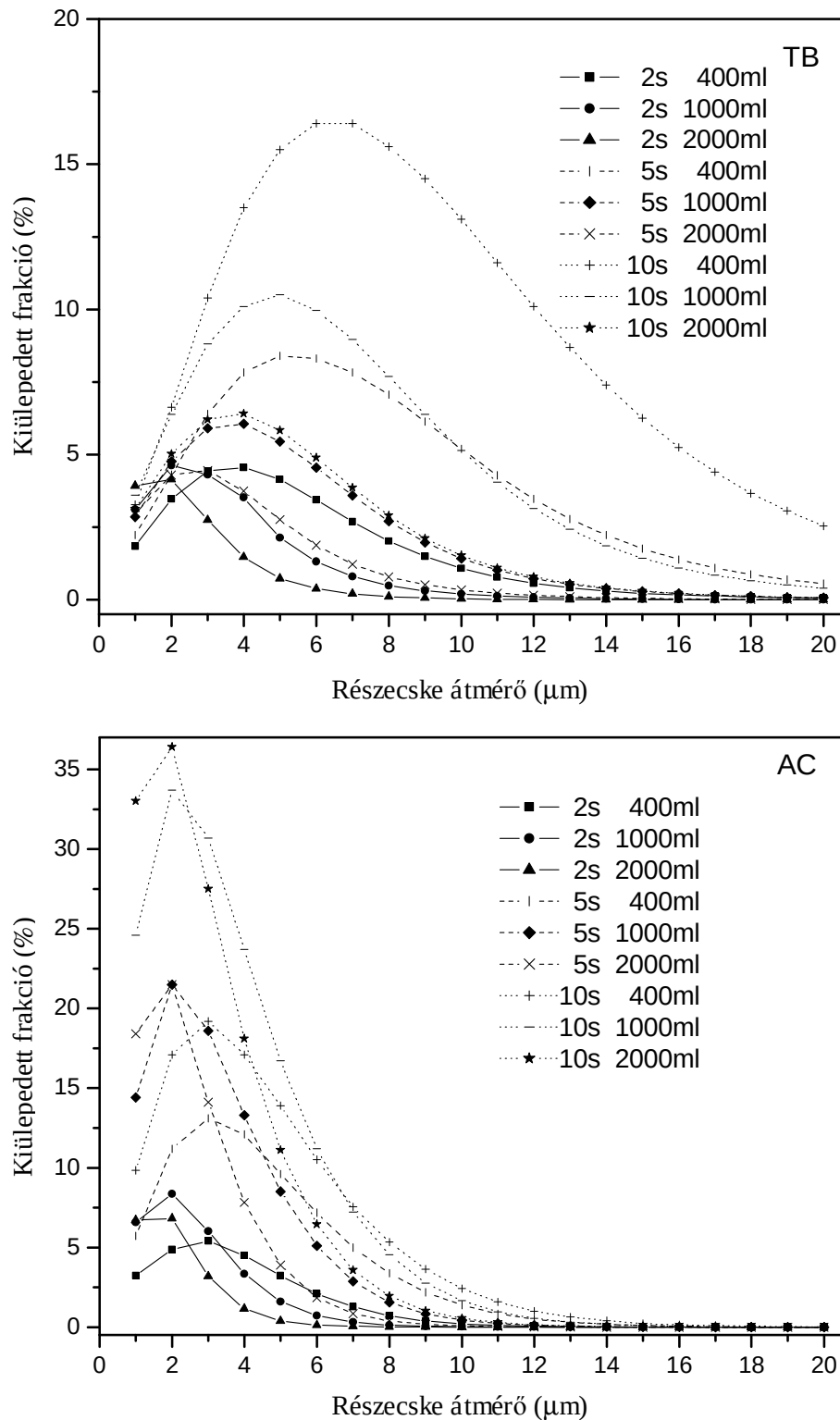
22. ábra 1–20 μm átmérőjű részecskék kilégzett frakciója légzési szünettel és anélkül. INH és EXH a belégzési és kilégzési időt, míg BH1 és BH2 rendre a ki-be légzés közötti, illetve két egymás utáni légzési periódus közötti szünet időtartamát jelölik. A perctérfogat 20 l/perc, és a funkcionális reziduális kapacitás 3300 ml.

A baktériumok fent bemutatott teljes légúti kiülepedésének minimalizálásánál több okból kifolyólag célszerűbb a regionális kiülepedés minimalizálása. Ennek egyik oka, hogy az egyes baktériumok a légutak specifikus régiójában fertőznek. Ha például egy baktérium a tüdőre veszélyes, akkor az a kívánatos, hogy a felső légutak kiszűrjék, vagy egyáltalán ne ülepedjen ki. Általánosan kijelenthető, hogy a tüdőbeni, vagy annak valamely régióján (bronchialis, acinaris) belüli depozíció minimalizálása jobban lecsökkenti a komoly fertőzések esélyét, mint a teljes légzőrendszeri kiülepedés minimalizálása. A regionális kiülepedés minimalizálásakor külön kell vizsgálni a felső légúti vagy extrathorakális (ET), tracheobronchialis (TB) és acinaris (AC) kiülepedési frakciókat. A 23. ábra alapján a tracheobronchialis, acinaris és tüdőbeni (TB+AC) depozíció mindig kisebb orrlégzésre, mint szájlégzésre. Bár az ábra csak a legkisebb térfogatáramra vonatkozó eredményeket mutatja, a fenti megállapítás a magasabb térfogatáram-értékekre is igaz marad. Ez annak köszönhető, hogy a térfogatáram növekedésével az impakció okozta felső légúti kiülepedés is nő. Ezért a további optimalizációs számítások csak orrlégzésre vonatkoznak. A 24. ábrán a tracheobronchialis és az acinaris kiülepedés minimalizálásához 2–10 s légzési periódusidőre és 400–2000 ml légzési térfogatra vonatkozó részecskeméret-függő kiülepedési frakciók láthatók. Az ábrán feltüntetett görbék alapján a TB régióban az 1–2 μm -es részecskéknek akkor lesz a legkisebb a kiülepedése, ha 400 ml légzési térfogatot és 2 s légzési periódust alkalmazunk. A 2 μm -nél nagyobb átmérőjű részecskék esetében a 2 s-os légzési periódus, 2000 ml-es légzésitérfogat-kombináció adja a legkisebb tracheobronchialis kiülepedést, de a 2 s-os légzési periódus, 1000 ml-es légzési térfogat is igen alacsony TB kiülepedési frakciót eredményez. Az acinaris régióra jellemző kiülepedéssel kapcsolatban, a 24. ábra alapján megközelítőleg itt is a tracheobronchialis kiülepedést minimalizáló légzési mód fogja a legkisebb kiülepedési frakciót eredményezni.



23 ábra 1–20 μm átmérőjű részecskék felső légúti (ET), tracheobronchialis (TB) és acinaris (AC) kiülepedési frakciója orr- és szájlégzés esetén. A légzési mód BC = 10 s periódusidővel, V_T = 400 ml légzési térfogattal és nulla légzési szünettel jellemezhető. A funkcionális reziduális kapacitás 3300 ml.

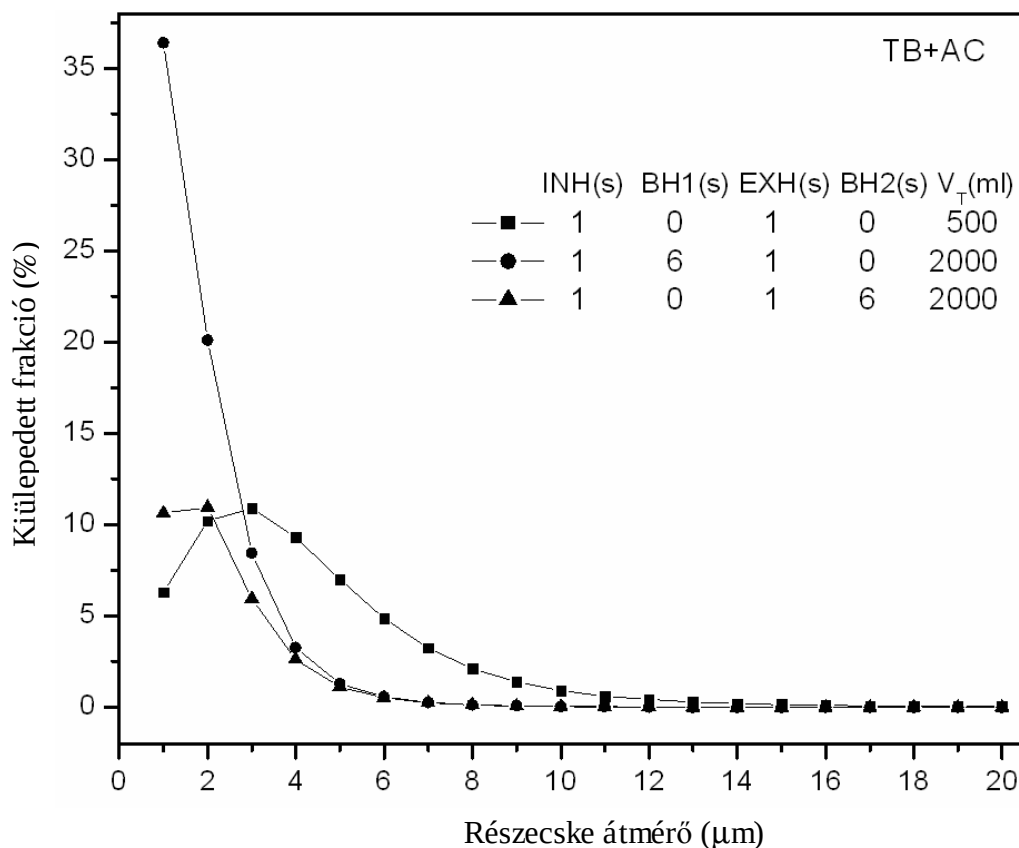
Ez azt jelenti, hogy a teljes tüdő (tracheobronchialis+acinaris) kiülepedési frakció is orrlégzéssel és rövid légzési ciklusokkal tartható alacsonyan. Természetesen itt is meg kell vizsgálni, hogy a légzési szünet milyen hatással van a kiülepedésre. E célt a 25. ábrán látható számítások szolgálják. Hogy a légzésszünet hatása egyértelműen megmutatkozzon, a ki- és belégzés közötti, valamint a kilégzés utáni szünet a kilégzés hatszorosa. A légzésszünet nélküli esetben a ki- és belégzés egyaránt 1 s-ig tart. Annak érdekében, hogy a három eset összehasonlítható legyen, a szünetmentes légzést négy légzési perióduson át kell vizsgálni (ez a másik két esetben egy ciklusnak felel meg), és a légzési térfogatot úgy kell beállítani, hogy az időegységre számított légzési térfogat azonos (15 l/perc) legyen. Az ábra szerint a 2 μm alatti részecskék szünetmentes kis légzési térfogattal jellemzett légzés esetén ülepednek ki a legkisebb valószínűséggel a tüdőben.



24. ábra 1–20 μm átmérőjű részecskék tracheobronchiális (felső panel) és acinaris (alsó panel) kiülepedési frakciói légzési szünet nélküli orrlégzés esetén. A légzési periódusidő 2-től 10 s-ig, a légzési térfogat 400-tól 2000 ml-ig vesz fel értékeket. A funkcionális reziduális kapacitás 3300 ml.

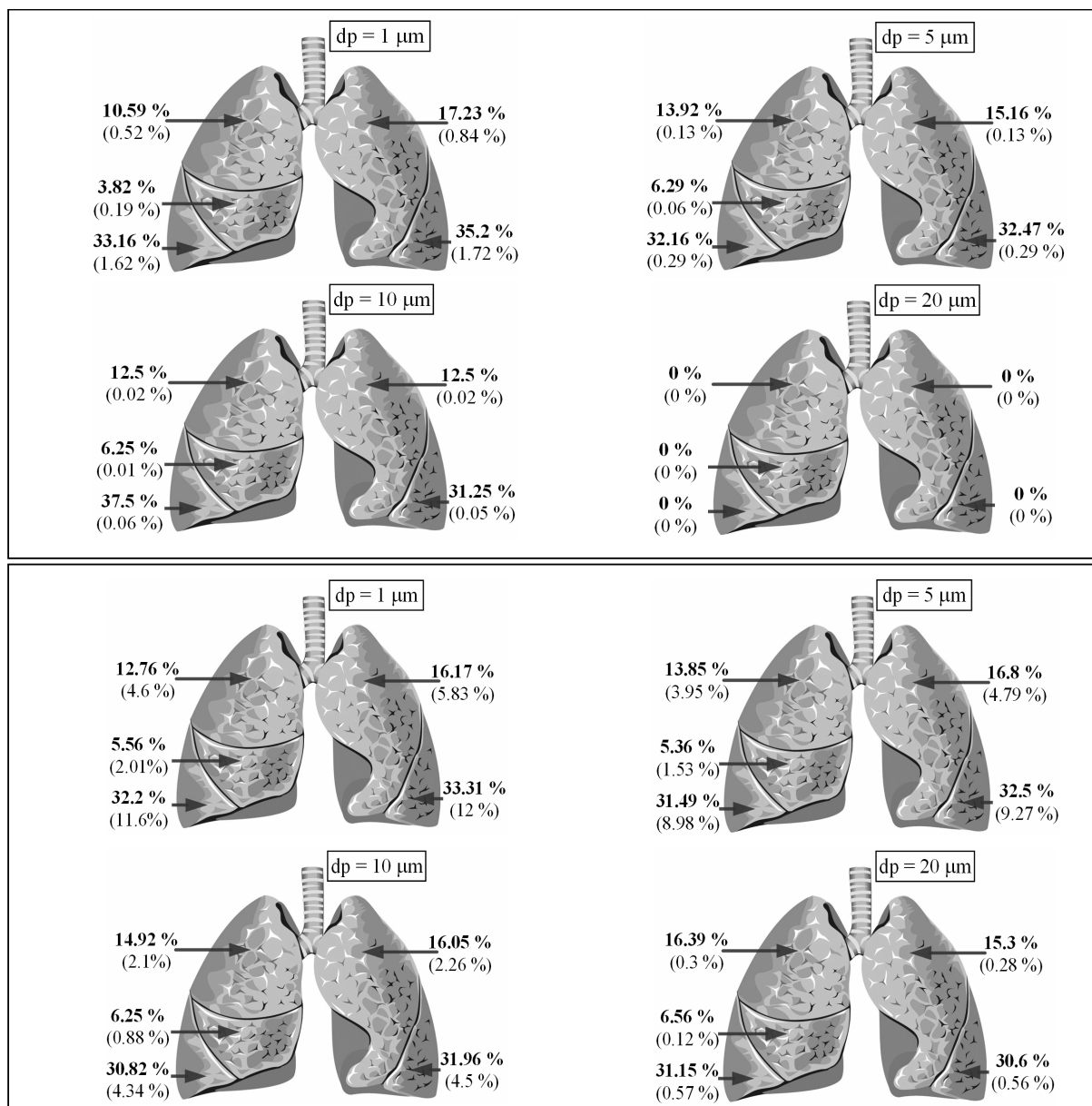
A 2 mikronnál nagyobb részecskék kiülepedése viszont nagy légzési térfogattal és a kilégzés utáni hosszú szünettel tartható alacsonyan. Mivel aeroszolra ki nem tapadt baktérium

belélegzésének a valószínűsége kicsi, a 2 μm -nél nagyobb részecskékre érvényes minimalizáló légzés alkalmazása ajánlott. Összegezve a 23–25. ábrák eredményeit, az orron át történő, nagy légzési térfogatú, hosszú légzési szünetet megelőző gyors ki-be légzés jelentősen lecsökkenti a baktériumok tüdőbeni kiülepedését.



25. ábra A légzési szünet hatása 1–20 μm átmérőjű részecskék tüdőbeni (tracheobronchialis + acinaris) kiülepedési frakciójára orrlégzés esetén. INH és EXH a belélegzési és kilégzési időt, míg BH1 és BH2 rendre a ki- és belélegzés közötti, illetve két egymás utáni légzési periódus közötti szünet időtartamát jelölik, míg V_T a légzési térfogat. A görbék 20 l/perc perctérfogat, és 3300 ml funkcionális reziduális kapacitás esetre vonatkoznak.

Bár a szakirodalomban vita tárgyát képezi, hogy milyen összefüggés van a primér kiülepedés és az infekció helye között, e téren hasznos információ lehet a tüdőlebenyek szerinti depozícióeloszlások ismerete is. A 26. ábrán az elemzett légzési paramétertartományokon belüli minimális tüdődepozíciót eredményező légzési módnál (felső panel) és a maximális tüdődepozíciót eredményező légzési módnál (alsó panel) fellépő, lebenyek szerinti kiülepedési eloszlásokat mutatjuk be. A felső számok a tüdőre, az alsó (zárójelben lévő) számok a teljes légzőrendszerre vonatkozó depozíciós frakciókat jelentik. Mint látható, az alsó lebenyekben a kiülepedés mértéke két-három faktorral nagyobb, mint a felsőkön, a legkisebb pedig a középső lebenyben. Az egész légzőrendszerre vonatkozó tüdődepozíciós adatok (zárójelben lévő számok) azt mutatják, hogy a tüdőbeli depozíció mértéke kb. két nagyságrenddel változik a két légzési mód között. Ez bizonyítja, hogy nagyon nem mindegy, hogyan lélegzünk fertőzésveszélyes környezetben. [A legnagyobb vizsgált részecskeméret (20 μm) nem ad tüdődepozíciót a felső panelnek megfelelő légzési módnál, mert ebben az esetben valamennyi részecske kiülepszik a felső légutakban.]

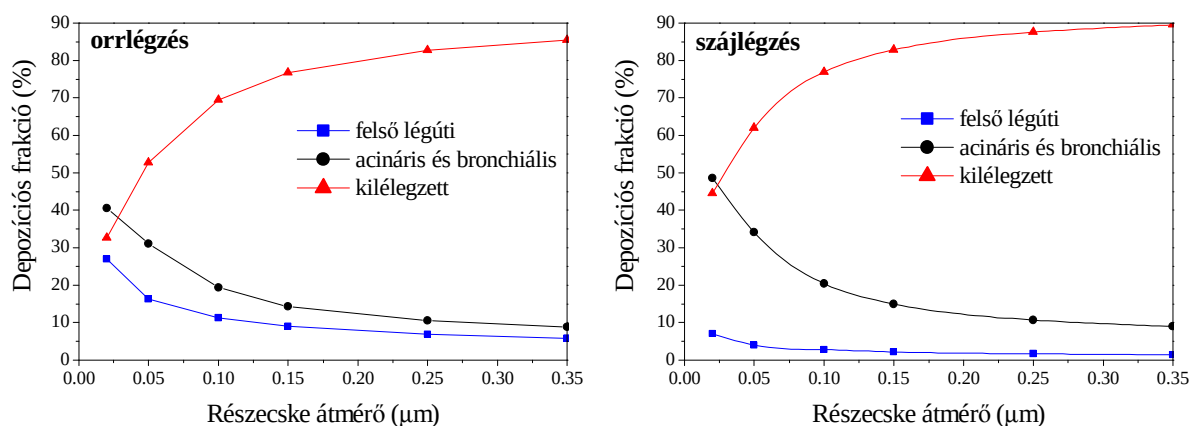


26. ábra Lebények szerinti kiülepedési frakciók alakulása 1, 5, 10 és 20 μm átmérőjű inhalált részecskék esetén minimális tüdőbeli depozíciót eredményező légzési módnál (felső panel) és maximális tüdőbeli depozíciót eredményező légzési módnál (alsó panel). A felső számok a tüdőn belüli, az alsó az egész légzőrendszeren belüli depozíciós frakciókat mutatja.

Vírusok

A vírusok jóval kisebbek a baktériumoknál. Nagyságuk 20–350 nm közé tehető, ezért csak elektronmikroszkóppal vizsgálhatók. A gyakori tüdőbetegségeket kiváltó humán patogén vírusok jelentős része a 20–100 nm-es részecsketartományba esik. A légúti megbetegedések kiváltásában az influenzavírusoknak (~100 nm) kiemelt epidemiológiai jelentősége van.

A 27. ábra a felső légúti és a tüdőbeli (brobchiális + acinaris) depozíciós frakciókat, valamint a kilégzési frakciókat mutatja alvó légzési módnak megfelelő légzési módnál a 20–350 nm részecskeméret-tartományban felnőtt férfi esetében orrlégzéskor (baloldali panel) és szájlégzéskor (jobboldali panel).



27. ábra Egészséges tüdőben kiülepedő vírusfrakciók orr- és szájlégzésnél férfi esetében

Orrlégzésnél a vizsgált intervallum alsó tartományában a részecskék átmérőjének növekedésével meredeken csökken a tüdőben kiülepedő részecskék száma. A 20 nm-nél mért 40,5%-os kiülepedési értékkel szemben 350 nm-nél mindössze 8,8%-os kiülepedésre számíthatunk. A részecskeméret növekedésével emelkedik a kilélegzett részecskék száma. Ellentétben a baktériumoknál megfigyelt tüdőbeli kiülepedésifrakció-maximummal (20. ábra), vírusok esetében egyértelműen leszögezhető, hogy a részecskeméret növekedésével csökken a tüdőben kiülepedő vírusok száma. A 20–100 nm-es részecsketartományban mindvégig magasabb kiülepedési értékeket kapunk, mint a bakteriális kiülepedési értékek.

Szájlégzés esetén a bakteriális tüdőbeli depozíció, mint láttuk, jelentős lehet, ezért a kisméretű vírusok tüdőbeli depozíciós frakciójához hasonlít. A nagyobb vírusok tüdőbeli depozíciós frakciója viszont kisebb, mint a baktériumoké.

Végezetül, ha figyelembe vesszük annak lehetőségét, hogy a vírusok nemcsak egyesével, vagyis átlagos átmérőjüknek megfelelő aeroszolok formájában fertőzhetnek, hanem a baktériumokhoz hasonlóan Pflüge-cseppek formájában is (3–5 μm), és ez utóbbi fertőzési módnak az emberről emberre terjedő fertőzéseknél nagy a valószínűsége, akkor láthatjuk, hogy vírusok esetben is nagy lehet a tüdőbeli depozíció és a fertőzés valószínűsége.

Gombák

A gombák jóval nagyobb részecskék, mint a vírusok. Spóráik nagysága meghaladja a baktériumok átlagméretét. Az egészségre kifejtett negatív hatásuk az előzőekhez viszonyítva kevésbé közismert. Nagyságuk néhány μm-től több száz μm-ig terjedhet. Belégzésük gyakran okoz allergiás reakciót a felső légutakban (allergiás rhinitis), és ha méretük elég kicsi (5–10 μm alatti), akkor a bronchusokba, esetleg az acinusokba is lejutnak, és ott allergiás reakciót okoznak, pl. allergiás alveolitist. Az ÁNTSZ Aerobiológiai Hálózata a magyarországi légúti allergiát leggyakrabban kiváltó 30 növényfaj pollenkoncentrációja mellett egyes gombaspórák (pl. *Alternaria*, *Cladosporium*) mennyiségi megoszlásának napi/havi ingadozását is figyelemmel kíséri. Júliustól októberig ezen gombaspórák légköri koncentrációja általában elég magas ahhoz, hogy allergiás tüneteket eredményezzen az erre érzékeny egyéneknél.

Méretükből adódóan e nagy részecskék orrlégzésnél az orr szűrőképességének köszönhetően kiszűrődnek a belélegzett levegőből. Az 5–10 μm alatti spóráknak megvan a lehetősége, hogy közvetlenül az acinusokig lejussanak. Egészséges immunrendszer esetén, ha kis mennyiség inhalációjára kerül sor, akkor az esetek döntő többségében nem okoz gondot a szervezet részére a spórák közömbösítése és eliminálása. Ha az egyén érzékenyebbé vált egy adott gombafaj valamely alkotórésze vagy spórája ellen, akkor ennek akár néhány darabkája is kaszkádszerű folyamatot indíthat be, amelynek a végeredménye allergiás reakció.

Nemcsak lakó- és munkakörnyezetünkben, de lakásunkon belül is számolnunk kell a gombák allergizáló hatásával, akkor is, ha otthonunk száraz, fala nem penészes. Számos gombaspóra kerül a levegőbe virágföldből, valamint sokféle szaporodik nem kellően szellőztetett ágyneműben, élelmiszereken. A lakások nedvesedés elleni fokozott védelmével, valamint megfelelő lakáshigiéniával lehet csökkenteni megjelenésük valószínűségét. Leggyakrabban a penészspórák belégzése vált ki tüdő-megbetegedést (pl. aspergillózis). Habár a gombákat lakásunkból teljes mértékben száműzni nem tudjuk, az erre érzékeny egyének a megfelelő óvintézkedések megtételével jelentős mértékben csökkenthetik a gombaspórák lakáson belüli koncentrációját.

Gombák, gombaspórák esetében a tüdőbeli kiülepedési eloszlások az egészségre potenciálisan veszélyt jelentő 10 μm alatti mérettartományban megfelelnek a baktériumoknál már ismertetett eloszlásokkal.

Pollenek

A fejlett országok egészségügyi ellátó rendszerét mind nagyobb mértékben terheli a jelentőségében valószínűleg erősen alábecsült asztma bronchiale. Az asztmások légúti obstrukcióját (görcsöt) számos tényező kiválthatja, ezek között kiemelkedő helyet foglalnak el az allergének. Az elmúlt évtizedben mind gyakrabban kapcsolták össze az asztma előfordulásának növekedését az éves átlagos pollenkoncentráció növekedésével. A magyarországi éghajlati viszonyok között az allergiás szezon már február táján elkezdődhet a kora tavasszal virágzó fák (mogyoró, nyír, éger) pollenjei révén. Ennél azonban jelentősebb az április végétől júliusig tartó fűszezont, amikor a fűek és az egyes gabonafajták (rozs, kukorica) már tartósabb és klinikailag súlyosabb tüneteket váltanak ki. A gyomok (útifű, parlagfű, csalán stb.) augusztustól októberig nyújtják az allergiás szezont. Utóbbiak közül Magyarországon a parlagfű kiemelten súlyos problémát jelent. Nagy antigenitású, kistömegű pollenjei milliárd számra szabadulnak ki fűzészerűen elhelyezkedő fészkes virágaiból. A szélporozta növények szférikus pollenszemcséi általában 10–20 μm nagyságúak, de a fenyőfélék pollenje a 100–120 μm -t is elérheti. Az intakt pollenszemcsék csak nagyon kis valószínűséggel érik el az alsó légutakat, jórészt elakadnak az orrban. Ezzel szemben megfigyelték, hogy magas pollenkoncentráció esetében magasabb volt az allergiás asztmás rohamok száma. Hosszú ideig keresték ennek az okát. A megoldást egy másik anomália tanulmányozása hozta meg. Viharok után a várakozásokkal ellentétben nem csökkent, hanem növekedett a megbetegedések gyakorisága, annak ellenére, hogy a csapadék jórészt kimosta a pollenszemcséket a légkörből. Ezen megfigyelésből kiindulva több munkacsoport laboratóriumi körülmények között igazolta a nedvesség hatására bekövetkező pollentöredekezést, ilyen mérésekben mi is részt vettünk. Később a szél és elektromosság (villámok) hasonló tulajdonsága is bizonyítást nyert. A töredezett pollenrészecskék megőrzik allergén képességüket és elég kicsik ahhoz, hogy a mélyen fekvő légutakba is lejussanak. A mért legkisebb méret elérte a 0,1 μm -t.

Az eddigi depozíciós eredményekből is látszik, hogy a 10 μm alatti pollenszemcséknek reális esélyük van lejutni a tüdőbe. Szájlégzésnél, különösen, ha az elnyújtott, lassú légzés, még a nagyobb szemcsék is lejuthatnak a bronchusokba, és ott igen jó eséllyel ülepednek ki. A 10 μm feletti intakt pollenek tüdőbeli kiülepedése sem lehetetlen, de nagyságrendekkel több pollen ülepszik ki a töredezés következtében. Ez a tény jól korrelál azon klinikai megfigyelésekkel, amelyek a töredezett pollen jelentőségét emelik ki az allergiás asztma patomechanizmusában. Az intakt és töredezett pollenek légzőrendszeri kiülepedéséről benyújtottunk egy kéziratot az Aerobiológia című folyóiratnak (Horváth A. és mások 2009).

2.3. Aeroszol gyógyszerek bevételi módjának és a gyógyszer részecskeméretének optimalizálása a gyógyszer hatékonyságának növelése és mellékhatásának csökkentése érdekében

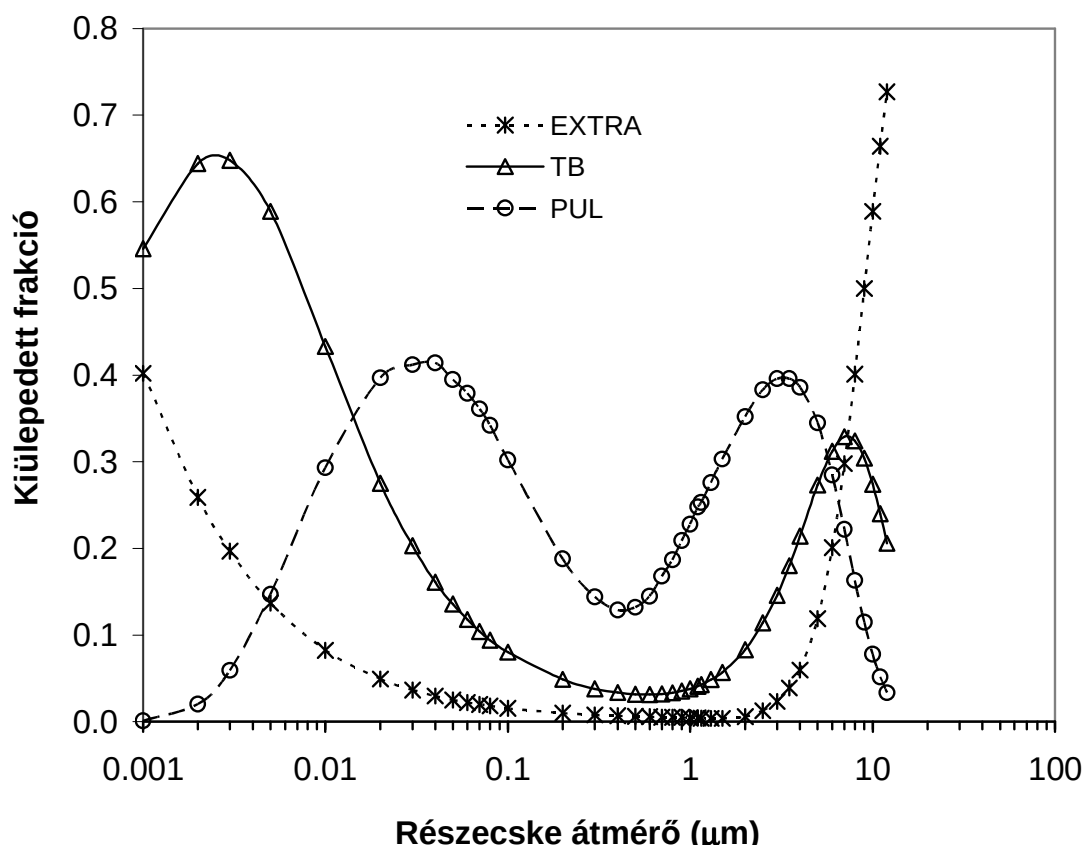
Az orvos egy-egy beteg esetében általában tudja, hogy a gyógyszert a légzőrendszer mely régiójába kellene szállítani. A bevitel akkor ideális, ha ezen régióba a lehető legtöbb, az egyéb részekre viszont a lehető legkevesebb gyógyszer jut, egyrészt a káros mellékhatások minimalizálása, másrészt a gyógyszerköltségek csökkentése érdekében. E fejezetben a Sztochasztikus Tüdőmodell segítségével azonosítjuk azt a légzési módot és aeroszol részecskeméretet, amely a tracheobronchialis, illetve az acinaris részben a lehető legnagyobb depozíciót eredményezi, ugyanakkor az egyéb régiókban a lehető legkisebb marad a kiülepedési frakció. Ha egy adott részecskeátmérőjű gyógyszerről van szó, akkor nyilván már csak a légzési mód optimalizálására van mód. Ha azonos hatóanyagú, de különböző részecskeméretű gyógyszerek is forgalomban vannak, akkor az orvos, amennyiben tudja az ideális részecskeméretet, a részecskeméret alapján is választhat a gyógyszerek közül. E számítások ugyanakkor nemcsak az orvosoknak, hanem a gyógyszergyártóknak is hasznosak lehetnek, akik megtervezhetik az egyes betegségekre vonatkozó ideális részecskeméretet.

A továbbiakban egészséges felnőtt esetére keressük azt a légzési módot és részecskeméretet, amely az optimális tracheobronchialis és acinaris gyógyszerbejuttatáshoz szükséges. Ezen elemzés részletesebb verziója a Balásházy és mások 2007a nemzetközi publikációban is megjelent. A témában néhány korai eredményt a Boér és társai 2005 publikációban is megjelentettünk.

Az optimalizáció során elemzett részecske- és légzési paraméterek a következők: a részecskék aerodinamikai átmérője, a légzési térfogat, a légzési félperiódus-idő és a légzési szünet időtartama. A félperiódus-idő a belégzési időből és az azt követő esetleges légzési szünetből áll. Jelen számításokat szájlégzésre végeztük, mivel a felső légúti (extrathorakális) aeroszol-transzmissziós hatások ilyenkor nagyobbak, mint orrlégzés esetén. Az elemzés szimmetrikus légzési feltételekre korlátozódott, azaz a belégzési és kilégzési idők mindig azonosak voltak. A kilégzésnek a gyógyszerdepozíció szempontjából nincs nagy jelentősége, így a változtatandó paraméterek számának efféle csökkentése indokoltnak látszott.

A nem kívánt régiókban történő lerakódás minimalizálása szintén része az optimalizálási eljárásnak. Az optimalizálás tehát többlépcsős folyamat, amely során regionális kiülepedést vizsgálunk részecskeméreteket és légzési módok széles tartományán. Mivel ennek az optimalizálásnak a célja megtalálni a legjobb irányokat a jövőre vonatkozóan, az elemzett aerodinamikai részecskeméret-tartomány a bronchusokig belélegezhető teljes tartomány (1 nm – 15 μ m), függetlenül attól, hogy a jelenleg elérhető aeroszol gyógyszerek méretei milyenek. Ha egy beteg nem képes alkalmazni az ajánlott légzési paraméterértékeket, akkor a leghatásosabb légzési módot a tanulmány ábrái alapján ki lehet választani. A funkcionális reziduális kapacitást (FRC) az elemzés során 3300 cm³-nek vettük.

A 28. ábrán egy közepesen hosszú, átlagos légvétel esetére számoltuk a felső légúti (extrathorakális), a tracheobronchiális és az acinaris (pulmonáris) depozíciós frakciókat az 1 nm – 15 μ m részecskeméret-tartományban. Azért vettünk alapul nagy légzési térfogatértéket (tidal volume), mert várhatóan egy mélyebb légzés több gyógyszert tud a tüdőbe szállítani. A görbék alakja korábbról már ismert. Kis részecskeméreteknél a diffúzió, nagy részecskénél az impakció okoz erős depozíciót. A tracheobronchiális és pulmonáris kiülepedést leíró görbéknek azért van két maximuma, mert a nagyon kis és a nagyon nagy részecskék a megnövekedett diffúzió, illetve impakció miatt kiülepednek a korábbi, pl. felső légutakban.



28. ábra Kiülepedési frakció mint a belélegzett részecskeméret függvénye a légzőrendszer három karakterisztikus régiójában egy „közepesen mély” légzésre: HP (félperiódus) = 5 s, BH (breath-hold, légzési szünet) = 0 s, TV (tidal volume, légzési térfogat) = 1.5 l; TB: tracheobronchialis régió, EXTRA: extrathorakális régió, PUL: pulmonáris (acinaris) régió

A tracheobronchialis depozíció optimalizálása

A tracheobronchialis régióban az optimalizáció első lépésben azt jelenti, hogy meghatározzuk azt a részecskeméretet, légzési térfogatot, légzési periódusidőt, és légzési szünetet, amire a tracheobronchialis kiülepedés maximális. Valójában a kérdés összetettebb, mert egy második lépésben, a mellékhatások minimalizálása érdekében, a tracheobronchialis és extrathorakális, valamint a tracheobronchialis és pulmonáris kiülepedési hatások arányainak maximumait is keressük. Mivel azonban az acinaris régió felszíne sokkal nagyobb, mint minden más régióé, és így a lokális depozíciósűrűség viszonylag kicsi, valamint, mivel a felső és bronchialis légutak szűrő hatása általában jelentős, ezért az acinaris régió lehetséges mellékhatásainak kérdését ebben az elemzésben nem vettük figyelembe.

Egy másik fontos paraméter lehet az aeroszol részecskék inhalációjának vagy injektálásának ideje a belégzés időtartamán belül. Nem közömbös például, hogy a teljes belégzési szakasz alatt egyenletesen vagy rövid ideig tartó, azaz „bólus”-szerű részecskebelégzés következik-e be. Mivel a felső légutakban az áramlási idő igen rövid a belégzési időhöz képest, ezért a tracheobronchialis kiülepedés bólusra megközelítőleg ugyanakkora, mint egyenletes belégzésre, kivéve, ha a belégzési periódus legvégén történik az injektálás. Emiatt e munka során a tracheobronchialis aeroszolgyógyszer-kiülepedés optimalizálását csak egyenletes aeroszolbelégzésre végeztük el. Ugyanakkor a tracheobronchialis szakaszban töltött idő már nem elhanyagolható a belégzési időhöz képest, és így az acinaris kiülepedés nagyobb egy korai bólus (azaz egy a belégzési periódus kezdetén

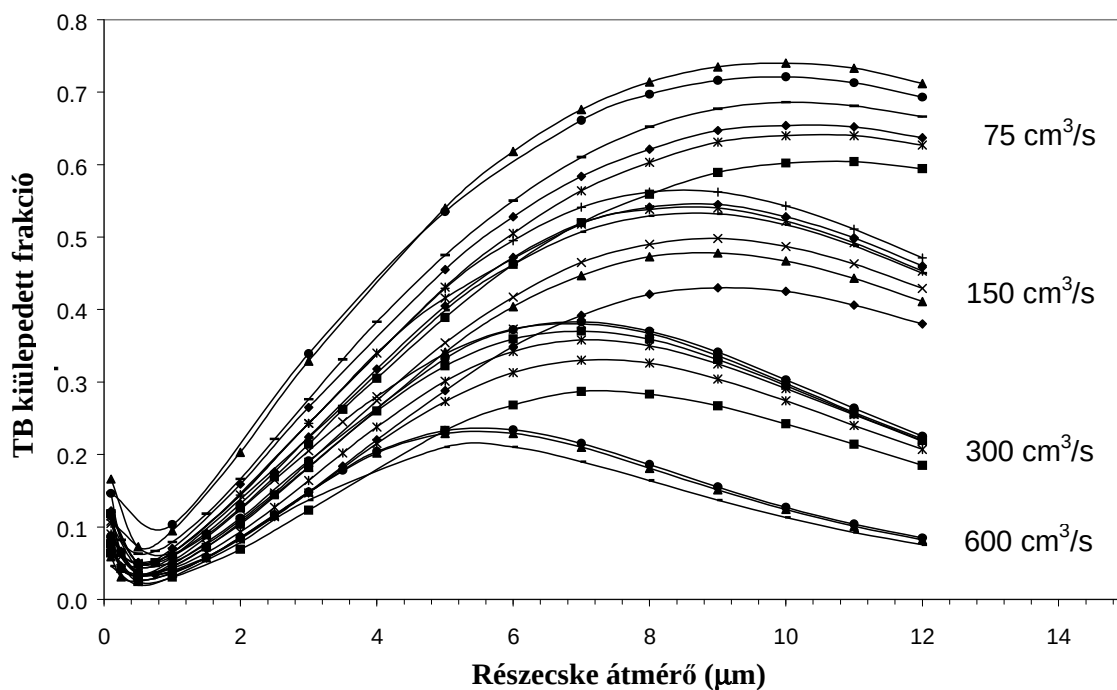
inhalált bólus) esetében, mint egyenletes belégzésnél. Ezért a jelen tanulmányban az acinaris gyógyszer-kiülepedés optimalizálásához korai bólusinhalációt alkalmaztunk.

A felső légúti optimalizációval, vagyis azzal, hogy ott a lehető legnagyobb, máshol pedig a lehető legkisebb legyen a depozíciós frakció, itt nem foglalkozunk, de megemlítem, hogy annak optimalizálására olyan bólus belégzése lehetne egy lehetséges megoldás, amely közel van a belégzési periódus végéhez, és így a részecskék nem érik el a tracheát vagy a tüdőt. Egy másik lehetőség egy nagyon rövid belégzés lehetne, ahol a belélegzett levegő csak a felső légutakat éri el. Tulajdonképpen a tracheobronchialis depozíció optimalizációjánál is lehetne ezen technikákkal operálni, azaz olyan késői bólust vagy rövid belégzési időt alkalmazni, hogy a belélegzett részecskék ne érhessek el az acinaris szakaszt, azonban rendkívül nehéz lenne a páciensnek megtanulni ezeket a technikákat. A kísérlet reprodukálhatósága a gyakorlatban kicsi, mivel jól begyakorolt belégzési technika szükséges az ilyen típusú kísérletek sikeréhez. Így e munkánk nem terjedt ki ezeknek a speciális belégzési technikáknak az elemzésére.

Mint említettük, a 28. ábra az extrathorakális (felső légúti), a tracheobronchialis és az acinaris kiülepedési frakciókat ábrázolja mint a részecskeméret függvénye közepesen mély légvételnél. Az impakció következtében a nagy részecskék esetében a mellkason kívüli kiülepedés dominál. Ugyanez igaz a nanométeres részecskékre is az erőteljes diffúzió miatt. A 0,1 és 2 μm közötti részecskeméretekre viszont meglehetősen kicsi, 1% alatti a felsőlégúti depozíciós frakció (szájlégzés mellett). A tracheobronchialis kiülepedési görbének két maximuma van: az egyik 3 nm-nél, a másik kb. 7 μm -nél. E légzési feltételek mellett a tracheobronchialis kiülepedés nagyobb, mint az extrathorakális depozíció a teljes mérettartományban, kivéve 7 μm felett. A kiülepedési frakció igen alacsony (10 % alatti) a 0,1 – 2 μm tartományban. Az acinaris kiülepedésnek két karakterisztikus maximuma van: az egyik 40 nm-nél, a másik 3 μm -nél. Ezen két csúcs előfordulásának oka az, hogy a kis és a nagy részecskék nagy valószínűséggel korábban lerakódnak a felső vagy a tracheobronchialis légutakban, és így a részecskék jelentős része nem jut be az acinaris régióba.

A tracheobronchialis régióra vonatkozó optimalizációt tekintve a 28. ábrán látható kiülepedési görbe nagyobb részecskeméretnek megfelelő maximumára érdemes összpontosítanunk, mert az nagyobb tömeget szállít és könnyebb előállítani.

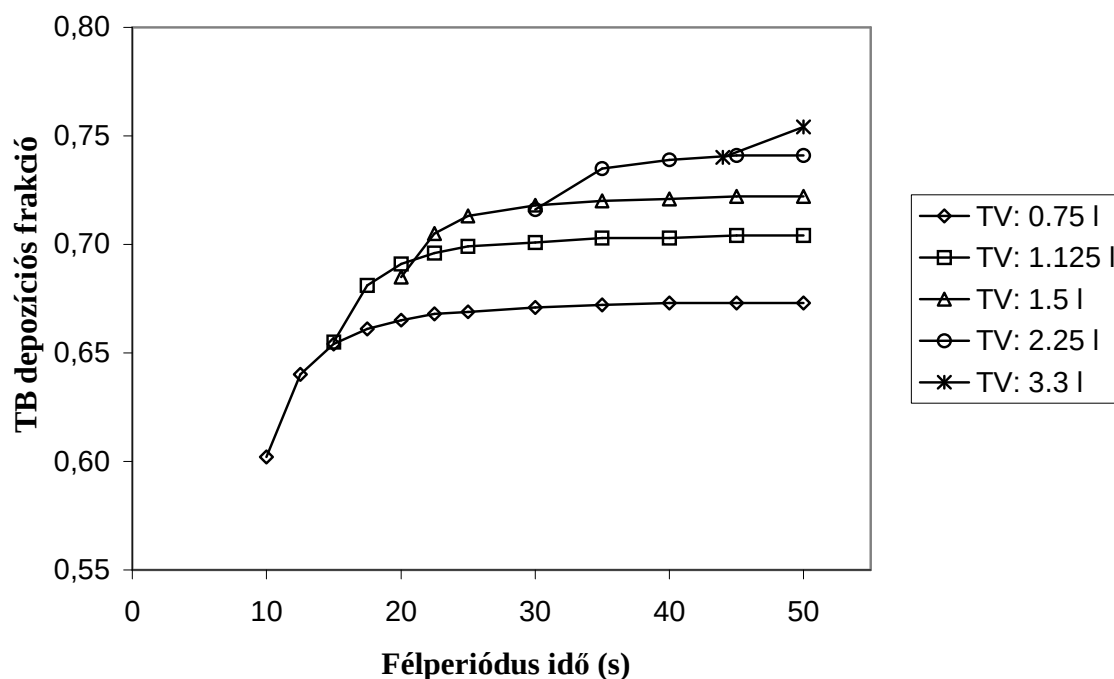
Először tanulmányozzuk a tracheobronchialis kiülepedést a részecskeméret függvényében a paraméterek széles skálájára: különböző térfogatáramokra, a légzési térfogat széles tartományában, 750 től 3300 cm^3 -ig. A félperiódus-idő 2,5-től 44 s-ig, a légzési szünet 0 és 20 s között változott. A vizsgált légzési feltételeket a 10. táblázatban sorolom fel. A számítások eredményeit a 29. ábra mutatja be. Látható, hogy körülbelül 7 μm felett a görbék elkezdnek különálló csoportokba tömörülni, melyek a részecskeméret növekedésével egyre inkább elkülönülnek egymástól. Minden egyes csoport egy adott térfogatárammal jellemezhető, ami azt jelzi, hogy a térfogatáram a domináns paraméter a tracheobronchialis kiülepedés esetében. Minél nagyobb a térfogatáram, annál kevésbé intenzív a tracheobronchialis kiülepedés, ami a mellkason kívüli régiónak a magasabb térfogatáramok melletti nagyobb szűrési hatékonyságának a következménye. A legmagasabb tracheobronchialis kiülepedés görbéje megfelel a legalacsonyabb térfogatáramnak (75 cm^3/s) és további elemzés céljára azt a részecskeméretet választottuk ki, ahol ennek a görbének a maximuma van (10 μm).



29. ábra A tracheobronchialis kiülepedési frakciók mint a részecskeméret függvénye különböző térfogatáramok mellett a légzési térfogat 750-től 3300 cm³-ig terjedő tartományára. A félperiódus-idők 2,5-től 44 s-ig, a légzéstartási idők 0-tól 20 s-ig változtak. A paraméterek egzakt értékeinek kiválasztását a 10. táblázat mutatja.

10. táblázat A 29. ábrának megfelelő légzési feltételek

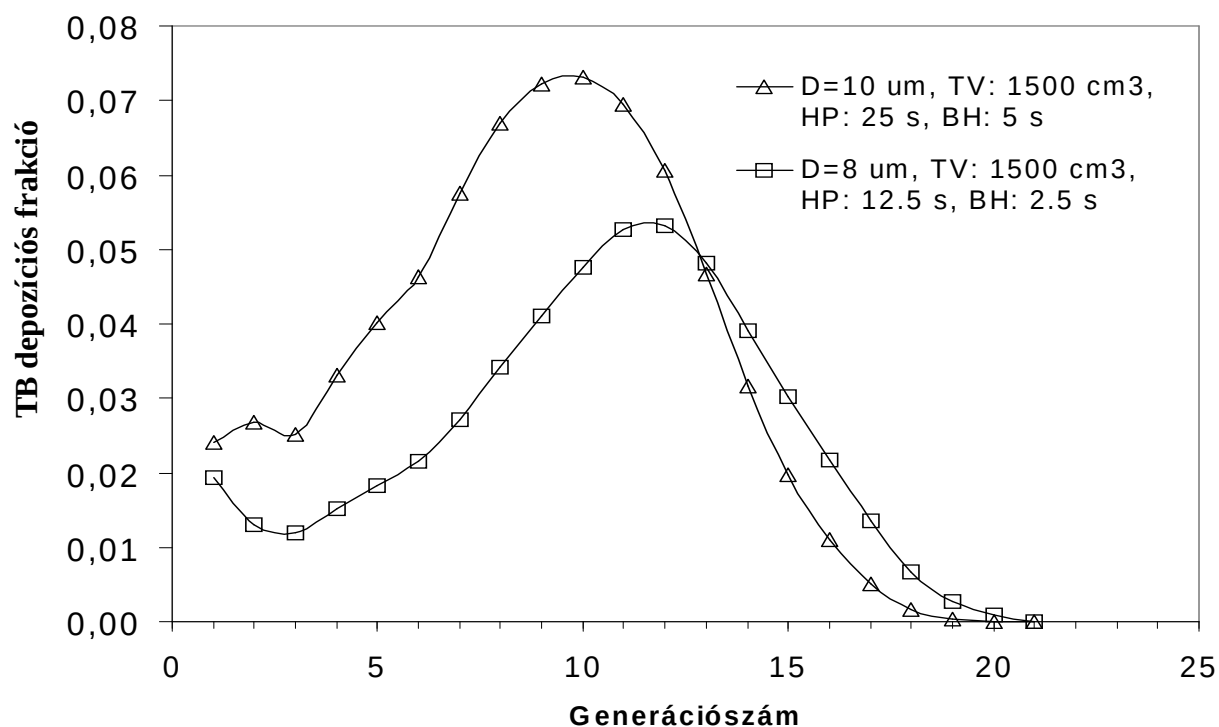
Légzési térfogat (cm ³)	Félperiódus-idő (s)	Légzésszünet (s) (belégzés után)	Térfogatáram (cm ³ /s)
3300	44	0	75
1500	40	20	75
1500	20	0	75
750	15	5	75
750	12.5	2.5	75
750	10	0	75
3300	22	0	150
3300	27.5	5.5	150
1500	10	0	150
1500	20	10	150
1500	15	5	150
750	5	0	150
750	7.5	2.5	150
3300	11	0	300
3300	19	8	300
1500	5	0	300
1500	10	5	300
1500	15	10	300
750	2.5	0	300
3300	5.5	0	600
1500	2.5	0	600
750	1.25	0	600



30. ábra Tracheobronchialis kiülepedési frakciók mint a (légzéstartási időt tartalmazó) fél légzési periódusidők függvényei a kiválasztott $75 \text{ cm}^3/\text{s}$ térfogatáram és $10 \mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű részecskeméret mellett. Az légzési térfogat (TV) 0,75 l-től 3,3 l-ig változik. Egy adott görbe mentén az effektív belégzési idő állandó, és csak a légzési szünet időtartama változik.

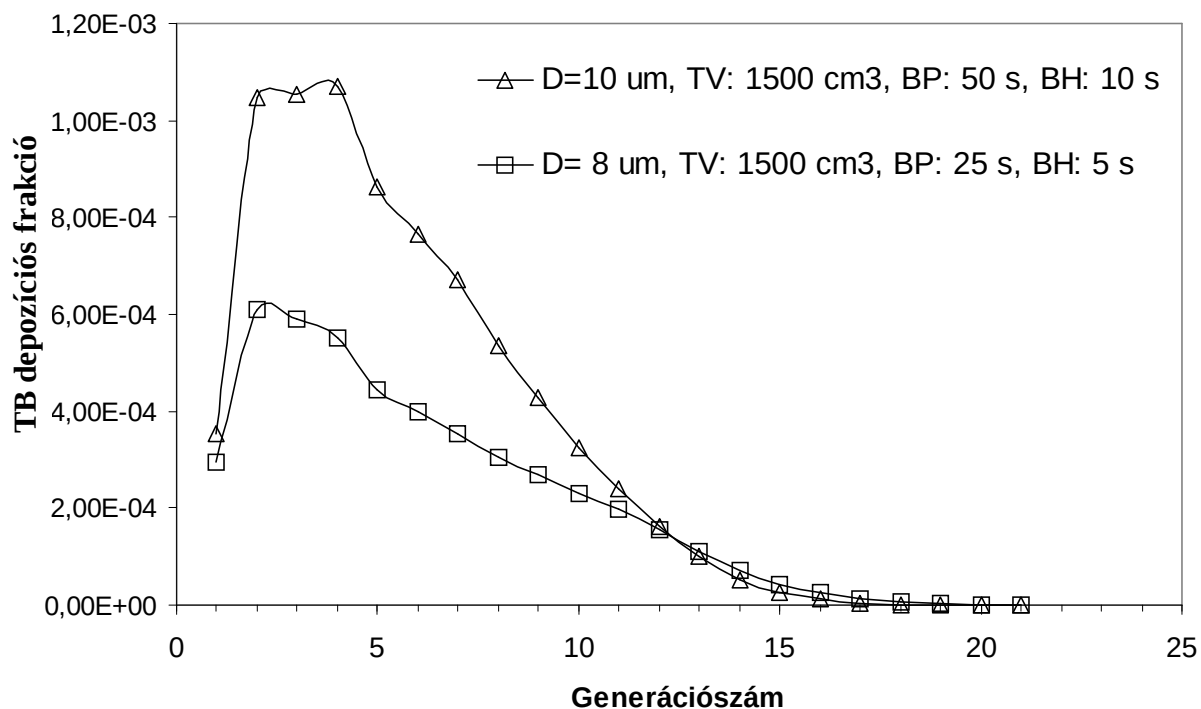
A 30. ábra a tracheobronchialis kiülepedési frakciókat mutatja a félperiódus-idő függvényében a kiválasztott $75 \text{ cm}^3/\text{s}$ térfogatáram és $10 \mu\text{m}$ részecskeméret mellett. A légzési térfogat 0,75 l és 3,3 l között változik. Minden egyes görbe különböző légzési térfogatot mutat be és a légzési periódus állandó minden egyes görbére. Ez azt jelenti, hogy egy adott görbe mentén csak a légzésszünet időtartama változik. Mint látható, a kiülepedés nő a légzésszünet időtartamának növekedésével, de fokozatosan telítődik. A telítődés oka, hogy a belélegzett részecsek másik része már kiülepedett a mellkason kívüli régióban. Általában minél nagyobb a térfogatáram, annál nagyobb a depozíció. További elemzés céljára a következő paraméter-kombinációkat választottuk ki: viszonylag magas kiülepedés, ésszerű légzéstérfogat, légzési periódus és légzésszünet: TV: 1,5 l, HP: 25 s, BH: 5 s ($T_{\text{inh}} = 20 \text{ s}$).

A 31. ábra a számított tracheobronchialis kiülepedési frakciót a légúti generációs szám függvényeként mutatja be a kiválasztott részecskeméretre (d_p : $10 \mu\text{m}$) és légzési paraméterekre (TV: 1,5 l; HP: 25 s; BH: 5 s). Az ábra tartalmaz más ésszerű paraméterválasztásokat is (pl. d_p : $8 \mu\text{m}$; TV: 1,5 l; HP: 12,5 s; BH: 2,5 s). Az első kiválasztás nagyobb kiülepedést eredményez az első 12 légúti generációban és egy kicsit kisebbet a mélyebb hörgői légutakban. A Sztochasztikus Tüdőmodellben a légcsövet az 1. légúti generációként jelöltük, míg a bronchus terminális generációs száma 12 és 21 között változik, így a legnagyobb hörgői generációs szám 21.

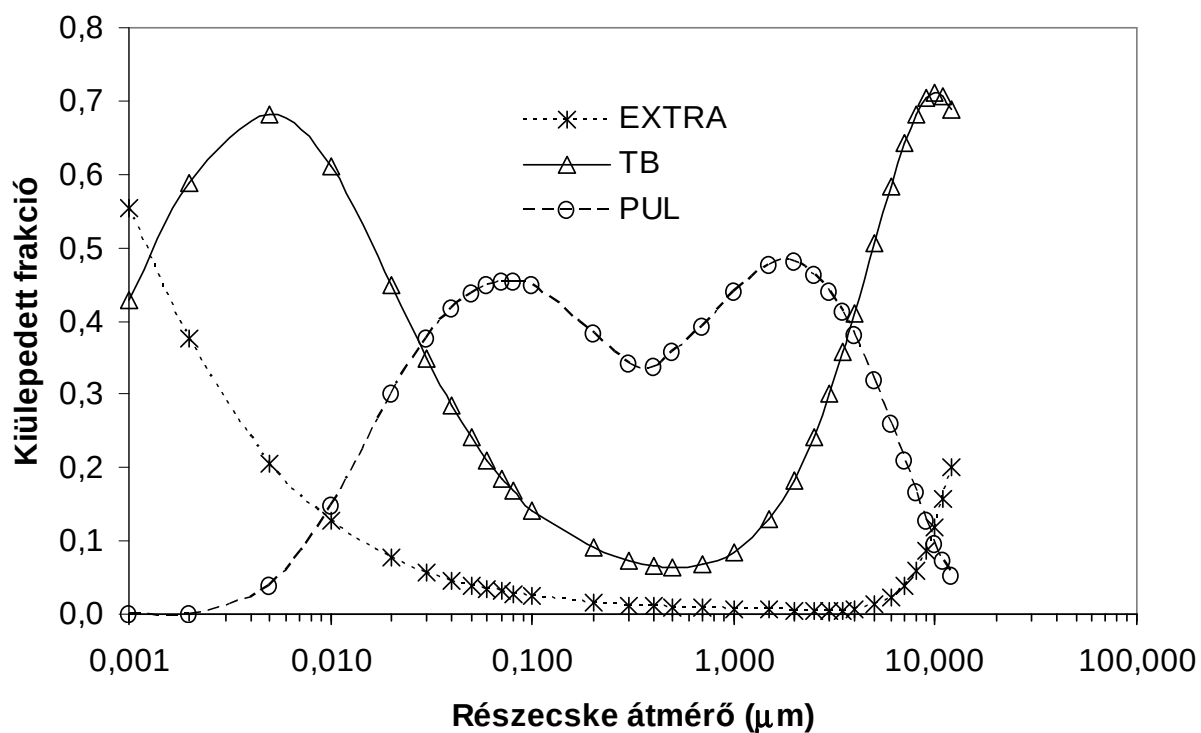


31. ábra Tracheobronchialis kiülepedési frakció mint a légúti generációs szám függvénye két kiválasztott részecskeméretre és légzési feltételre

A belélegzett gyógyszerek egészségre gyakorolt hatását tekintve, igen fontos paraméter lehet a lokális kiülepedési sűrűség, amit a felületegységre jutó kiülepedési frakció ad meg, (Hofmann, Winkler-Heil, Balásházy 2006). Részletes, lokális háromdimenziós kiülepedési képeket nem lehet leírni a Sztochasztikus Tüdőmodellel, csak numerikus áramlástani (CFD) szimulációkkal. Azonban a Sztochasztikus Tüdőmodell képes generációspecifikus kiülepedéssűrűségeket számítani. A 32. ábra az egységnyi felületre vett kiülepedési frakció számított értékeit mutatja be a generációs szám függvényében a 31. ábrán alkalmazott paraméterválasztásokra. Minden egyes légúti generáció felületének területét a Sztochasztikus Tüdőmodellel számítottuk ki, és a generációspecifikus kiülepedési frakciót elosztottuk a generációnak megfelelő területtel. Amint azt az ábra is jelzi, a lokális kiülepedési sűrűségek figyelemremélően magasabbak az első kiválasztásra (d_p : 10 µm; TV: 1,5 l; HP: 25 s; BH: 5 s). Tekintetbe véve a nagyobb részecskék nagyobb tömegét, a kiválasztás határozottan nagyobb lerakódott tömeget jelent a tracheobronchialis légutak mentén. E légső-hörgői lerakódáselemzés összegzéseként a: d_p : 10 µm; TV: 1,5 l; HP: 25 s; BH: 5 s paraméterválasztást ajánlott a gyógyászati célú aeroszolok belégzésére, ha a mellkason kívüli régióban lerakódott gyógyszerek mellékhatása nem jelentős.

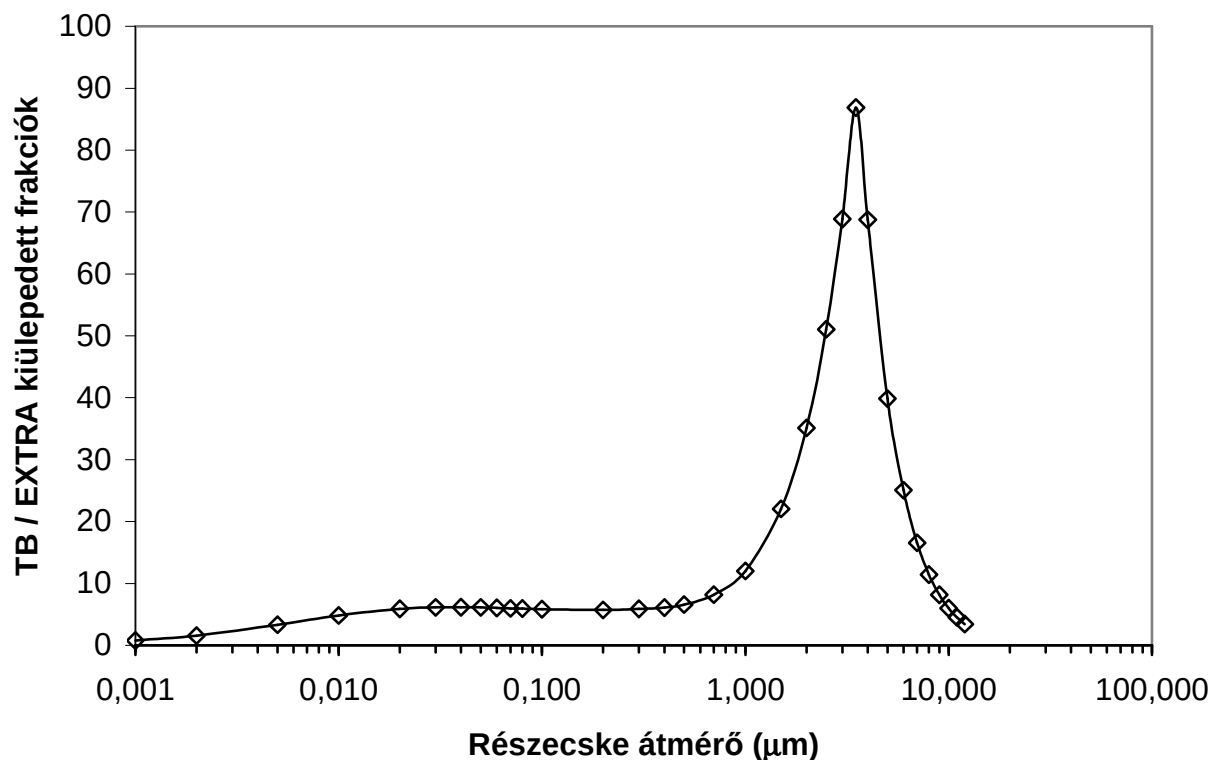


32. ábra Az egységnyi felületre vonatkozó tracheobronchialis kiülepedési frakció a 31. ábrán használt paraméterválasztás mellett mint a generációs szám függvénye



33. ábra Az extrathorakális, a tracheobronchialis és az acinaris (pulmonáris) kiülepedési frakciók a részecskeméret függvényében a kiválasztott légzési feltételekre: TV: 1,5 l; HP: 25 s; BH: 5 s

A 33. ábra a mellkason kívüli, a tracheobronchialis és az acinaris kiülepedési frakciókat mutatja a részecskeméret függvényében a kiválasztott légzési feltételek mellett: TV: 1,5 l; HP: 25 s; BH: 5 s. Összehasonlítva a 33. ábrát a 28. ábrával, megfigyelhetjük, hogy a 33. ábrán a tracheobronchialis kiülepedés kétszer olyan nagy a kiválasztott részecskeméretre (10 μm), mint a 28. ábrán, míg a mellkason kívüli depozíció sokkal kisebb a 33. ábrán, mint a 28.-on, ami az optimalizáció sikerét mutatja.

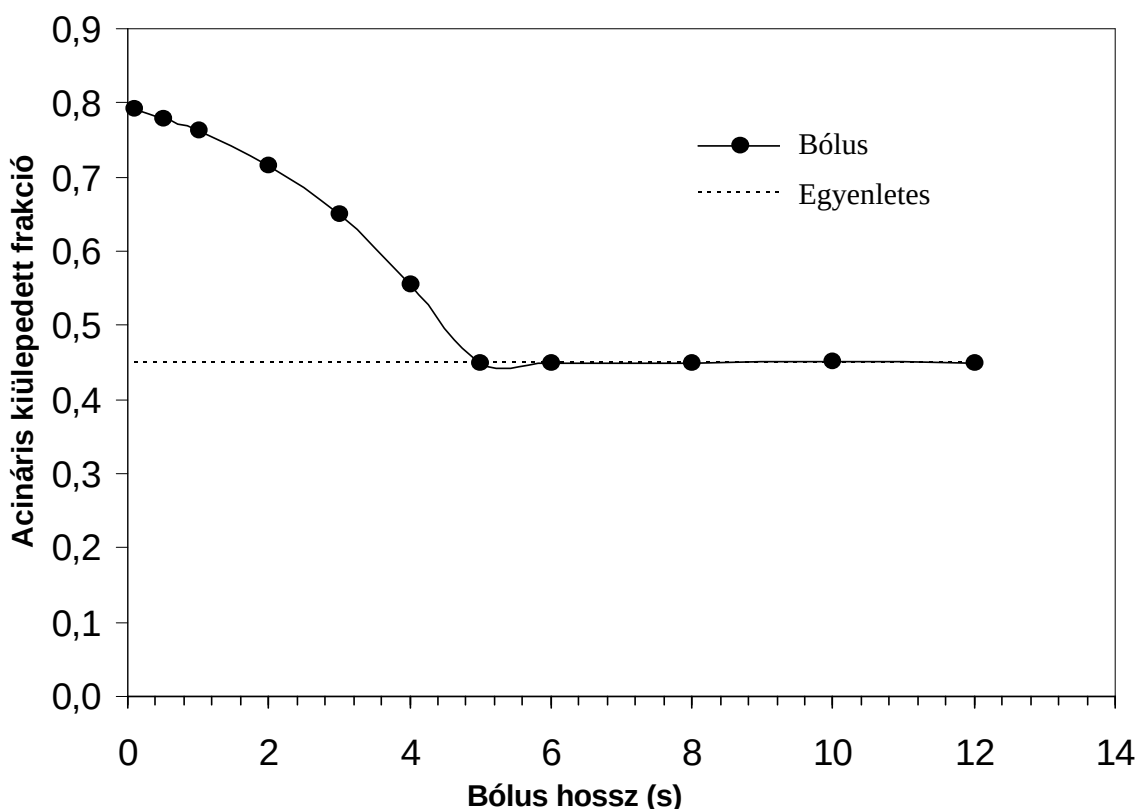


34. ábra A tracheobronchialis és az extrathorakális kiülepedési frakciók aránya a kiválasztott légzési feltételek mellett: TV: 1,5 l; HP: 25 s; BH: 5 s

Ha a mellkason kívüli régióban kiülepedett részecskék lehetséges mellékhatásait is figyelembe kell venni, akkor érdemes megvizsgálni a tracheobronchialis és extrathorakális kiülepedések arányát. Az eredményeket a 34. ábra mutatja a kiválasztott légzési feltételek mellett (TV: 1,5 l; HP: 25 s; BH: 5 s). Az ábra éles és jelentős csúcsot mutat 3,5 μm -nél. Ez azt jelenti, hogy ha az extrathorakális régióban kiülepedő gyógyászati aeroszolnak ártalmas mellékhatásai lehetnek, akkor le kell csökkenteni a részecskeméretet 10 μm -ról 3,5 μm -re.

Az acinaris kiülepedés optimalizálása

A 33. ábra két csúcsot mutat a pulmonáris kiülepedés görbájén a kiválasztott légzési paraméterértékek mellett, amelyek a légcső-hörgői lerakódást maximalizálták. Ez a két csúcs 80 nm-nél és 1,85 μm -nél van. Míg az extrathorakális és tracheobronchioális kiülepedések összege durván egyenlő a két csúcsnál, a mellkason kívüli depozíció kisebb és a tracheobronchialis kiülepedés görbéje meredekebb a nagyobb részecskékre. Így az 1,5 μm -es részecskeméretet érdemes kiválasztani. Az acinaris kiülepedési görbe csúcsának a kisebb részecskeméretekre felé történő finom eltolódása biztosítja, hogy a tracheobronchialis kiülepedés megnyugtatóan kicsi legyen.

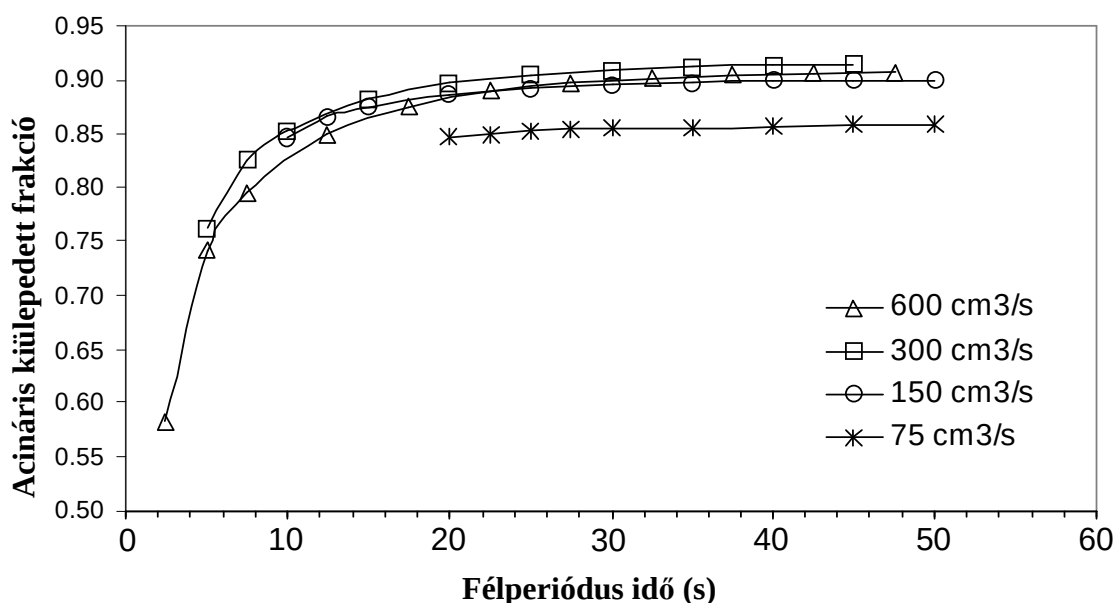


35. ábra Pulmonáris (acináris) kiülepedési frakció mint a bólushossz függvénye, összehasonlítva az egyenletes aeroszolbelégzés esetével $1,5\ \mu\text{m}$ átmérőjű részecskékre. A bólus a légzési periódus elején indul. A többi légzési paraméter: TV: 1,5 l; HP: 5 s; BH: 0 s.

Az acináris kiülepedés optimalizálása érdekében elemeztük az aeroszol bólusként történő belégzésének a hatását az egyenletes belégzés hatásához viszonyítva. Az acináris kiülepedési frakciót (mint a bólushossz függvényét) összehasonlítottuk a megfelelő, $1,5\ \mu\text{m}$ átmérőjű részecskék egyenletes belégzésének megfelelő kiülepedéssel (35. ábra). A bólus mindig a belégzési periódus elején indult. Más paraméterek: TV: 1,5 l; HP: 5 s; BH: 0 s. Természetesen 5 s-nál, ami a belégzési periódus vége, a bólus lerakódási görbéje eléri az egyenletes lerakódási görbét, és azután a két görbe azonossá válik. A 35. ábra azt mutatja, hogy egy a belégzési periódus kezdetén levő rövid bólus sokkal intenzívebb pulmonáris kiülepedést ad, mint az egyenletes belégzésnek megfelelő. Ezért 1 s-os bólushosszt alkalmaztunk a további elemzéseknél, jóllehet nagyobb tömeget lehet szállítani folytonos belégzéssel, mint egy keskeny bólussal (hosszabb idő alatt nagyobb tömeget lehet belélegezni). Az optimális légzési módok tervezésénél hasznos információ, hogy a pulmonáris kiülepedési frakció sokkal nagyobb a bólus esetében, ha az a belégzési periódus kezdetén indul meg.

A 36. ábra az $1,5\ \mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű részecskék pulmonáris régióban történő kiülepedését mutatja, mint a légzési periódusidő függvénye, különböző térfogatáramok mellett, 1,5 l légzési térfogatra és 1 s hosszú, a légzési ciklus kezdetén belélegzett bólusra. Az ábra azt mutatja, hogy a kiülepedés csak csekély mértékben függ a térfogatáramtól a vizsgált tartományban. Minden egyes görbe mentén csak a légzési szünet időtartama nő a félperiódus-idővel. A görbe kezdetén nincs légzési szünet és a légzési térfogat és a térfogatáram által meghatározott belégzési idő állandó egy adott görbe mentén. Viszonylag rövid légzési szünetekre a kiülepedési frakció jelentősen nő a légzési szünet időtartamának növelésével, de

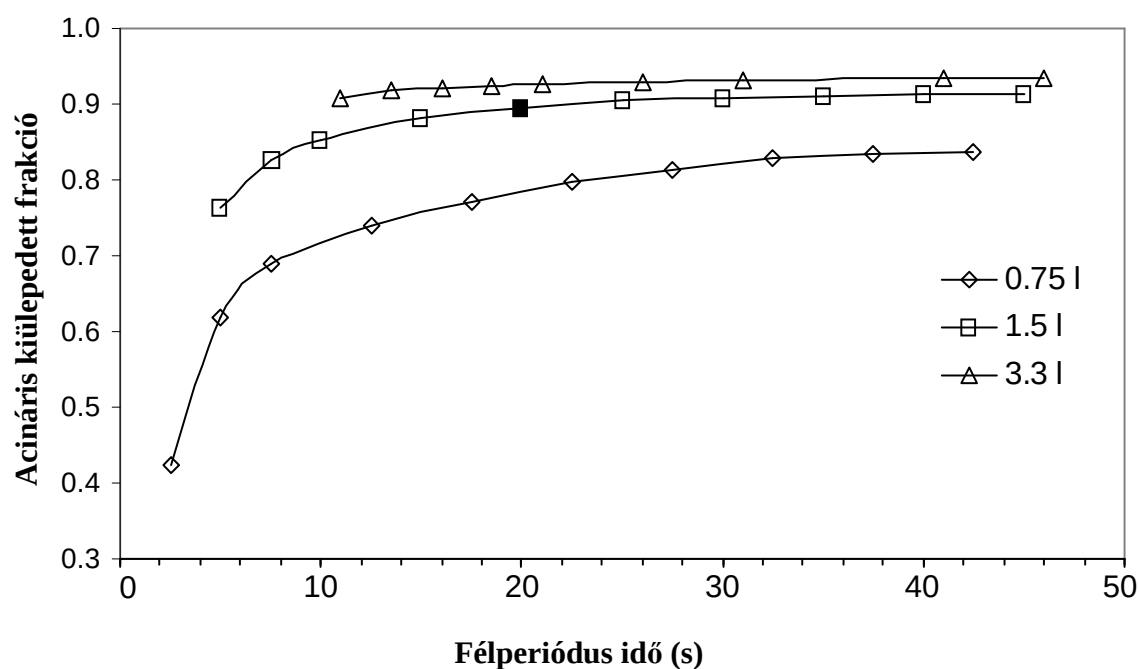
azután telítődik. A telítődés oka az, hogy gyakorlatilag minden részecske kiülepedett korábban. A kiülepedés a legkevésbé intenzív a legalacsonyabb térfogatáram értékekre, mert ezeknél a térfogatáramoknál a tracheobronchialis kiülepedés a legnagyobb a gravitációs szedimentáció miatt. További elemzésekre a $300 \text{ cm}^3/\text{s}$ -os térfogatáramot választottuk ki. Ez megfelel az ülő légzés feltételeinek (ICRP66, 1994), és így megvalósítható érték lehet a páciens számára.



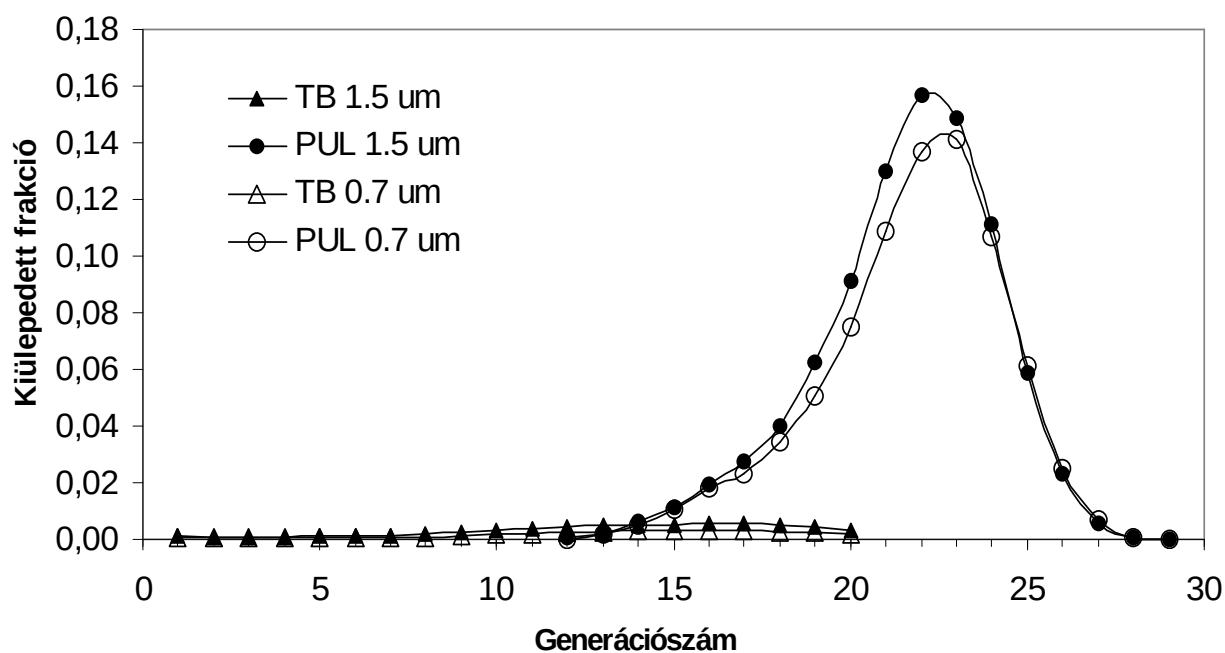
36. ábra $1,5 \mu\text{m}$ átmérőjű részecskék acináris kiülepedése a légzési félperiódus függvényében különböző térfogatáramok mellett $1,5 \text{ l}$ légzési térfogatra, egy a légzési ciklus elején belélegzett 1 s hosszú bólusra

A 37. ábra az $1,5 \mu\text{m}$ átmérőjű részecskék acináris kiülepedett frakcióját mutatja egy a légzési ciklus kezdetén levő 1 s hosszú bólusra a légzési periódusidő függvényében különböző légzési térfogatokra és $300 \text{ cm}^3/\text{s}$ -es térfogatáramra. Egy adott görbe mentén csak a légzési szünet időtartama változik. A légzési szünet időtartama nulla a görbék kezdetén. Látható, hogy körülbelül 20 s után a görbék közel vízszintesekké válnak. Minél nagyobb a légzési térfogat, annál nagyobb a pulmonáris kiülepedés. Így az ajánlott légzési paraméterek: légzési térfogat $1,5 \text{ l}$; félperiódus-idő 20 s ; légzési szünet 15 s , d_p : $1,5 \mu\text{m}$, 1 s bólus a légzési periódus kezdeténél (ez fekete négyzettel van jelölve az ábrán). Erre a légzési módra mind a légzési térfogat, mind a légzési periódus kétszerese az ülő légzési feltételnek megfelelő értékeknek, ezért a térfogatáram ugyanaz.

A 38. ábrán bemutatott tracheobronchialis és pulmonáris kiülepedett frakciókat mutatunk be $0,7$ és $1,5 \mu\text{m}$ -es részecskeméreteknél az acináris kiülepedés optimalizálásához kiválasztott légzési feltételekre (TV: $1,5 \text{ l}$; HP: 20 s ; BH: 15 s ; bólushossz: 1 s). Az ábra az optimalizálás sikerességét bizonyítja, mivel az acináris kiülepedés valóban sokkal erősebb itt, mint a tracheobronchialis, az extrathorikus kiülepedés pedig elhanyagolható.



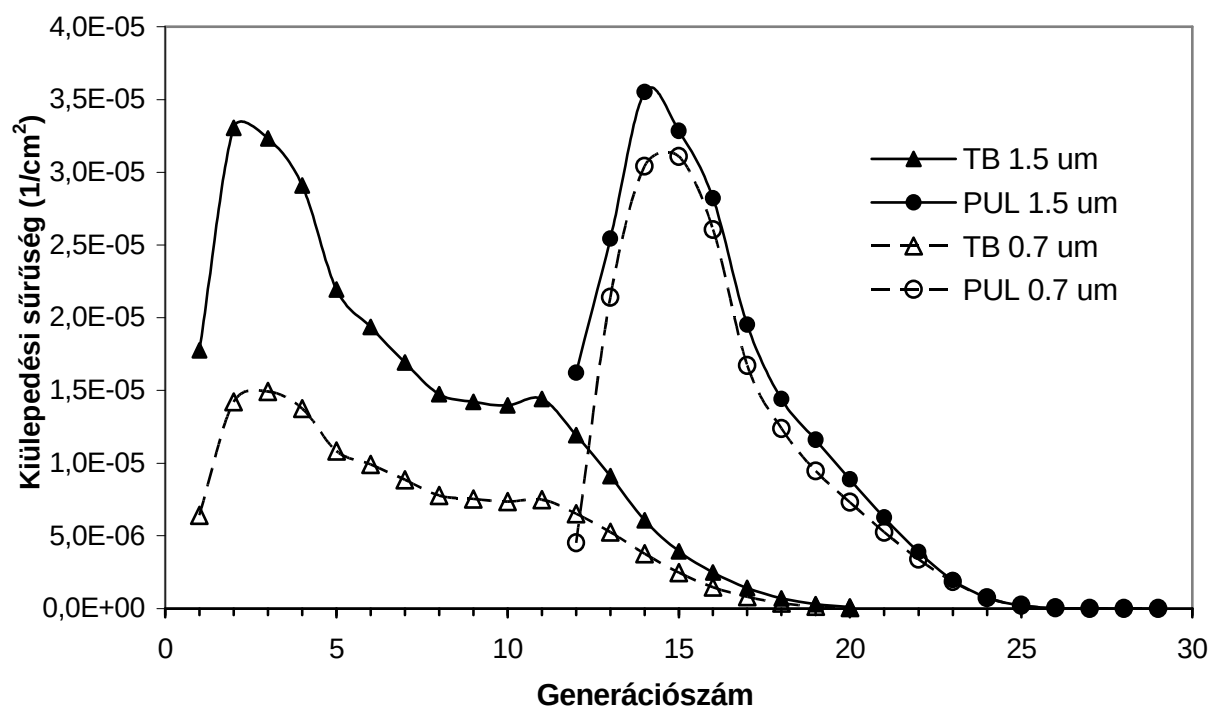
37. ábra 1,5 μm átmérőjű részecskék acináris kiülepedési frakciója, mint a félperiódus függvénye, különböző légzési térfogatokra, 300 cm^3/s -os térfogatáramra és 1 s hosszú bólusra, amit a légzési ciklus kezdetén lélegeztek be



38. ábra 1,5 μm és 0,7 μm átmérőjű részecskék tracheobronchialis és acináris kiülepedett frakciói a pulmonáris kiülepedés optimalizálásához kiválasztott légzési feltételek mellett: TV: 1,5 l; HP: 20 s; BH: 15 s; bólushossz: 1 s, ami a légzési periódus kezdetén indul

Aeroszol-gyógyszeres terápia esetén nemcsak a kiülepedett frakció, hanem a depozíciósűrűség is (egységnyi felületen kiülepedett frakció) fontos paraméter lehet. A szimulált kiülepedésisűrűség-értékeket mind az acináris, mind a tracheobronchialis

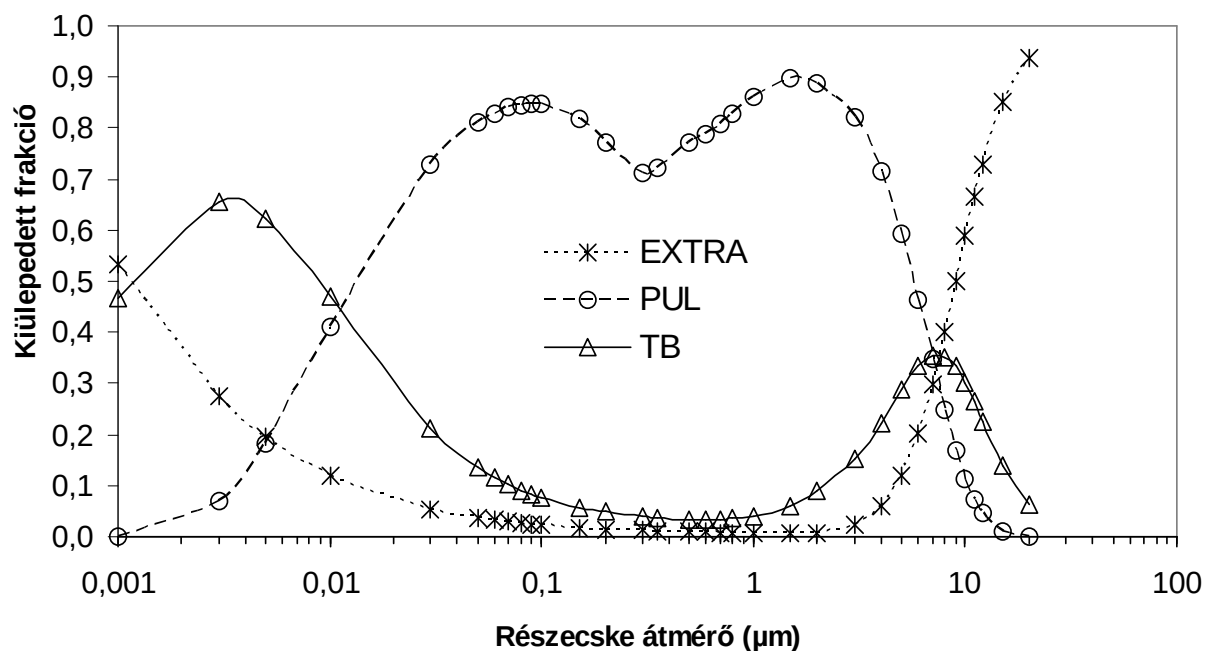
légutakban, mint a légúti generációszám függvényét, a kiválasztott légzési feltételek és a pulmonáris kiülepedés optimalizálására kiválasztott részecskeméret mellett (TV: 1,5 l; HP: 20 s; BH: 15 s; d_p : 1,5 μm és 0,7 μm) a 39. ábra összegzi. Nem tapasztaltunk jelentős különbséget az acinaris kiülepedéssűrűség-értékekben a két részecskeméretre, de a tracheobronchialis depozíciósűrűség kb. 50%-kal kisebb 0,7 μm -es részecskeméretnél. Ez újra azt bizonyítja, hogy, ha a tracheobronchialis kiülepedés mellékhatásai nem elhanyagolhatók, akkor a 0,7 μm -es részecskeméret jobb kiülepedési képet ad, mint a pulmonáris gyógyszer szállításra optimalizált 1,5 μm -os.



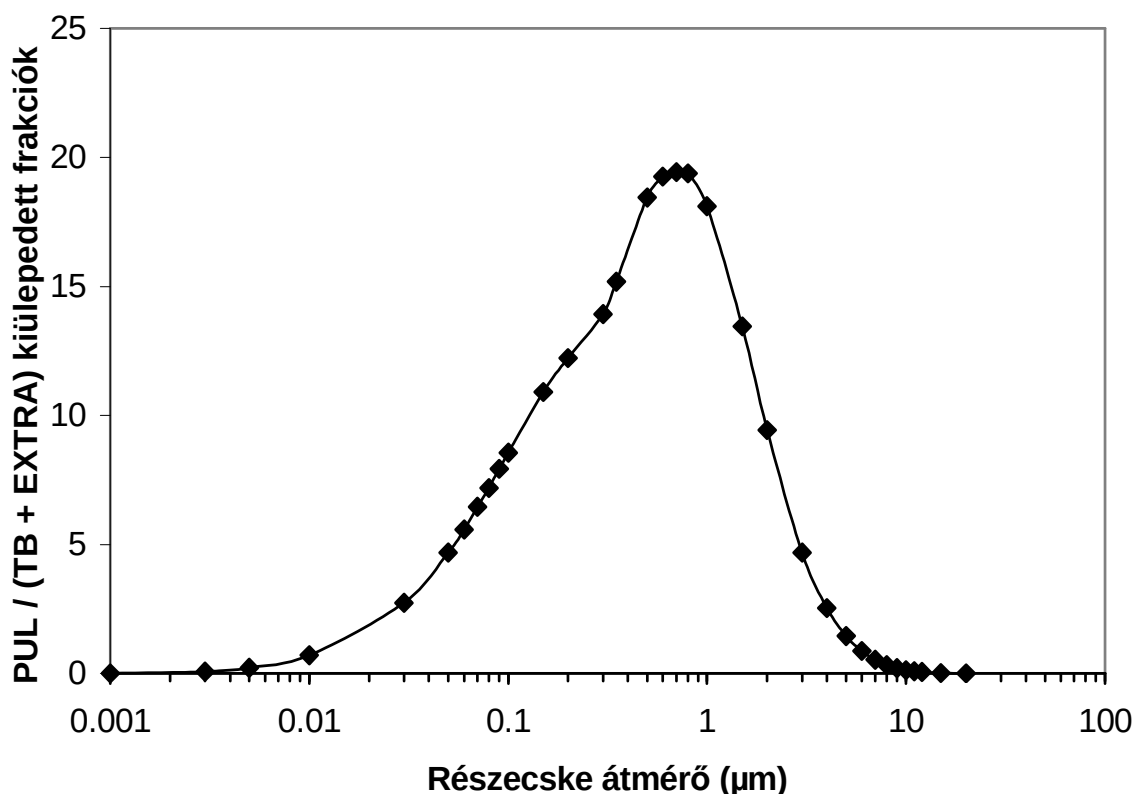
39. ábra 1,5 μm és 0,7 μm átmérőjű részecskék kiülepedési sűrűségei az acinaris és a tracheobronchialis régiókban a generációszám függvényében a pulmonáris kiülepedés optimalizálására kiválasztott légzési feltételekre : TV: 1,5 l; HP: 20 s; BH: 15 s; bőlushossz: 1 s, ami a belégzés kezdetén indul

A mellkason kívüli, a tracheobronchialis és a pulmonáris kiülepedett frakciókat a részecskeátmérők függvényében (TV: 1,5 l; HP: 20 s; BH: 15 s; bőlushossz: 1 s, amely a belégzési periódus kezdetén indul) a 40. ábra szemlélteti. A pulmonáris kiülepedési görbe maximuma 1,5 μm -nél van. A 40. ábra görbéit összehasonlítva a 28. és a 33. ábra hasonló görbéivel, látható, hogy az acinaris kiülepedés a 40. ábrán a legnagyobb.

Mivel a mellkason kívüli és a tracheobronchialis kiülepedés mellékhatásai fontosak lehetnek, a pulmonáris kiülepedésnek a tracheobronchialis plusz extrathorakális depozícióhoz viszonyított arányát is vizsgáltuk a részecskeméret függvényében az acinaris kiülepedés optimalizálására kiválasztott légzési paraméterek mellett (TV: 1,5 l; HP: 20 s; BH: 15 s; bőlushossz: 1 s, ami a légzési periódus kezdetén indul). A 41. ábra jeleníti meg ezen számítások eredményeit, jelezve a görbe maximumát 0,7 μm -es részecskeméretnél. Így, ha a mellkason kívüli vagy a tracheobronchialis kiülepedés mellékhatásai jelentősek, akkor ajánlott a kiválasztott 1,5 μm -os részecskeátmérőt 0,7 μm -esre csökkenteni.



40. ábra A mellkason kívüli, a tracheobronchialis és a pulmonáris kiülepedett frakciók az acinaris kiülepedés optimalizálására kiválasztott légzési paraméterekre a részecskeátmérők függvényében: TV: 1,5 l; HP: 20 s; BH: 15 s; bőlushossz: 1 s, ami a belézés kezdetén indul



41. ábra Az acinaris és nem acinaris kiülepedés aránya, mint a részecskeméret függvénye, a pulmonáris depozíció-optimalizálásra kiválasztott légzési módra: TV: 1,5 l; HP: 20 s; BH: 15 s; bőlushossz: 1 s, ami a légzés kezdetén indul

Összefoglalva az optimalizációs eljárás eredményeit, elmondható, hogy, ha a gyógyszert a tracheobronchiális régióba szeretnénk juttatni, akkor az 1,5 literes légzési térfogattal, 25 s-os légzési félperiódus-idővel és 5 s-os légzési szünettel jellemzett légzési mód alkalmazása az ideális. Az optimális részecskeméret a számítások alapján 10 μm , de ha a felső légúti mellékhatások veszélye jelentős, akkor ezt célszerű 3,5 μm -re csökkenteni. Ha az aeroszol gyógyszert az acináris régióba kívánjuk lejuttatni, akkor 1,5 literes légzési térfogat, 20 s-os légzési félperiódus és 15 s-os légzési szünet javasolt. A 0,7 és 1,5 μm -es részecskeméretek egyaránt magas acináris kiülepedett frakciót eredményeznek, de a 0,7 μm indokoltabb a nem kívánt felső légúti és a tracheobronchiális mellékhatások elkerülése érdekében.

3. Aeroszolok kiülepedéseloszlásának számítása légúti elágazásokban

3.1. A lokális kiülepedés meghatározásának jelentősége és módszere

A légutak mentén az aeroszol részecskék lokális kiülepedéseloszlásának ismerete lényeges kérdés, mert a biológiai hatás elsősorban a sejtszintű vagy közel sejtszintű terhelésektől függ. Ha a sejt vagy sejtkörnyezet védekezőkapacitását meghaladja a terhelés, akkor várható karakterisztikus biológiai hatás, akkor fejlődhet ki valamilyen betegség. Ezért a teljes, a regionális és a légúti generációnkénti terhelés számítása után foglalkoztunk a lokális terheléseloszlások meghatározásával is, ami légúti elágazásokra és alveolusokra vonatkozó modellek fejlesztésében realizálódott.

Ma már számos publikáció jelent meg e témakörökben. Az itt bemutatásra kerülő első modell sajátja, hogy a kilencvenes évek elején e módszer még teljesen újnak számított. Tudomásom szerint ez volt az első háromdimenziós numerikus áramlástani kód, amely légúti elágazásokban részecske-trajektóriákat számolt.

A téma sugárvédelmi szempontból is nagy fontosságú, ugyanis az inhalált radionuklidok okozta esetleges tüdőrák kialakulása elsősorban a lokális dózistól, és nem a légutakra vonatkoztatott átlagterhelésektől függ.

A légutak felülete mentén a kiülepedés helyi, közel sejtszintű eloszlására ma még gyakorlatilag nincs *in vivo* kísérleti adat. *In vitro* modellelágazásokban számos szerző publikált már kiülepedéseloszlásra vonatkozó értékeket. Megemlítem, hogy 1980–1981-ben mi is mértünk depozíciós határfokokat üvegcső és szilikongumi bifurkációkban és bifurkáció szeletekben (Balásházy 1981, Balásházy és mások 1983, Balásházy 1985). Ezek igazi haszna az, hogy általuk az elméleti modellek eredményessége becsülhető.

Az itt következő numerikus áramlástani modellekben feltételezzük, hogy az aeroszol részecskék egymástól függetlenek, és reszuszpenzió nem fordul elő. A dolgozatban főként inhalációval foglalkozunk, de bemutatunk néhány, az exhalációra vonatkozó eredményt is. A dolgozat a tárgykör gyakorlati jelentősége miatt kitér a szál alakú részecskék depozíciójának problémájára is, mert ezek ok-okozati viszonyban állhatnak bizonyos betegségtípusokkal (pl. szilikózis, azbesztózis).

Légúti elágazásokban a lokális aeroszoldepozíció eloszlásának számítására készült első modellünk röviden a következő volt. Részletekre itt nem térek ki, mert a modell ismertetése a kandidátusi dolgozatom második felét teszi ki. Itt főként csak a kandidátusi fokozat megszerzése utáni alkalmazásokat és fejlesztéseket tárgyalom. Ugyan a most következő eredmények és ábrák egy része már a kandidátusi dolgozatom utolsó részében is szerepelt, de publikálásra csak később kerültek. Röviden a modell három részből áll: • a geometria leírása és matematikai hálóval történő berácsozása, • a levegő sebességterének számítása, • a bejáraton sorsolt részecskék pályáinak és kiülepedési pontjainak meghatározása.

A geometria méreteiben jellemezte a centrális légutakat, és lényegében három egyenes csőszakasznak és egy központi résznek az egyesítésével állt elő. A központi rész lehetett „keskeny”, valamint „széles”. A geometriára illesztett matematikai rács homogén kockarács volt, a felület pontosabb leírása miatt a felület pontjaiban rácsközi rácpontokat is megadtam.

Az elágazásban a levegő örvénylő sebességterét végesdifferencia-módszerrel térben centrális, időben haladó differenciasémákat felírva, a háromdimenziós Navier–Stokes és Poisson típusú másodrendű parciális differenciálegyenletek numerikus megoldásával határoztam meg az ún. stream function vorticity approach és az ún. primitive variable approach hibrid módszerének alkalmazásával. A sebességtér pontosabb leírásához az elágazás felületén „rácsközi rácpontokat” definiáltam, majd a falközeli rácpontokban a Navier–Stokes- és Poisson-egyenleteket általában a differenciasémák Taylor-sorba fejtésével oldottam meg. A végesdifferencia-módszer stabilitásának növelése érdekében alulrelaxációt

alkalmaztam. Az örvényerősség értékét az elágazás felületén az örvényerősség definíciója alapján, valamint három ponton értelmezett haladó differenciasémákat bevezetve határoztam meg. Az eljárás során minden egyes pontban új koordináta-rendszert definiáltam. A levegő sebességét egy, az elágazáson belüli tetszőleges pontban a pontot körülvevő rácspontokban ismert értékekből belső approximációs módszerrel, interpolációval számoltam.

A részecskék pályájának követésénél a négy, a légutakra jellemző depozíciós mechanizmust a modell szimultán veszi figyelembe. Ezek az impakció, a gravitációs kiülepedés, a Brown-mozgás és az interszepeció. A részecskék impakcióját és szedimentációját a Basset–Boussinesq–Oseen-egyenlet megoldásával oly módon számoltam, hogy egy-egy időlépés alatt nem a levegő sebességének, hanem csak a levegő sebességgradiensének kell konstansnak lennie. Megemlítem, hogy a mai kereskedelembe kapható CFD kódokban egy időlépés alatt a közeg sebessége mindig konstans, és így az impakciót számottevően rosszabbul jellemzik. A Brown-mozgás szimulációját, valamint a részecskék kezdőpontjának koordinátáit Monte Carlo szelekciós technikával határoztam meg. Mind a Fokker–Planck egyenletből, mind a Maxwell sebességeloszlásból levezetett időegység alatti Brown mozgásra vonatkozó koordinátánkénti elmozdulás sűrűségfüggvénye normális eloszlást követ, az elmozdulás értékét pedig a McGrath és Irving (1975)-féle Monte Carlo módszerrel sorsoltam. Az interszepeciót először úgy modelleztem, hogy a részecske kiülekszik, ha tömegközéppontja legalább részecskesugárnyi távolságra megközelíti az elágazás falát, majd később a részecske időlépés alatti pályáját hengerrel írtam le, és ahol e henger először érintette a falat, ott ülepedett ki a részecske.

E fejezet további részében néhány, a témakörben megjelent és fontosabbnak ítélt publikációból mutatok be eredményeket. Ezek jó része a mai kereskedelembe kapható numerikus áramlástani (CFD) kódokkal könnyen reprodukálható, azonban megjelenésük idején egyedülállónak számított mind a modell, mind a vele elért eredmények szinte mindegyike.

3.2. Légúti depozícióeloszlás belégzéskor

A „Balásházy I. and Hofmann W. (1993a) Particle deposition in airway bifurcations: I. Inspiratory flow. Journal of Aerosol Science 24, 745-772” cikkben bemutattam egy negyedik-ötödik (ahol a légcső az első) légúti generációt jellemző háromdimenziós légúti modellelágazásban néhány sebességprofil és kiülepedési eloszlást. A matematikai rács elemi cellái kb. 0,25 mm élhosszúságú kockák voltak. Így az anyaág átmérőjét 20 részre, az egész elágazást x irányba, azaz az anyaág tengelyének irányába 68 síkra osztottam fel, és az egész matematikai rács 30 ezer elemi cellát tartalmazott (42. ábra). Az anyaág átmérője 0,5 cm, a leányágaké 0,4 cm, az anyaág hossza 0,5 cm, a leányágaké 1,0 cm, mindkét elágazási szög 35° , a gravitációs szög mindhárom cső esetében 90° , azaz a tengelyek vízszintesek. A 42. ábra a „keskeny” és „széles” központi résszel rendelkező elágazások szerkezetét ábrázolja.

A 43. ábra axiális belégzési sebességprofilokat mutat a „keskeny” elágazás belsejében vízszintes (A: felső panel) és függőleges (B: alsó panel) síkokban a következő három helyen: az anyaág kezdeténél ($\bullet$), a karina régióban, ahol a leányágak kezdődnek ($+$), és a leányágak kimeneti végén ($*$) parabolikus bejárat sebességprofil esetén. Az anyaágra számított belégzési térfogatáram 4 l/perc, a belépő sebességprofil parabolikus. A 4 l/perc térfogatáram az anyaágban 3,395 m/s, a leányágakban 2,653 m/s átlagos levegősebességnek felel meg. Ez a légcsőben 32 l/perc belégzési térfogatáramot és 16 l/perc perctérfogatot jelent szimmetrikus be- és kilégzést feltételezve. A légutak sugarával számolt Reynolds-számok az anyaágban és a leányágakban rendre 568 és 355. Az ábra tanulsága szerint az elágazás síkjában a leányágak kezdeténél a levegő sebességprofilja az elágazás belső fala felé torzul (felső panel), azaz ott

nagyobb a levegősebesség, mint a külső oldalon, ami megnövekedett impakciós depozíciót eredményez az elágazás belső oldalán a leányágak kezdeténél.

A 44. ábra szintén parabolikus bejárat sebességprofil esetén, de a „széles” elágazásban mutatja az elágazás síkjában (felső panel) és az arra merőleges síkban (alsó panel) a sebességprofilokat ugyanazon 3 helyen, azaz az anyaág kezdeténél ($\bullet$), a karina régióban, ahol a leányágak kezdődnek ($+$), és a leányágak kimeneti végén ($*$). Mint látható, itt a leányágak kezdeténél jóval kevésbé torzul a parabolikus belégzési sebességprofil, mint ahogy a „keskeny” központi résszel rendelkező geometriánál azt az előbb tapasztaltuk. Mindez arra utal, hogy az elágazás központi részének geometriája szignifikánsan befolyásolhatja a részecskekiülepedést.

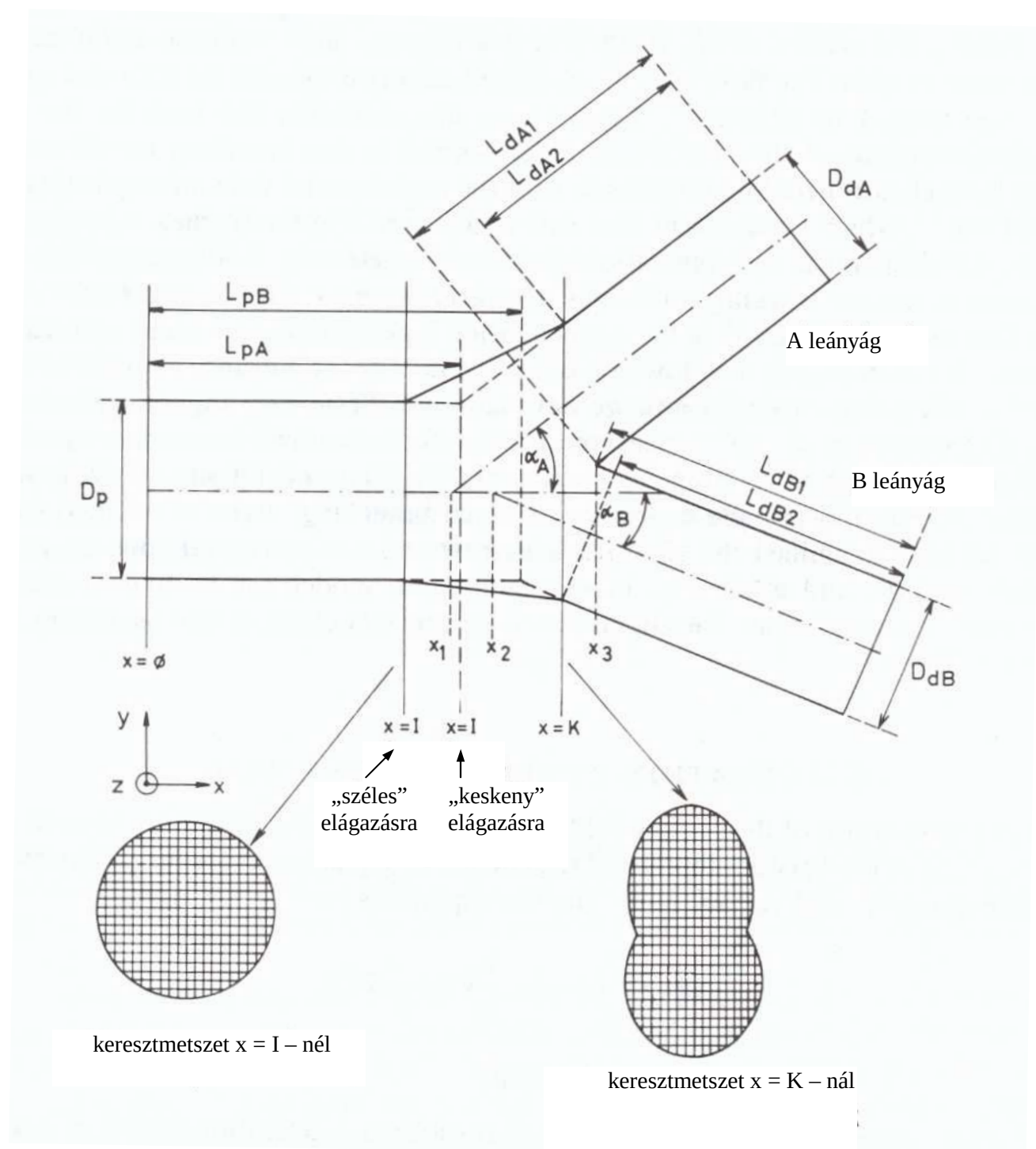
A 45. ábra ugyancsak a „keskeny” elágazásban vízszintes (felső panel) és függőleges (alsó panel) síkokban írja le a levegősebesség-profilokat az anyaág kezdeténél ($\bullet$), a karina régióban, ahol a leányágak kezdődnek ($+$), és a leányágak kimeneti végén ($*$), de most egyenletes bejárat sebességprofilnál, ahol a lineáris határréteg vastagsága az anyaág sugarának 10 %-a. A leányágak kezdetén a sebességprofil meglehetősen különböző a parabolikus bejárat sebességprofil esetéhez képest. Jelentős különbség, hogy itt nem a belső, hanem a külső falnál nagyobb az elágazás fősíkjában a leányág elején az axiális sebesség. E sebességprofil-különbség várhatóan a részecskekiülepedések eloszlásában is eltéréseket okoz.

Az 46. és a 47. ábra 3–3 részecske trajektóriáját mutatja be a „széles” elágazási geometriában 4 l/perc belégzési levegőáramnál parabolikus bejárat sebességprofil mellett $0,01\ \mu\text{m}$ aerodinamikai részecskeátmérőnél (46. ábra) és $10\ \mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőnél (47. ábra). Az ábrák a részecske konstans lépésidő alatt megtett távolságát is jelölik. Minden egyes lépésidő végén egy pont jelöli a részecske helyét. Ahol a részecske lassan haladt, ott a trajektória vastagnak tűnik, mert a lépésidők végén a részecske tartózkodási helyét mutató pontok már egymásba érnek. Mindenesetre ezen ábrázolási mód a részecske sebességéről is ad némi információt. A $0,01\ \mu\text{m}$ átmérőjű részecskékből kettő, a $10\ \mu\text{m}$ -esekből csak egy hagyja el a geometriát depozíció nélkül. Érdekes megjegyezni, hogy az azonos pontból indult nagy részecskék gyakorlatilag mindig ugyanazt a pályát teszik meg, azonban a $0,01\ \mu\text{m}$ -es részecskéknél, ott, ahol a Brown-mozgás a domináns depozíciós mechanizmus, ez már nem igaz, mert azonos kiindulási pontból induló részecskék nagyon különböző trajektóriákat alkothatnak.

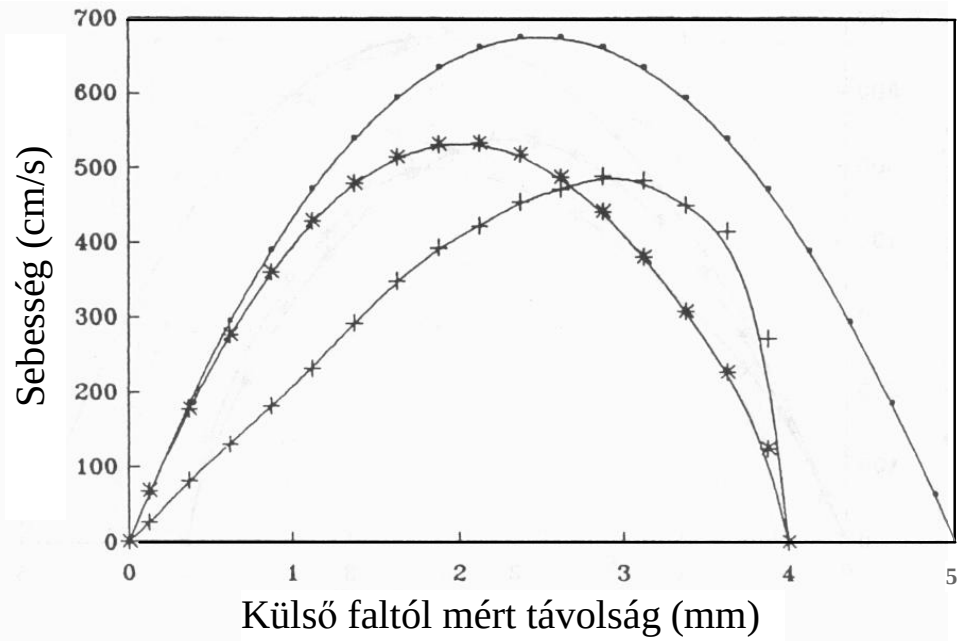
Az 48. ábrán $0,01\ \mu\text{m}$ átmérőjű 8 részecske trajektóriáját mutatjuk be $7,5\ \text{l/perc}$ térfogatáramra „keskeny” elágazásnál parabolikus bejárat sebességprofil esetén. A trajektóriák kezdeti pontjait a jobb alsó panel ábrázolja. A kiindulási pontok távolsága az anyaág tengelyétől, amely egyben az első trajektória kiindulási pontja: 2. trajektória $0,1R_p$; 3., 5. és 7. trajektória $0,5R_p$; 4., 6. és 8. trajektória $0,9R_p$, ahol R_p – az anyaág átmérője. A 2., 3., 5. és 7. trajektória kiülepedés nélkül hagyja el a leányágakat. Az 1., 4., 6. és 8. trajektória depozícióval végződik. Az anyaág tengelyétől $0,9 R_p$ távolságra induló 4., 6. és 8. részecske sorsa meglehetősen különböző: a 4. részecske diffúziónak köszönhetően elég hamar kiülepedik az anyaág falán, a 6. részecske az anyaág vége felé, míg a 8. trajektória éppen befelé diffundál, és ezért kiülepedés nélkül hagyja el a geometriát. Az anyaág közepéről induló 1. számú részecske nekiütődik az elágazás csúcsának. A hozzá közel ($0,1 R_p$ távolságra), az elágazás fősíkjában induló 2. számú részecske már depozíció nélkül jut ki a rendszerből. Az anyaág keresztmetszetének közepétől fésűsugárra induló 3., 5. és 7. részecskékből kettő kijut az elágazás végén kiülepedés nélkül, de amelyik a függőleges szimmetriásíkból indul, az kiülepszik a szűkülő központi részben.

A 49. ábrán ugyanazon elágazásban és levegősebességi térben, valamint kezdeti pozíciókról indul szintén 8 darab, de $0,5\ \mu\text{m}$ átmérőjű (bal panel) és 8 darab $10\ \mu\text{m}$ átmérőjű (jobb panel) részecske. A $0,5\ \mu\text{m}$ átmérőjű részecskék esetében összesen 2 részecske ülepedik ki, míg a $10\ \mu\text{m}$ -es átmérőjű részecskéknél 2 hagyja el a geometriát depozíció nélkül. A $0,01$

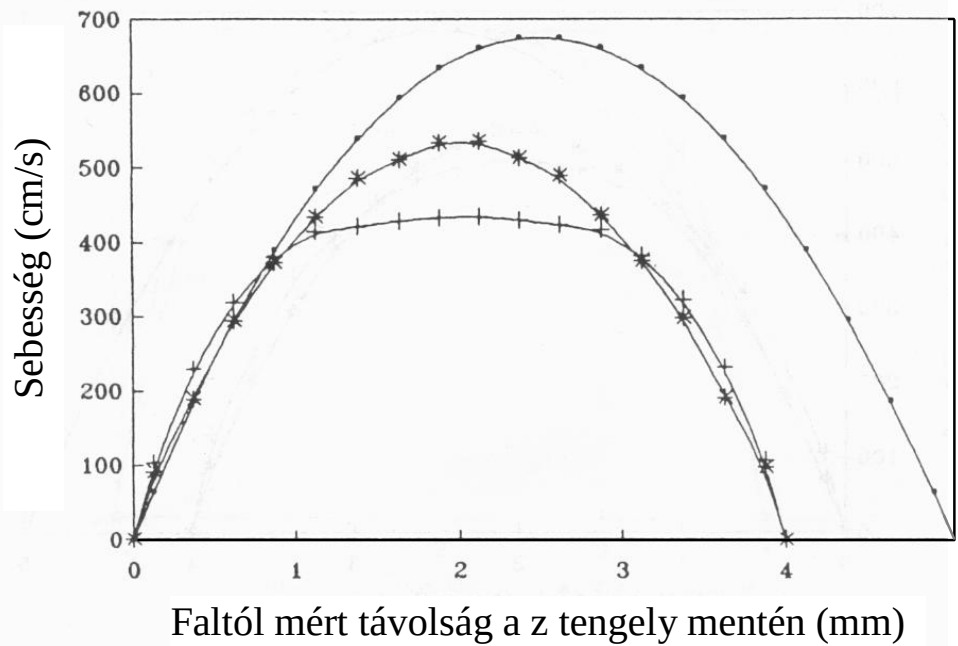
μm -es részecskékénél a diffúzió, a $10\ \mu\text{m}$ -es részecskékénél a tehetetlen impakció okozza a depozíció zömét. A $0,5\ \mu\text{m}$ körüli részecskeátmérőknél a kiülepedési valószínűségnek az adott körülmények mellett minimuma van, mert sem a diffúzió, sem az impakció, sem pedig a gravitáció nem ad számottevő depozíciós járulékot.



42. ábra Az elágazásmodell geometriájának szerkezete

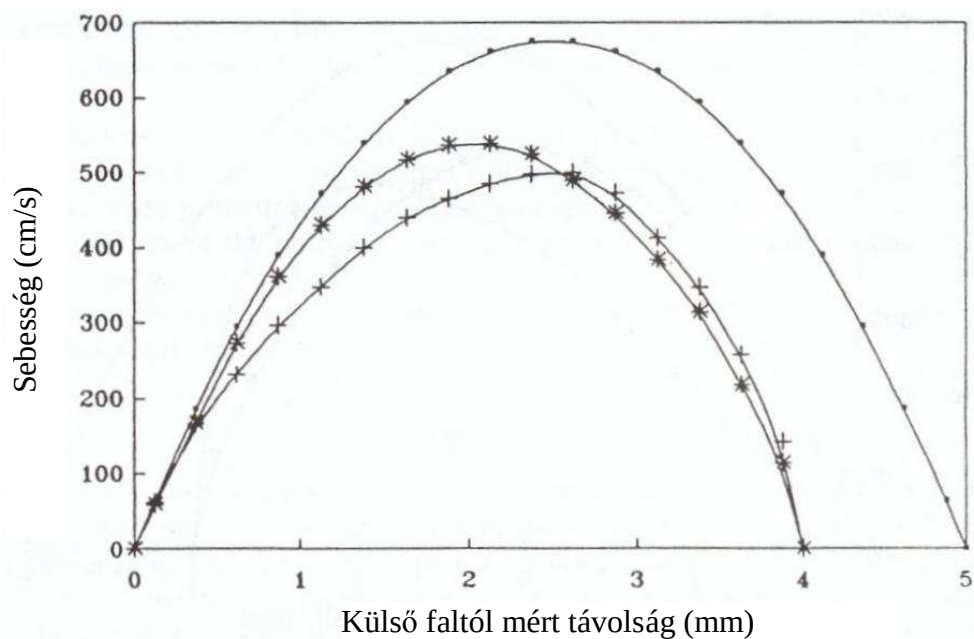


A

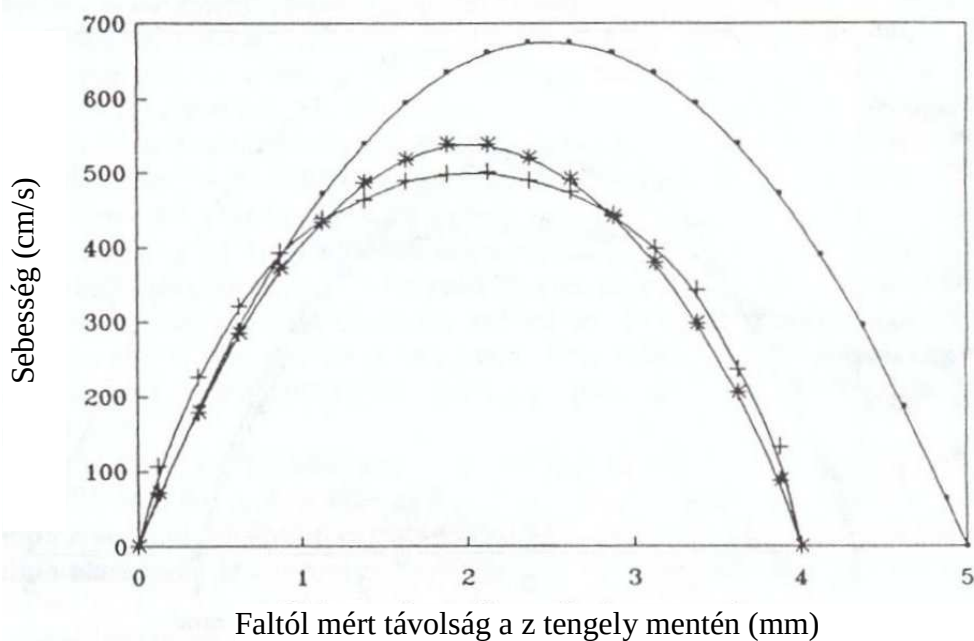


B

43. ábra Axiális sebességprofilok a „keskeny” elágazás belsejében vízszintes (A: felső panel) és függőleges (B: alsó panel) síkokban a következő három helyen: az anyaág kezdeténél (•), a karina régióban, ahol a leányágak kezdődnek (+), és a leányágak kimeneti végén (*). Az anyaágra számított belégzési térfogatáram 4 l/perc, a belépő sebességprofil parabolikus.

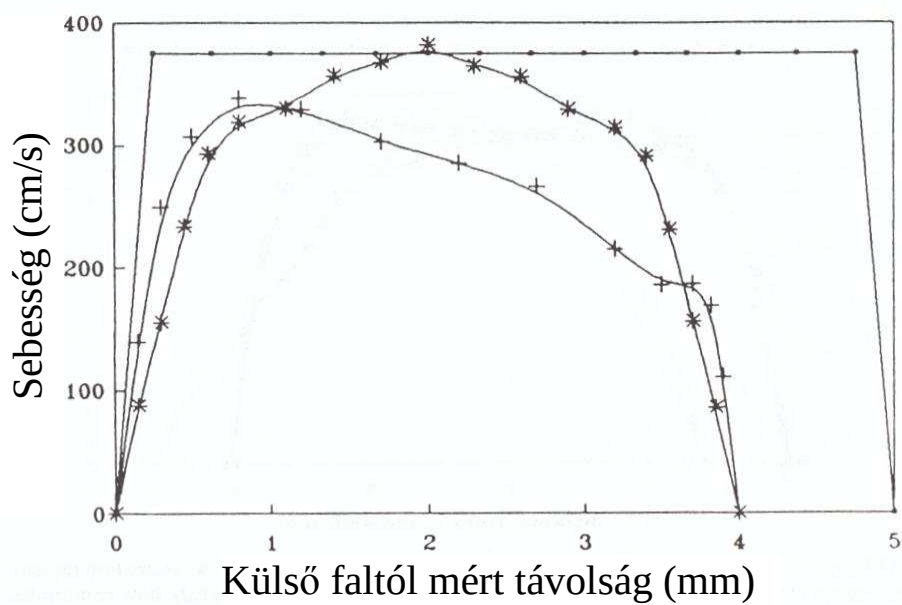


A

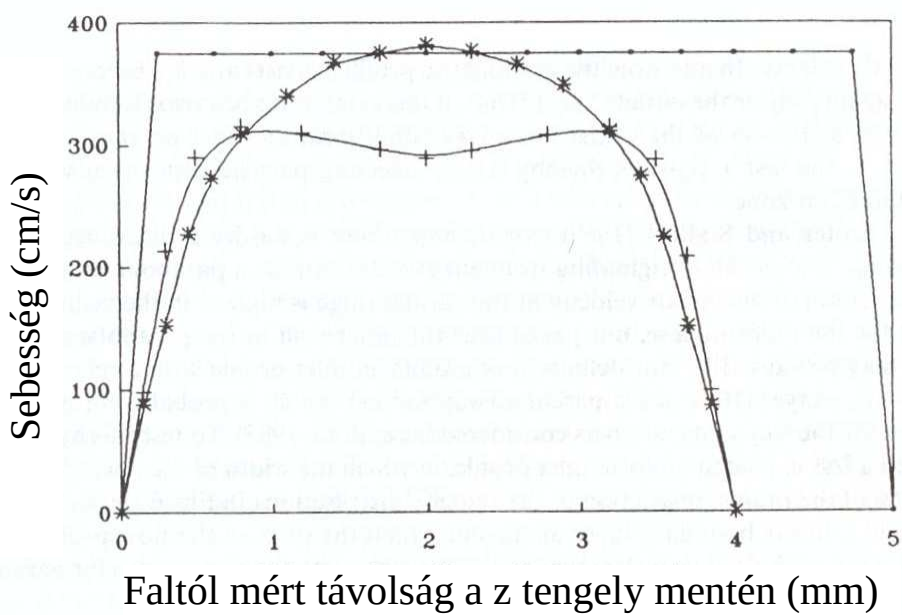


B

44. ábra Axiális sebességprofilok a „széles” elágazás belsejében vízszintes (A: felső panel) és függőleges (B: alsó panel) síkokban a következő három helyen: az anyaág kezdeténél (•), a karina régióban, ahol a leányágak kezdődnek (+), és a leányágak kimeneti végén (*). Az anyaágra számított belégzési térfogatáram 4 l/perc, a belépő sebességprofil parabolikus.

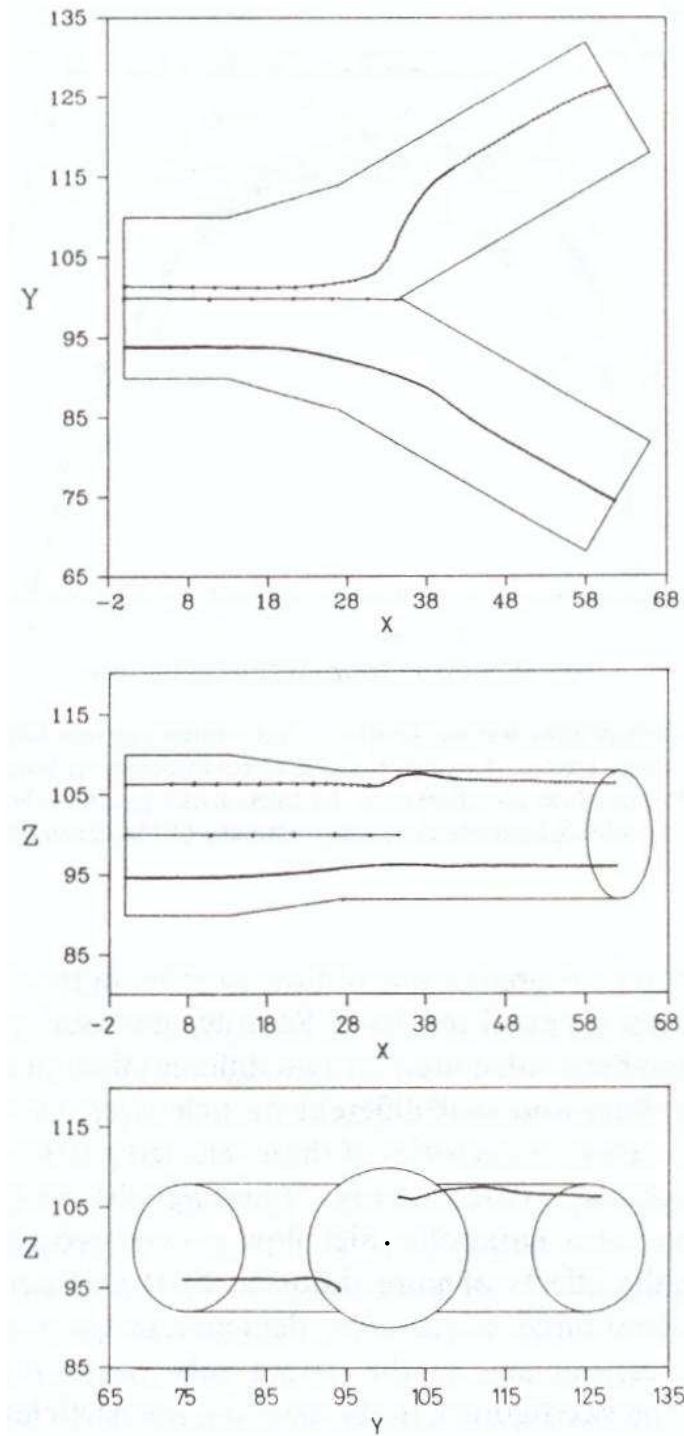


A

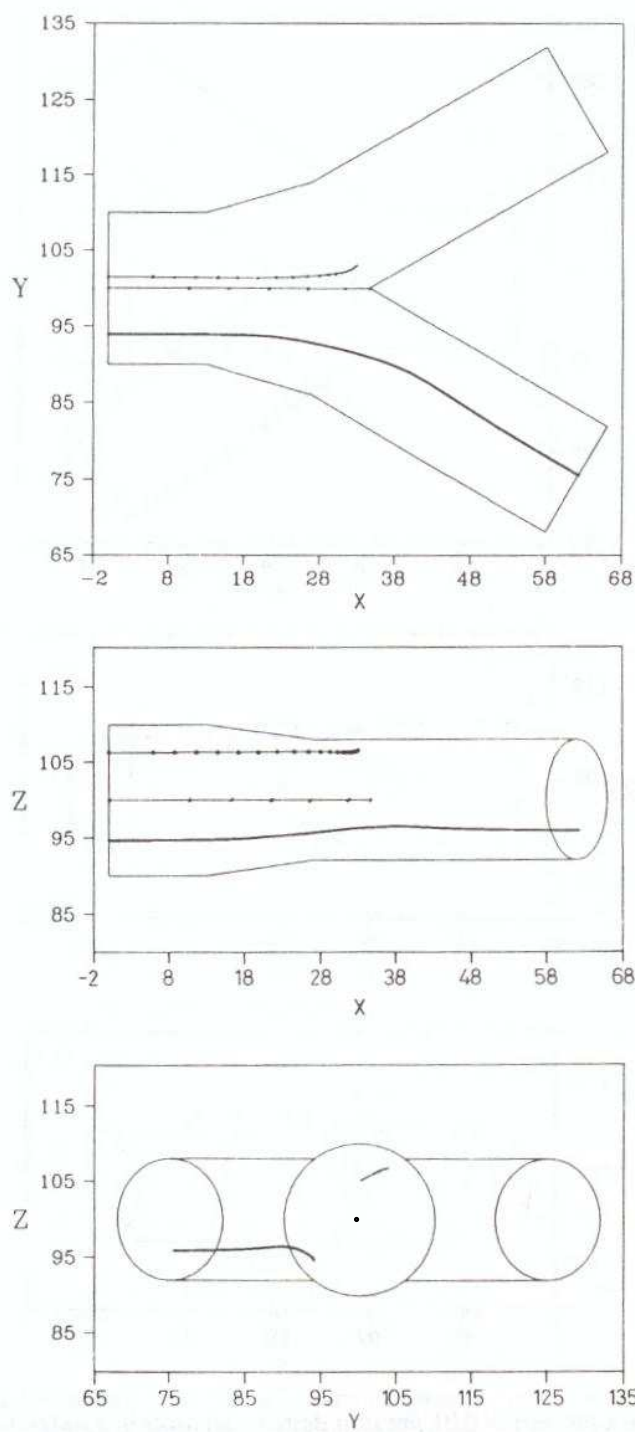


B

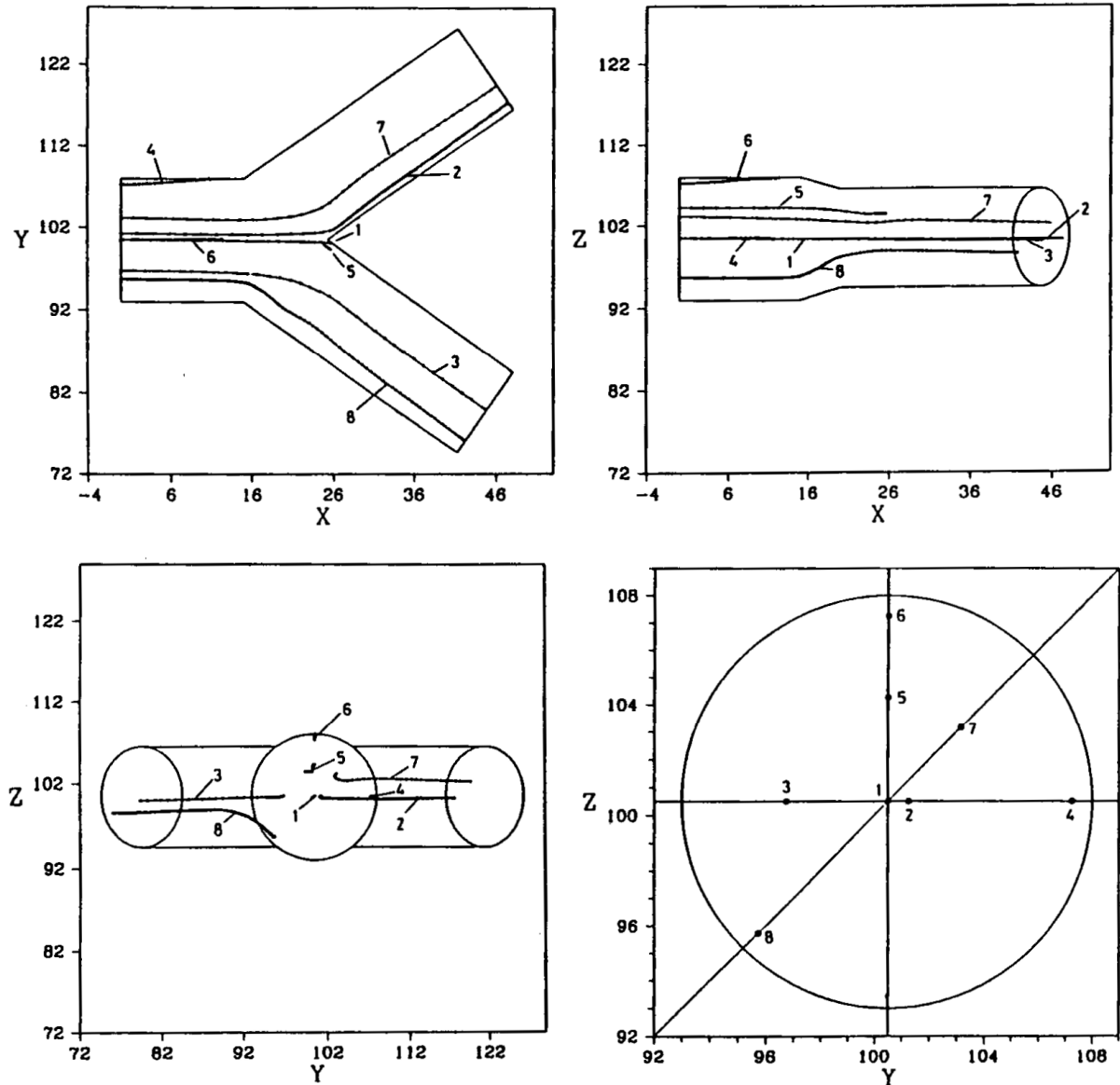
45. ábra Axiális sebességprofilok a „keskeny” elágazás belsejében vízszintes (A: felső panel) és függőleges (B: alsó panel) síkokban a következők három helyen: az anyaág kezdeténél (•), a karina régióban, ahol a leányágak kezdődnek (+), és a leányágak kimeneti végén (*). Az anyaágra számított belégzési térfogatáram 4 l/perc, a belépő sebességprofil egyenletes (a lineáris határréteg vastagsága az anyaág sugarának 10 %-a).



46. ábra Három $0,01\ \mu\text{m}$ átmérőjű (egységnyi sűrűségű) részecske szimulált trajektóriája egy „széles” légúti elágazásban, 4 l/perc anyaagra számított térfogatáram és parabolikus belépési-belégzési levegősebesség-profil esetén. A részecske-trajektóriák az x - y (felső panel), x - z (középső panel) és y - z (alsó panel) síkokra vannak levetítve.

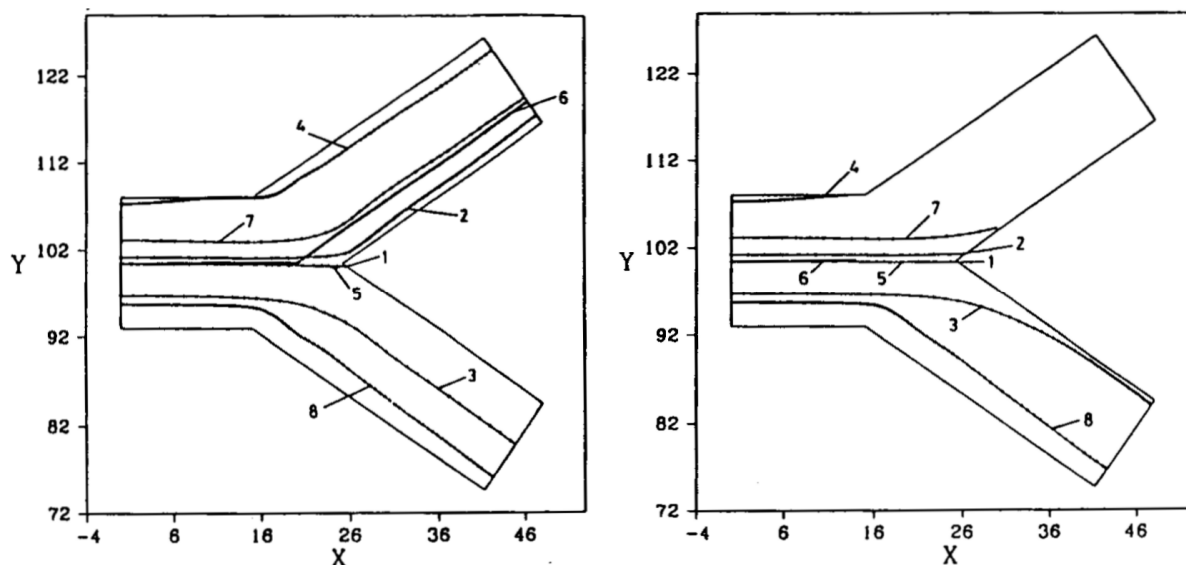


47. ábra Három $10\ \mu\text{m}$ átmérőjű (egységnyi sűrűségű) részecske szimulált trajektóriája egy „széles” légúti elágazásban, $4\ \text{l/perc}$ anyagra számított térfogatáram és parabolikus belépési-belégzési levegősebesség-profil esetén. A részecske-trajektóriák az x - y (felső panel), x - z (középső panel) és y - z (alsó panel) síkokra vannak levetítve.



48. ábra Nyolc $0,01 \mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű részecske pályája $7,5 \text{ l/perc}$ térfogatáram esetén. Az ábra a nyolc részecske kezdeti koordinátáit is mutatja. Ezek távolsága az origótól, amely egyben az 1. trajektória kezdete: 2. trajektória $0,1R_p$; 3., 5. és 7. trajektóriák $0,5R_p$; 4., 6. és 8. trajektóriák $0,9R_p$. (R_p – az anyag átmérője).

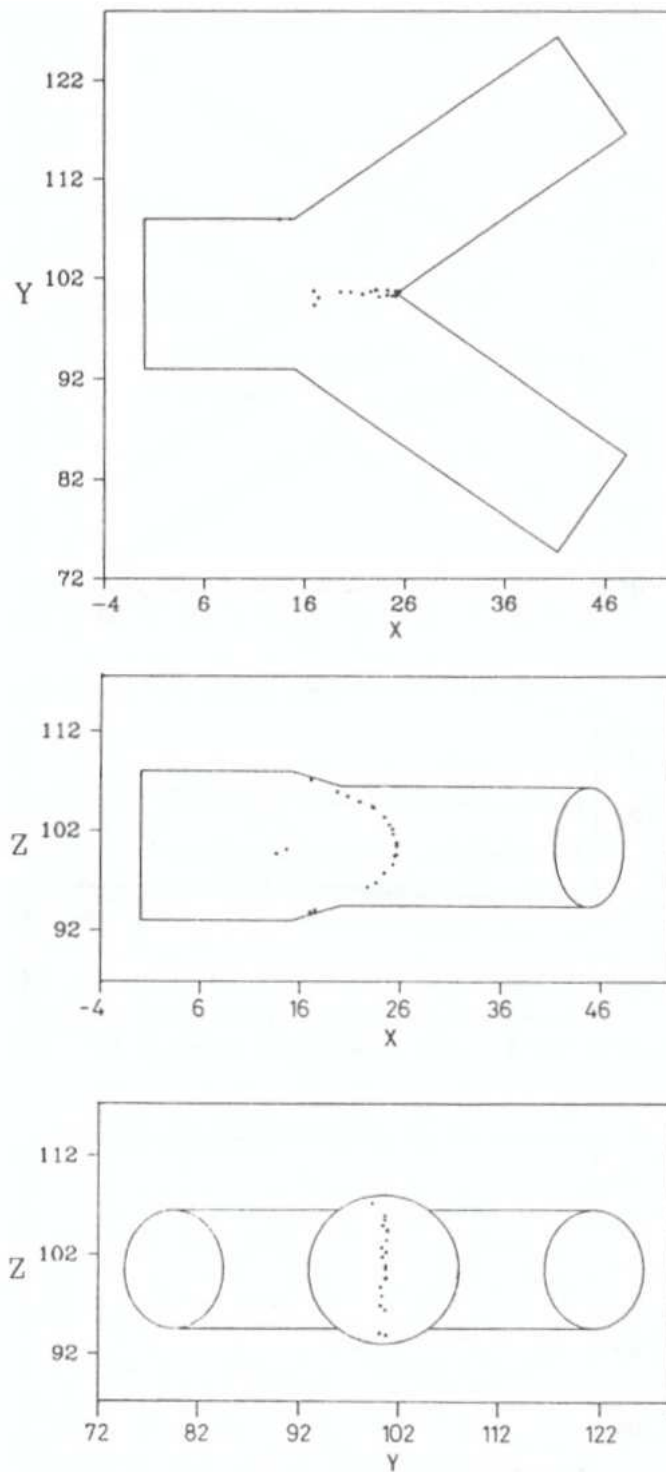
Megemlítem, hogy a 48. és 49. ábra a „Balásházy I. (1994) Simulation of particle trajectories in bifurcating tubes. Journal of Computational Physics 110, 1, 11-22.” cikkből származik. Ez a tanulmány a numerikus áramlástani modell matematikai részleteit mutatja be.



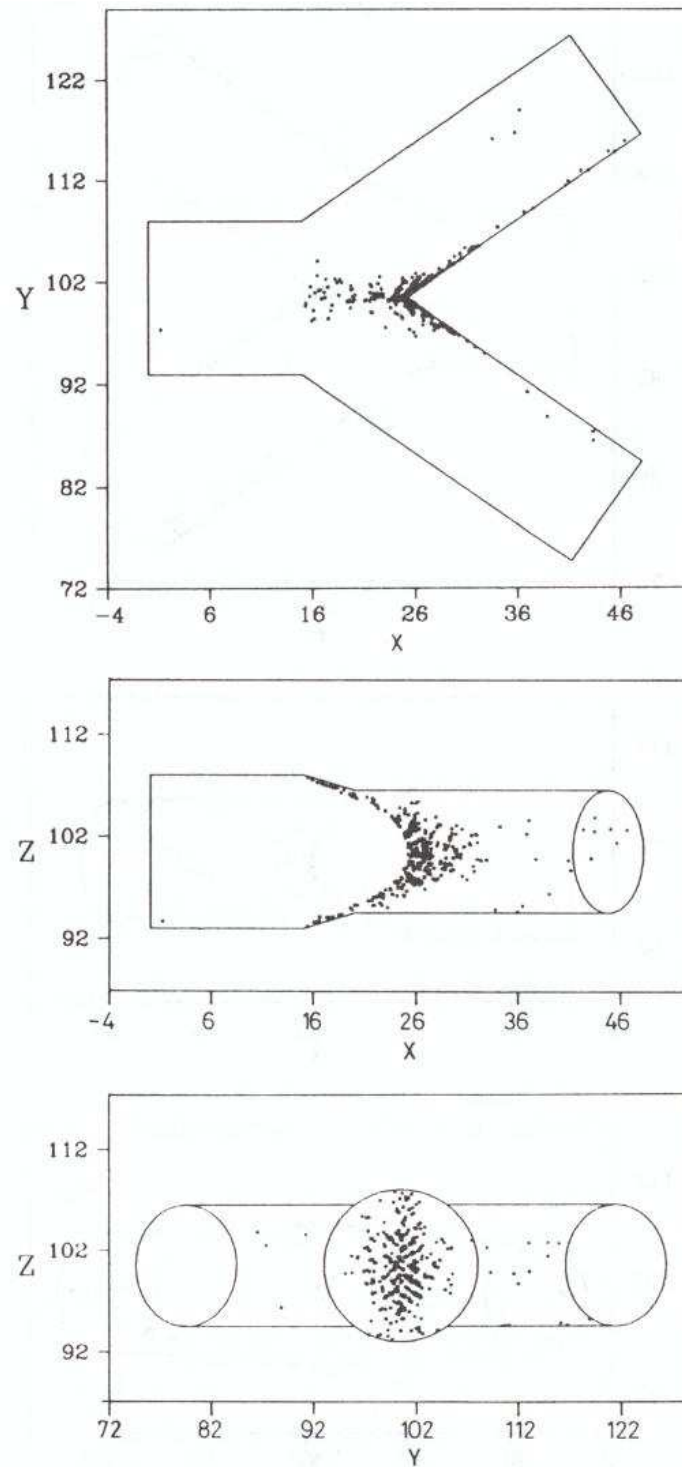
49. ábra Nyolc 0,5 µm-es (bal oldali panel), illetve 10 µm-es (jobb oldali panel) részecske trajektóriája 7,5 l/perc térfogatáram esetén az x-y síkra vetítve

A következő hat ábra, az 50–55. ábrák, ábránként ezer darab a bejáraton, a bejárat sebességprofilnak megfelelő eloszlásban, véletlenszerűen sorsolt részecske kiülepedéseloszlását mutatja. A stationer lamináris belégzési levegőáram értéke 4 l/perc. Az 50. és az 51. ábra esetében az elágazás központi részének geometriája „keskeny” és bejárat sebességprofil-parabolikus. Az 50. ábrán a részecskeátmérő 0,01 µm, az 51. ábrán pedig 10 µm. A két ábra között lényeges különbség mutatkozik a kiülepedési határfokban. A 0,01 µm-es részecskeméret esetében ez $1,8 \pm 0,4 \%$, míg a 10 µm-esnél $51,9 \pm 1,6 \%$. Mindkét esetben az eloszlás erősen inhomogén, és a kiülepedés az elágazás csúcsára és környezetére („karina régió”) koncentrálódik.

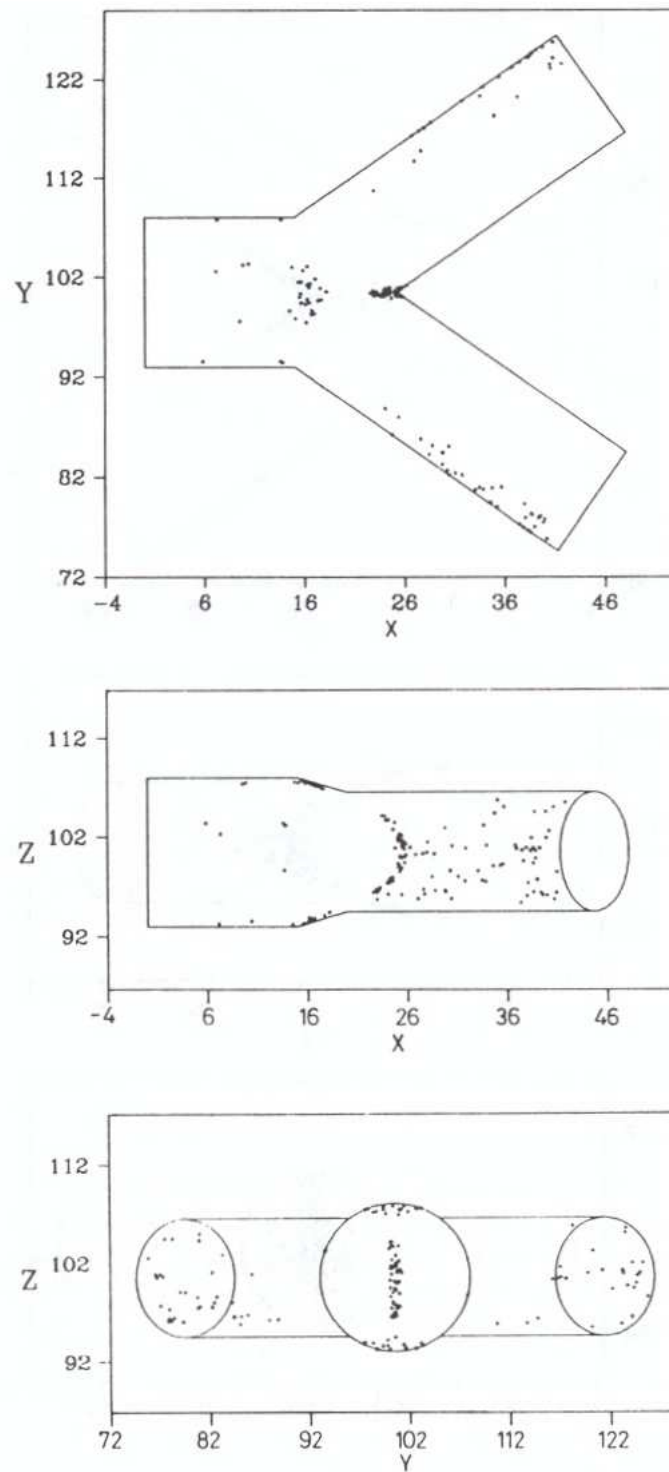
Az 52. és 53. ábrák abban különböznek az előbbi kettőtől (50. és 51. ábra), hogy itt most a bejárat sebességprofil nem parabolikus, hanem egyenletes, de a geometria központi része „keskeny” marad. A falnál a lineáris határreteg vastagsága az anyaág sugarának 10 %-a, a 45. ábra esetéhez hasonlóan. Az 52. ábra 0,01 µm-es, az 53. ábra 10 µm-es részecskék kiülepedéseloszlását ábrázolja 4 l/perc bejárat sebesség mellett. A kiülepedési határfokok: 0,01 µm-es részecskeátmérő esetén $11,8 \pm 1,1 \%$, 10 µm-es esetében $30 \pm 1,5 \%$. Az itt feltüntetett hiba a kiülepedés statisztikus hibája. A parabolikus kontra egyenletes eloszlás szignifikáns különbsége 0,01µm-nél, hogy egyenletes eloszlásnál a falközeli részecskék nagy száma miatt a kiülepedési határfok jóval nagyobb lesz, és már nem csak az elágazás karina régiójában találhatunk kiülepedést. A 10 µm-es részecskéknél már nincs ilyen szignifikáns különbség a depozíció eloszlásában. A depozíciós határfok parabolikus bejárat sebességprofil esetén $51,9 \pm 1,6 \%$, míg egyenletes bejárat sebességprofilnál csak $30,0 \pm 1,5 \%$. A depozíció eloszlásában ott van érzékelhető eltérés, hogy a parabolikus bejárat sebességeloszlás esetében a karina régióban és a leányágak kezdetén, az elágazás belső oldalán alakul ki „forró terület”, azaz nagy depozíciósűrűségű rész, míg egyenletes bejárat sebességprofilnál a karina régió kívül, az anyaág központi részéhez közeli vége tetején és alján keletkezik egy-egy kiülepedési „folt” (lásd Balásházy és társai 2002a, Balásházy és társai 2003b, Hofmann, Golser, Balásházy 2003).



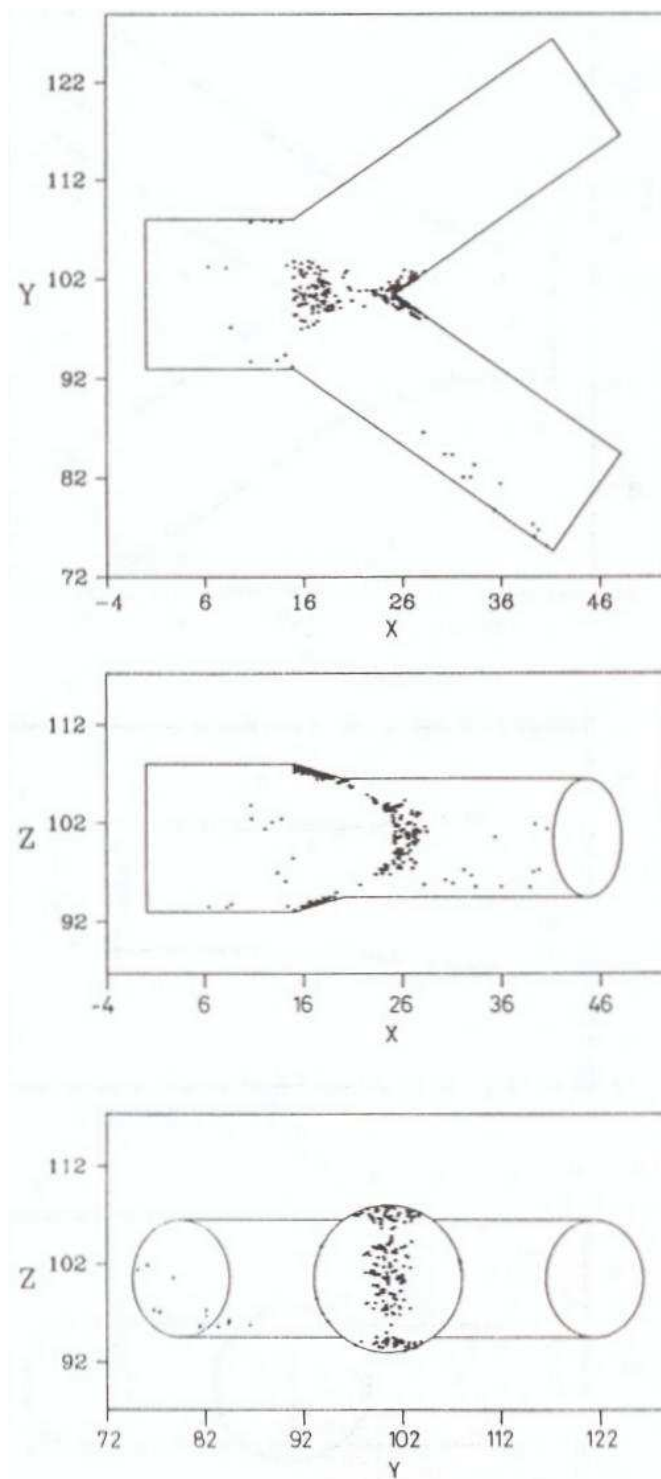
50. ábra $0,01 \mu\text{m}$ átmérőjű aeroszolok „keskeny” légúti elágazásban számított kiüledési képe 1000 részecsketrajektória alapján, ha az anyaágra számított térfogatáram 4 l/perc , és a belépési levegősebesség-profil parabolikus



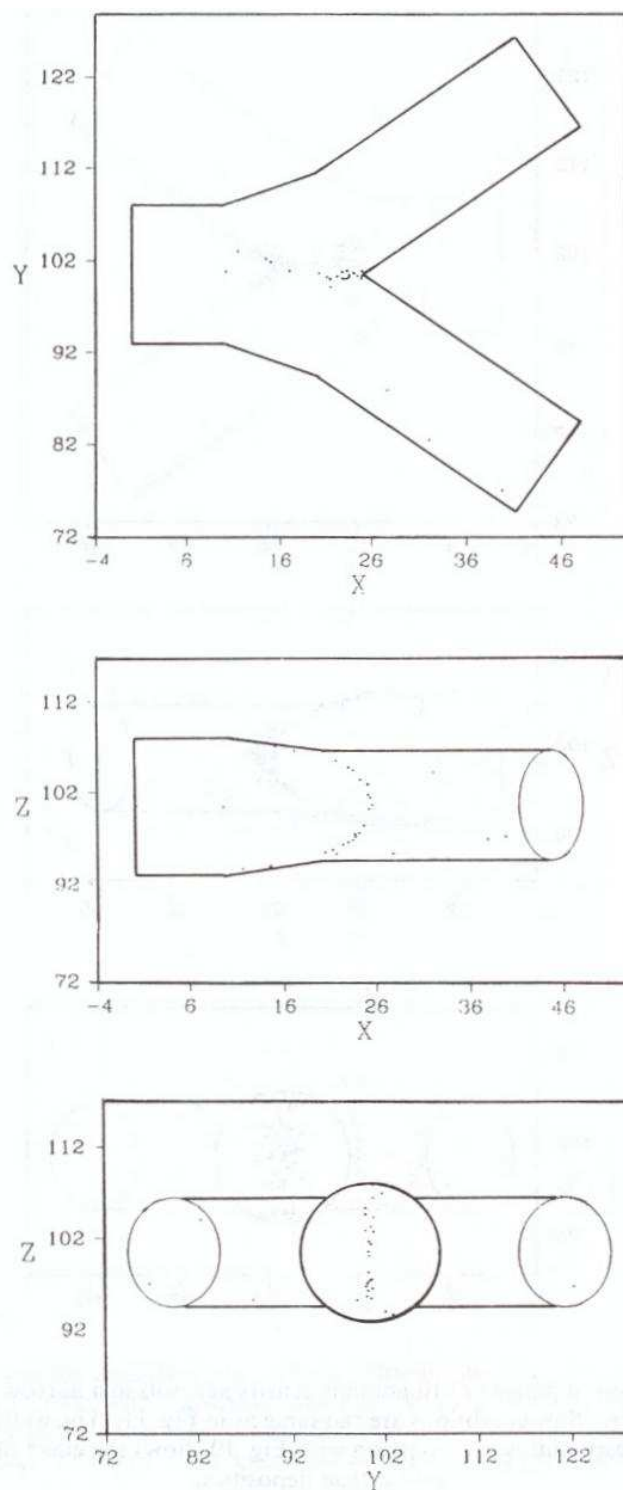
51. ábra 10 μm átmérőjű aeroszolok „keskeny” légúti elágazásban számított kiülepedési képe 1000 részecsketrajektória alapján, ha az anyaágra számított térfogatáram 4 l/perc, és a belépési levegősebesség-profil parabolikus



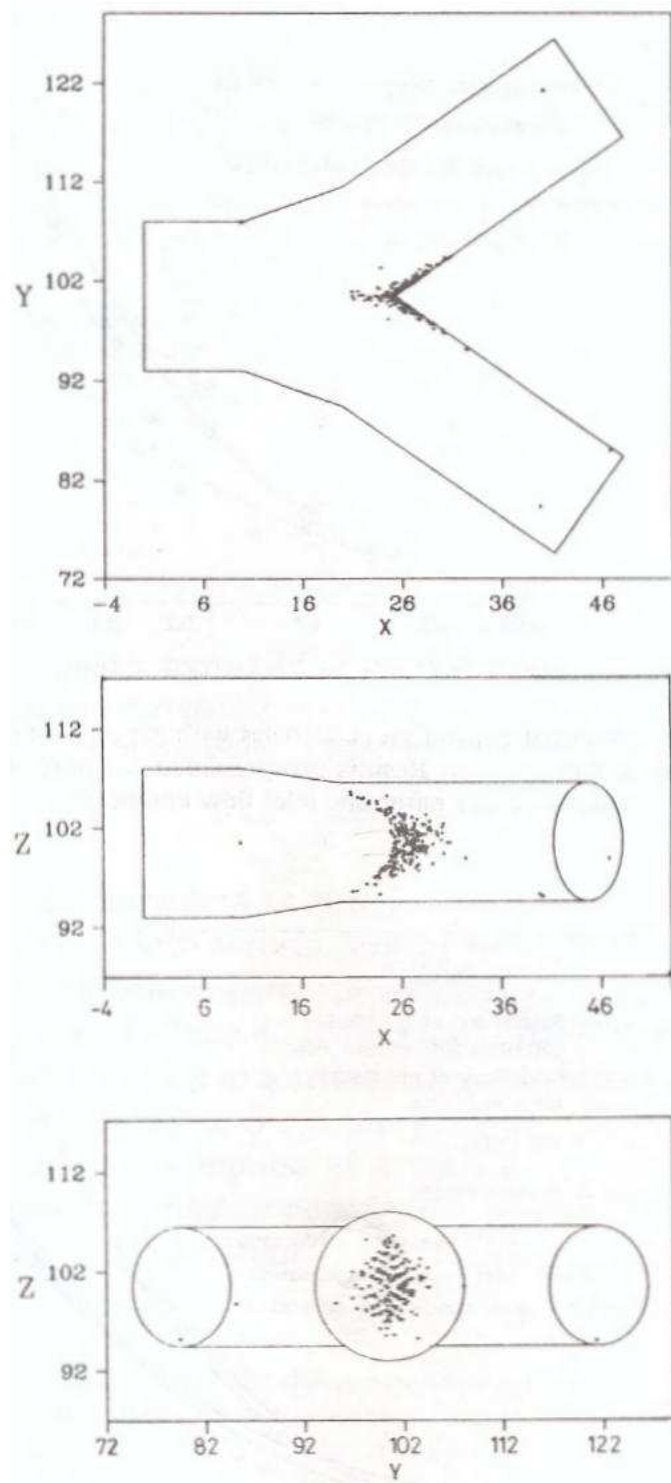
52. ábra $0,01\ \mu\text{m}$ átmérőjű aeroszolok „keskeny” légúti elágazásban számított kiüledési képe 1000 részecsketrajektória alapján, ha az anyaágra számított térfogatáram $4\ \text{l/perc}$, és a belépési levegősebesség-profil egyenletes



53. ábra 10 μm átmérőjű aeroszolok „keskeny” légúti elágazásban számított kiüledési képe 1000 részecsketrajektória alapján, ha az anyagra számított térfogatáram 4 l/perc, és a belépési levegősebesség-profil egyenletes



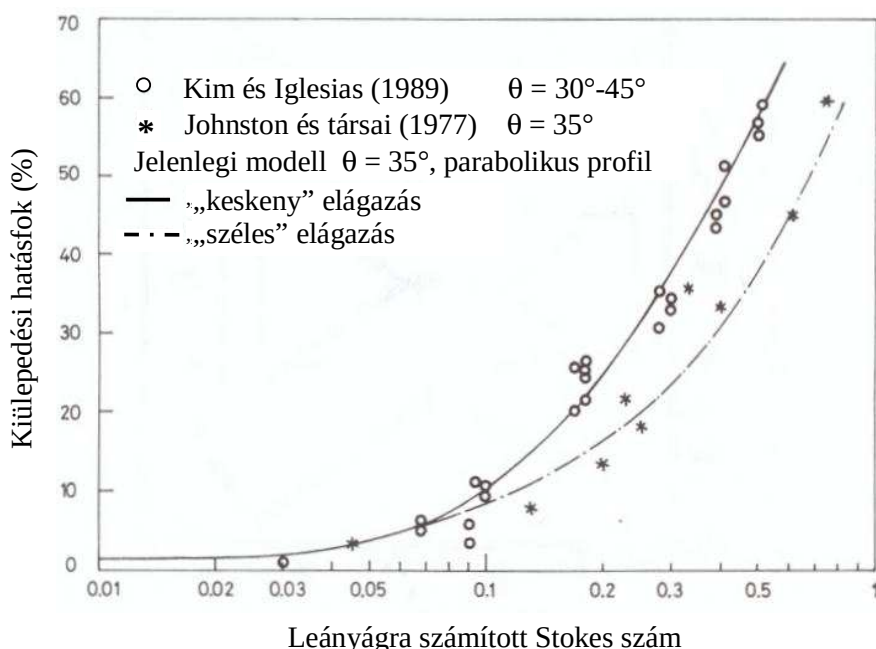
54. ábra $0,01\ \mu\text{m}$ átmérőjű aeroszolok „széles” légúti elágazásban számított kiülepedési képe 1000 részecsketrajektória alapján, ha az anyagra számított térfogatáram $4\ \text{l/perc}$, és a belépési levegősebesség-profil parabolikus



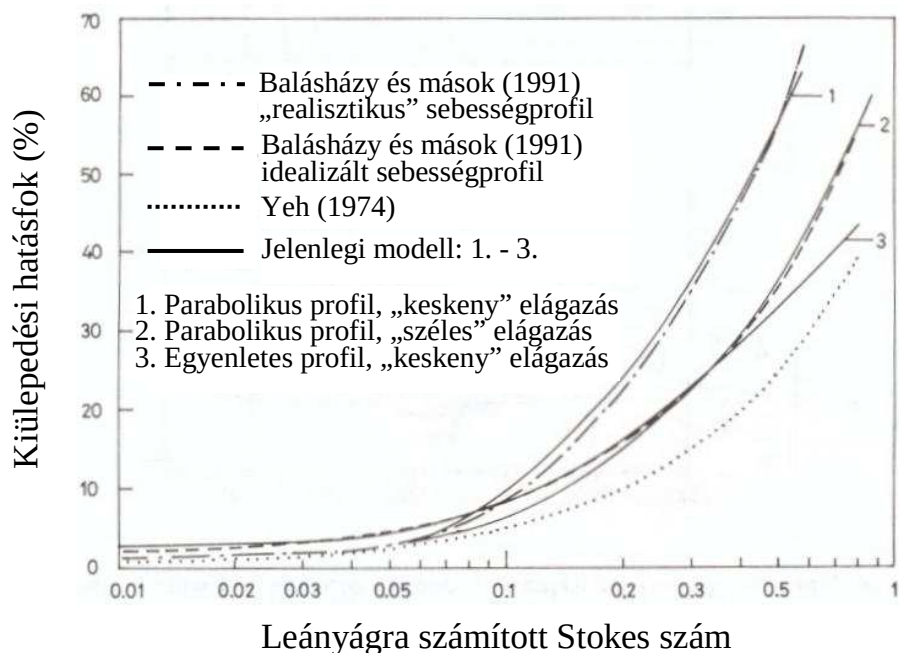
55. ábra 10 μm átmérőjű aeroszlok „széles” légúti elágazásban számított kiülepedési képe 1000 részecsketrajektória alapján, ha az anyagra számított térfogatáram 4 l/perc, és a belépési levegősebesség-profil parabolikus

Az 54. és 55. ábrák abban különböznek az 50. és 51. ábrák esetétől, hogy ezekben az elágazás központi része nem „keskeny”, hanem „széles” geometriájú. Itt a depozíciós hatások 0,01 μm aerodinamikai részecskeátmérő esetén $2,1 \pm 0,5 \%$ (keskeny esetben ez $1,8 \pm 0,4 \%$ volt.) A 10 μm -es részecskékre ez széles elágazásnál $32,5 \pm 1,6 \%$ (keskeny elágazásnál $51,9 \pm 1,6 \%$ volt). Nagy részecskékre azért lesz kisebb a kiülepedési hatások a „széles” központi résszel rendelkező elágazás esetében, mert az impakció kisebb a karina régió körül, hiszen, mint azt a 43. és 44. ábrák felső paneljein láttuk, széles elágazásnál jóval kevésbé torzul a leányágak kezdetén az elágazás belső fala felé a parabolikus sebességprofil, és így a levegősebesség gradiense ezen belső fal közelében jóval nagyobb a „keskeny”, mint a „széles” elágazásgeometria esetében.

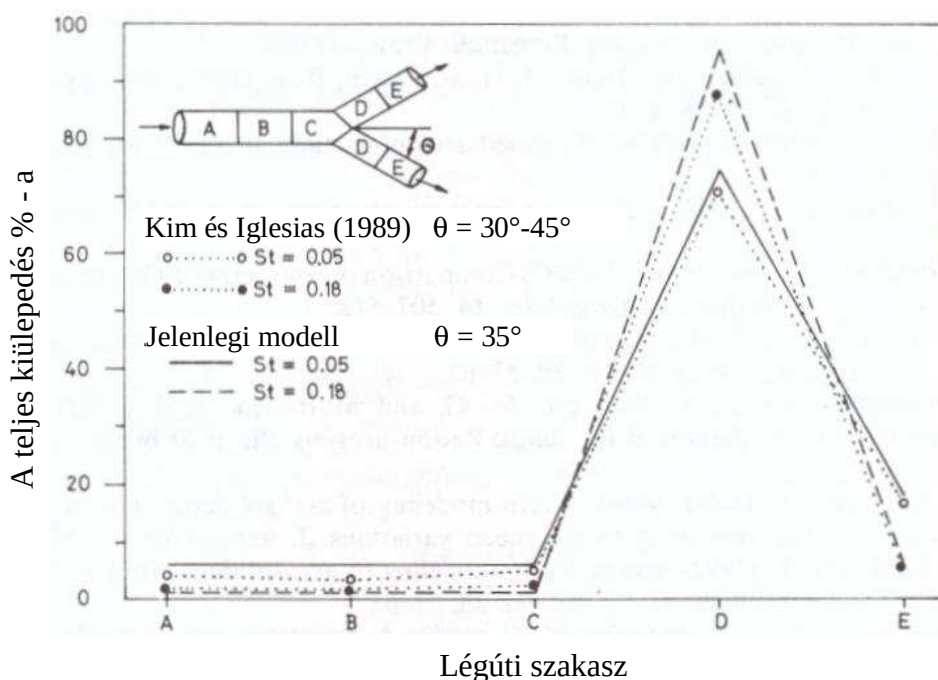
Ezen publikáció megjelenésekor, azaz 1993-ban, két kísérleti munka volt ismeretes, amelyek modell-elágazásokban adták meg a kiülepedési hatásfokot a részecskeméret függvényében: Johnston és mások 1977, valamint Kim és Iglesias 1989a. Az 56. ábra a keskeny és a széles központi résszel rendelkező elágazásban számolt depozíciós hatásfokokat hasonlítja össze ezen két tanulmány mérési adataival a Stokes-szám függvényében. [A Stokes-szám (St), $St = \tau u / R$, ahol τ a részecske relaxációs ideje, u az áramlási sebesség és R a cső átmérője. (Ma már a cső átmérőjét szokás itt megadni.) Így a Stokes-szám az impakció mértékével arányos szám.] A mért és a számított adatok meglepően jó egyezése egyrészt modellünk hitelességét erősíti, másrészt rámutat a két kísérleti eredmény között fennálló különbség valószínű okára. Annál is inkább, mivel Johnston és mások 1977 az elágazás központi részének geometriáját műanyagból kézzel formázták, ahol a külső fal görbületi rádiusza az anyág sugarának négyszerese volt, míg Kim és Iglesias 1989a esetében három éles átmenetben illeszkedő, összeforrasztott üvegcső alkotta a geometriát. Ezzel sikerült az akkori vitákat megoldanunk, hogy nem az a kérdéses, hogy melyik kísérlet volt a helyes, hanem hogy valószínűleg mindegyik megfelelő adatokat szolgáltatott, csak éppen más feltételekre. Egyben arra is fényt derítettünk, hogy az elágazás központi részének geometriája erősen befolyásolhatja a kiülepedés mértékét.



56. ábra A Stokes-szám függvényében számított és mért kiülepedési hatásfokok összehasonlítása parabolikus belégzési sebességprofil esetén. θ az elágazási szöget jelöli.



57. ábra A Stokes-szám függvényében számított és a szakirodalomból származó elméleti kiülepedési hatások összehasonlítása parabolikus és egyenletes belégzési sebességprofilok esetén



58. ábra A részecskekiülepedés légúti elágazáson belüli eloszlása a „keskeny” geometriában parabolikus belépési profil és két különböző Stokes-szám esetén

A numerikus modellünk eredményeinek analitikus modellek eredményeivel történő összehasonlítását az 57. ábra mutatja. Mint látható, a „realisztikus” sebességprofilot alkalmazó korábbi analitikus modellünk eredményei (Balásházy és mások 1991) jó egyezést mutatnak a parabolikus profilt alkalmazó keskeny központi résszel rendelkező elágazáson számolt

numerikus eredményeinkkel. Ennek oka, hogy ezen analitikus modellben meglehetősen kis görbületi rádiust választottunk, ami keskeny központi résznek felel meg. Az idealizált analitikus közelítésünkben rotációs sebességprofil alkalmaztunk, ami az impakciót alulbecsüli (Balásházy és mások 1991), és így érthető, hogy a széles központi résszel számolt numerikus modell nyújtotta értékekhez szolgáltat közeli eredményeket. A Yeh-modell (1974) egyszerű görbült csőmodell, ami alulbecsüli az elágazásokban lezajló impakciót (Balásházy és mások 1991), így érthető, hogy ezen görbe a mi számított adataink alá esik (57. ábra).

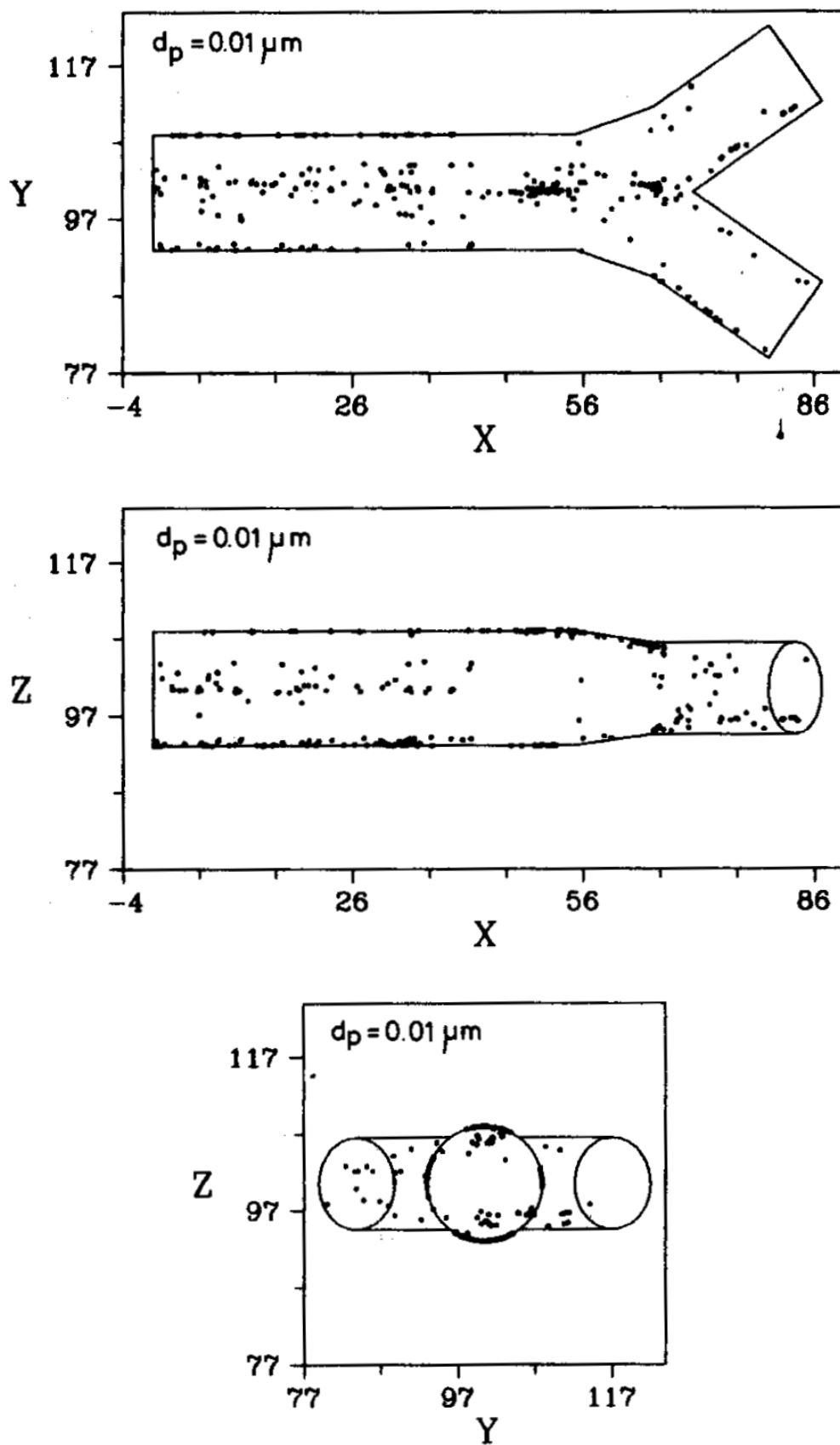
A 58. ábrán a numerikus modellünkkel a „keskeny” elágazáson számolt, valamint a Kim és Iglesias 1989a által mért, a depozíció hosszmenti eloszlására vonatkozó adatokat hasonlítottuk össze. Mint látható, ebben az esetben is igen jó az egyezés. Kim és Iglesias 1989a két különböző Stokes-számnál mérte egy szimmetrikus csőelágazás öt hosszmenti szakaszán a depozíciós frakciókat a belégzési iránynak megfelelő áramlásnál. Azt tapasztalta, hogy a közvetlenül az elágazást követő leányági szakaszban megugrik a kiülepedés mértéke, majd a leányág második felére visszaesik. Amint az a 58. ábrán látható, mindez jól egyezik a mi számításainkkal.

3.3. Légúti depozícióeloszlások kilégzéskor

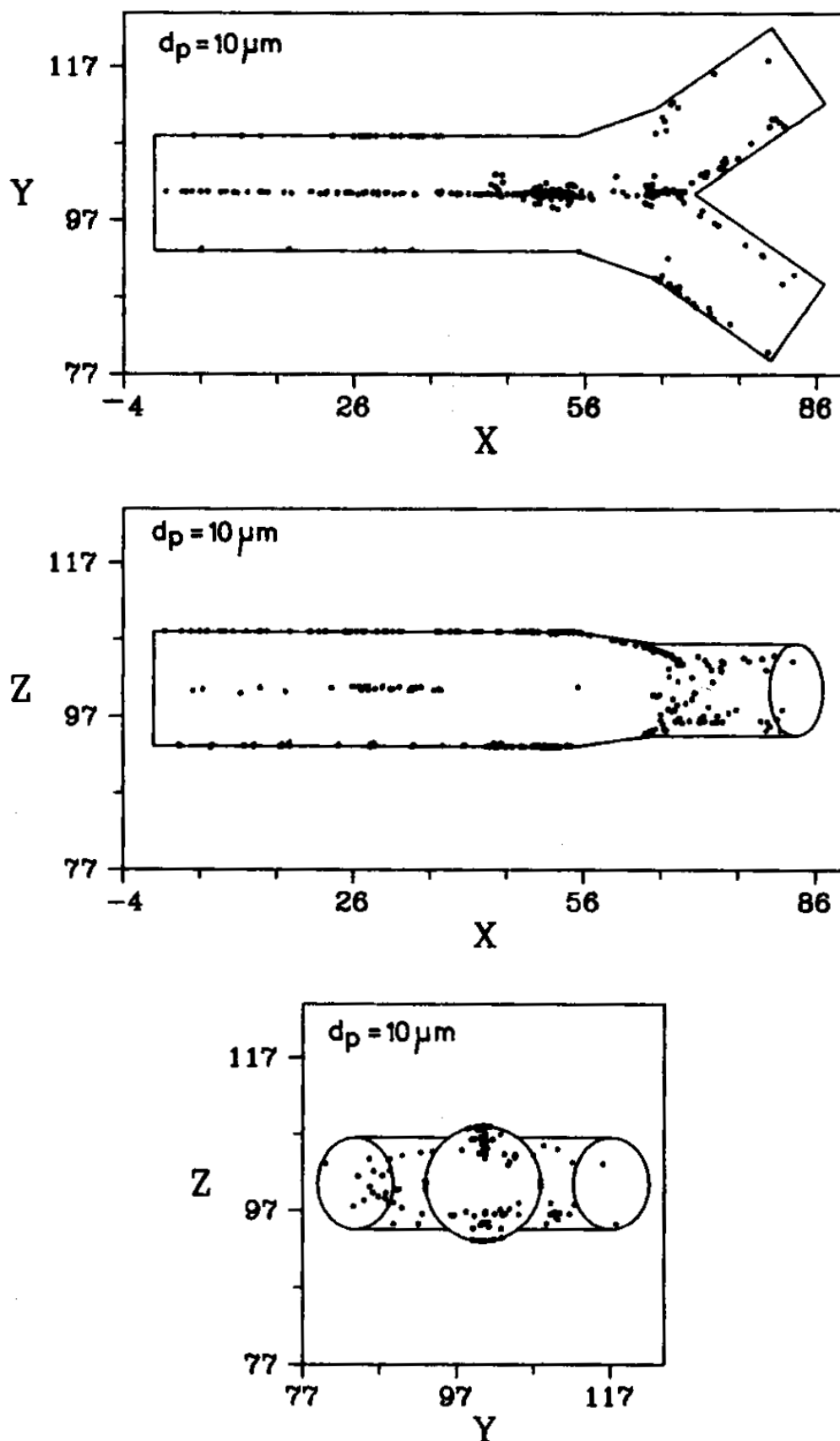
A következő 3 ábra kilégzésre számolt depozíciós eloszlásokat mutat a „Balásházy and Hofmann (1993) Particle deposition in airway bifurcations – II. Expiratory flow. Journal of Aerosol Science 24, 6, 773-786” cikkből. Maga a cikk részletesen tárgyalja a fontosabb kilégzési sebességprofilokat, bemutat részecsketrajektóriákat és depozícióeloszlásokat keskeny, illetve széles központi résszel rendelkező elágazásgeometriák esetében, parabolikus és egyenes bejárat sebességeloszlások mellett több részecskeméretre és áramlási sebességre.

Itt csak két depozícióeloszlást mutatok be széles központi résszel rendelkező elágazásgeometriánál, parabolikus bejárat sebességprofilnál, ezen, a bejáratokon véletlenszerűen, a parabolikus sebességprofilnak megfelelően sorsolt $0,01\ \mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű (59. ábra), illetve $10\ \mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű (60. ábra) részecskék esetére. Az anyágot meghosszabbítottuk egyrészt, hogy lássuk a kiülepedés alakulását hosszabb anyág esetére is, másrészt így az idealizált peremfeltételek hatása kevésbé érvényesül a realisztikus hosszúságnál.

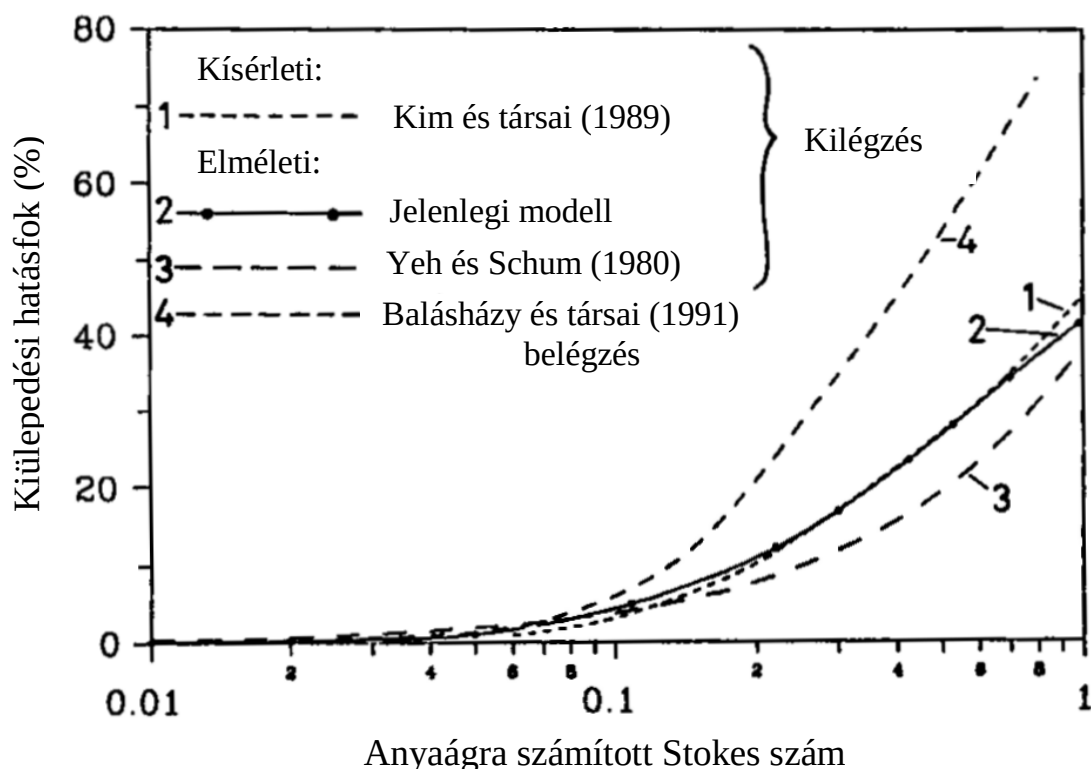
A 59. ábra szerint a vízszintesen fekvő anyág tetején és alján keletkezik egy-egy depozíciós forró terület, valamint az erre merőleges síkban, azaz az elágazás tengelyeinek síkja közelében. Szintén észlelhető valamikorra részecske-feldúsulás a központi rész tetején és alján (lásd még Hofmann és társai 1996b). Kilégzéskor a leányágakból az anyág felé áramló levegő először nem az elágazás falával ütközik, mint belégzéskor, hanem a két leányági levegő találkozik egymással. Azok összeütközvén fel- és lefelé áramlanak, ezzel erős másodlagos áramlást indítva be, majd az elágazás központi részének tetején és alján ütköznek a falnak, és ez okozza az itt tapasztalható forró területeket. A szekunder levegőáramokra később majd még visszatérünk. Mindenesetre azok idézik elő az anyág tetején és alján, valamint az elágazás fősíkjában az anyág teljes hossza mentén a fokozott kiülepedést. A kiülepedési hatások $0,01\ \mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű részecskéknél $24,8 \pm 1,5\ \%$ (59. ábra), illetve a $10\ \mu\text{m}$ átmérőjű nagy részecskékre $26,5 \pm 1,6\ \%$ (60. ábra). A depozíciós hatásokban tehát nincs számottevő eltérés. A kis részecskéknél a diffúzió, a nagyoknál az impakció okozza a kiülepedést. Összehasonlítva a két kiülepedési eloszlást, láthatjuk, hogy az ultrafinom részecskék depozíciós képe jóval diffúzabb. A $10\ \mu\text{m}$ -es részecskék depozíciós képe szinte csak egy vonal az anyág tetején és alján a hossz mentén, valamint a fősíkban a falaknál. A felső és az alsó az elágazás központi részénél intenzívebb,



59. ábra A $0,01 \mu\text{m}$ átmérőjű részecskék kilégzési kiülepedéseloszlása a „széles” geometria-modellben parabolikus bejáratú sebességprofil és 4 l/perc térfogatáram esetén



60. ábra A $10\ \mu\text{m}$ átmérőjű részecskék kilégzési kiülepedéseloszlása a „széles” geometria-modellben parabolikus bejáratú sebességprofil és $4\ \text{l/perc}$ térfogatáram esetén



61. ábra Kilégzési részecszekiülepedési modellszámítások eredményeinek összehasonlítása szakirodalmi elméleti és mérési eredményekkel. Az ábra a belégzésnek megfelelő kiülepedési görbét is feltünteti.

mint később, de nem fogy el a meghosszabbított anyaaág végéig sem. Érdekes még, hogy az elágazás fősíkjában keletkező depozíciós forró terület (amely gyakorlatilag egy „vonal”) később indul, mint az anyaaág tetején és alján lévő „vonal”. Ennek oka a szekunder levegőáramokban van (Hofmann és társai 2001). Azok először az elágazás tetejének és aljának ütköznek, majd onnan az anyaaág mentén haladva csak később érik el az elágazás fősíkját.

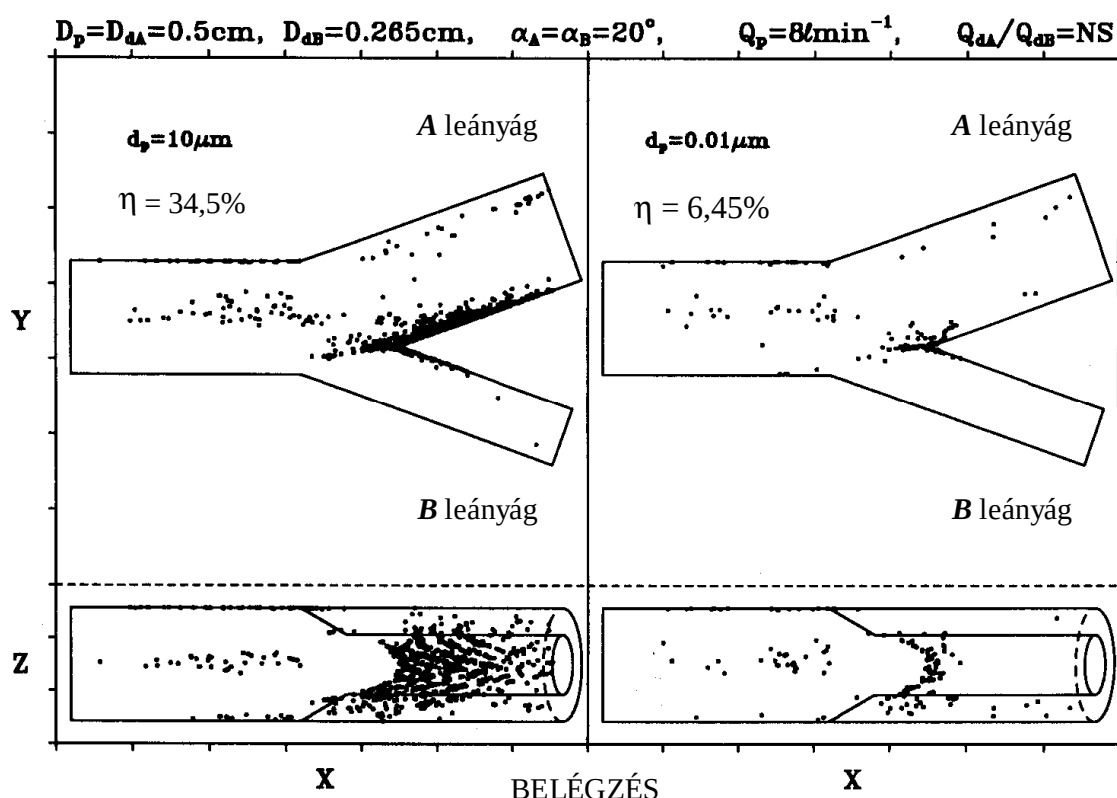
A 61. ábra a kilégzési kiülepedési határfokokat hasonlítja össze kísérleti és elméleti irodalmi adatokkal, valamint a saját belégzésre vonatkozó adatainkkal. Az ábra szerint numerikus eredményeink jó egyezést mutatnak az akkoriban még egyetlen kilégzési kísérleti görbével (Kim és társai 1989b). Az elméleti irodalmi adatok (Yeh és Schum 1980) egyszerű görbült csőmodellre vezetett számított értékek, melyek így azonosak a belégzési adataikkal, és látható, hogy még a kilégzési depozíciót is alulbecsülik. Mint várható volt, a belégzésre kapott numerikus adataink nagyobb depozíciós értékeket adnak, mint a kilégzési adatok, különösen a nagy Stokes-számok tartományában.

3.4. A légúti aszimmetria hatása a kiülepedésre

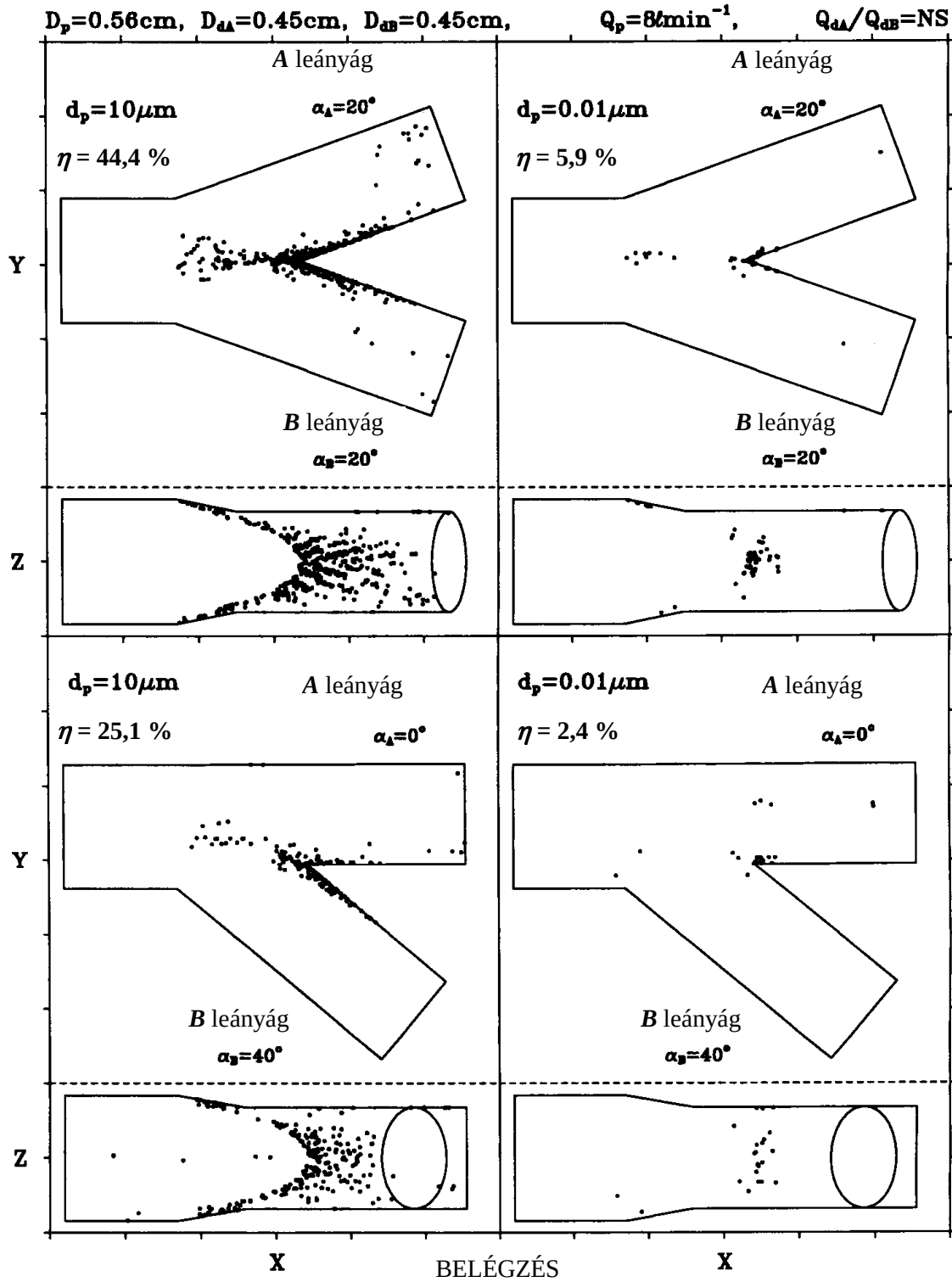
Lényeges kérdés a légúti aszimmetria hatása a depozícióra. Ezt a „Balásházy I. and Hofmann W. (1995) Deposition of aerosols in asymmetric airway bifurcations. Journal of Aerosol Science 26, 2, 273-292” cikkben elemeztük részletesen. Itt az inhalációs esetek közül is csak néhány alapesetet vizsgálunk. E cikket megelőzően igen vitatott kérdés volt az aszimmetria szerepe. Ezen publikáció volt az első, amely vállalkozott ennek tisztázására.

Másoknak nem volt olyan modellje, amellyel az aszimmetriát vizsgálni lehetett volna, hiszen ez volt az egyetlen CFD alapú modell. Gradon és Orlicki 1990 ugyan publikáltak egy végeselem-módszeren alapuló modellt, amely szubmikron részecskék depozícióeloszlását számolta egy szimmetrikus centrális légúti elágazásban, de az a modell nem került további alkalmazásra és fejlesztésre sem.

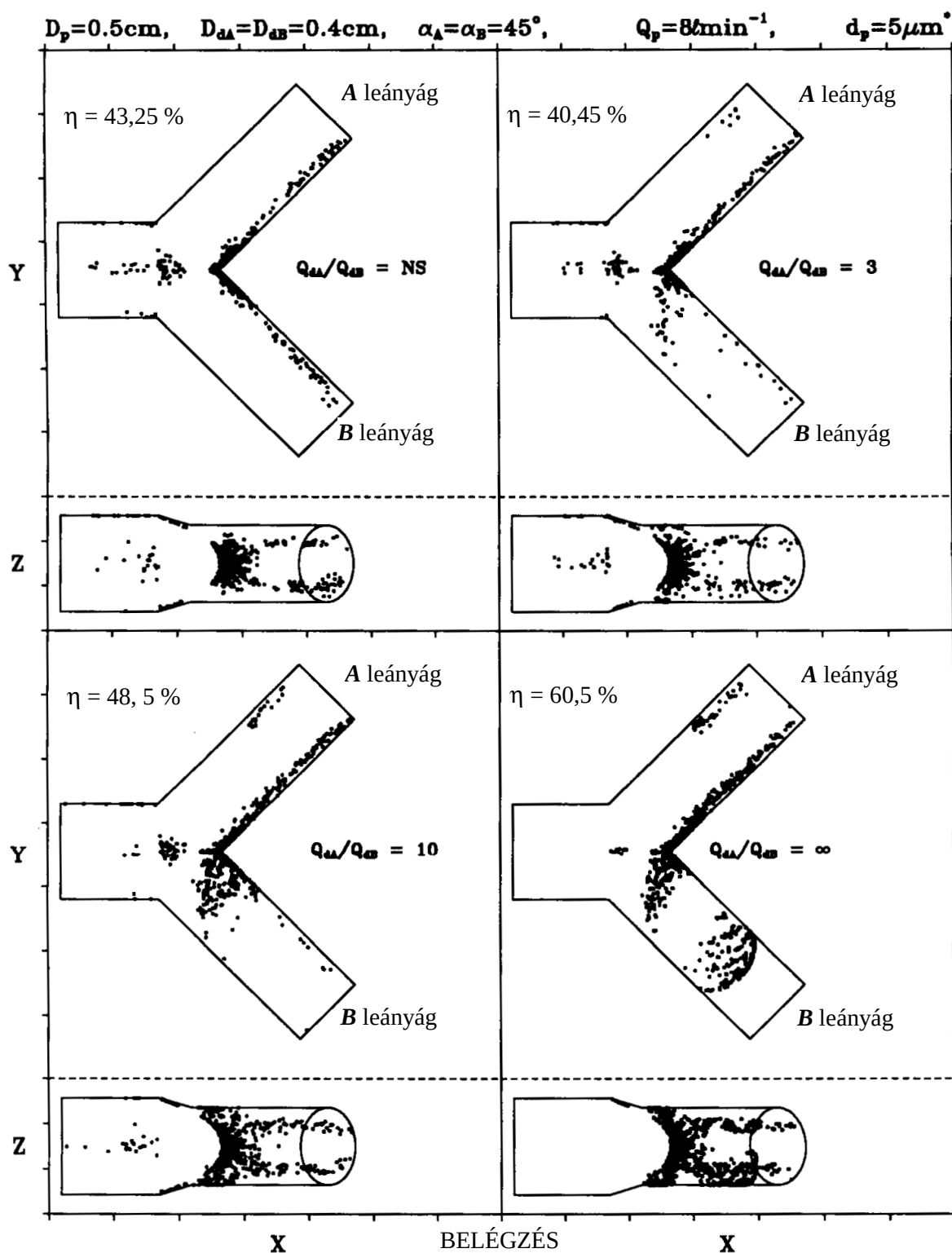
A leányágak átmérőjében mutatkozó aszimmetria hatását a 62. ábra elemzi, ahol egy keskeny központi résszel rendelkező, 4–5. légúti generációt képviselő elágazás egyik leányágának átmérője egyenlő az anyágéval, míg a másik leányág átmérője körülbelül fele annak. Az áramlás iránya belégzés, a bejárat sebességprofil parabolikus, valamint 2000 részecskét sorsoltunk ki a bejárat sebességprofilnak megfelelően. Mindkét leányág elágazási szöge 20° , az anyág és a leányág-A átmérője 0,5 cm, míg a másik leányágé 0,265 cm. A két leányág között a levegőáramok arányát a Navier–Stokes- és a kontinuitási egyenlet adja meg az alkalmazott peremfeltételek mellett, melyeket a Balásházy és Hofmann 1995b cikk részletez. A Reynolds-számok a 3 ágban a következők: az anyágban 1137, az A leányágban 887, a B leányágban 470. ($Re = R v / \nu$, ahol R a cső sugara, v az áramlás átlagsebessége és ν a levegő kinematikus viszkozitása) Az anyági levegőáram 8 l/perc. A 62. ábra a $10\mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű (bal panel) és a $0,01\mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű (jobb panel) részecskék kiülepedési eloszlását mutatja.



62. ábra A leányágak átmérőjében mutatkozó aszimmetria hatása a belégzési kiülepedési hatásfokra $0,01$ és $10\mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű részecskék esetén. Az anyágra vonatkoztatott térfogatáram 8 l/perc , a leányágak közötti térfogatáram-eloszlást a Navier–Stokes-egyenletek adják meg. D_p az anyág, D_{dA} és D_{dB} pedig a leányágak átmérői, α_a és α_b az A, illetve B leányágak elágazási szögei, Q_p az anyági, Q_{dA} és Q_{dB} a leányágakra vonatkozó térfogatáramok, d_p a részecske mérete, η pedig a kiülepedési hatásfok.



63. ábra Az elágazási szögben mutatkozó aszimmetria (szimmetrikus és monopodális elágazás) hatása a belégzési kiülepedési hatásfokra 0,01 és 10 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék esetén. Az anyaágra vonatkoztatott térfogatáram 8 l/perc. D_p az anyaág, D_{dA} és D_{dB} pedig a leányágak átmérőit, α_a és α_b az A, illetve B leányágak elágazási szögeit, Q_p az anyaági, Q_{dA} és Q_{dB} a leányágakra vonatkozó térfogatáramokat, d_p a részecskeméretet, η a kiülepedési hatásfokot jelöli.



64. ábra A leányágak közötti térfogatáram-eloszlásban mutatkozó aszimmetria hatása a belégzési kiülepedési hatásokra $5 \mu\text{m}$ átmérőjű és $0,891 \text{ g/cm}^3$ sűrűségű részecskék esetén. Az anyágra vonatkoztatott térfogatáram 8 l/perc . D_p az anyág, D_{dA} és D_{dB} pedig a leányágak átmérőit, α_a és α_b az A, illetve B leányágak elágazási szögeit, Q_p az anyági, Q_{dA} és Q_{dB} a leányágakra vonatkozó térfogatáramokat, d_p a részecskeméretet, η pedig a kiülepedési hatásfokot jelöli.

A kiülepedési hatások (η) 34,5 % a nagy és 6,45 % az ultrafinom részecskék esetében. A 10 μm -es részecskék esetében a nagyobbik leányág belső oldalán lényegesen több részecske ülepedik ki, mint a kisebbik ágban. A kiülepedett részecskék aránya a két leányágban 6,6 a 10 μm -es, és 3,2 a 0,01 μm -es részecskékre. Az ultrafinom részecskék esetében a depozíciós forró terület sokkal kisebb méretű, mint a nagy részecskékénél. A leányágakban az átlagsebesség hasonló egymáshoz.

A 63. ábra az elágazási szögben mutatkozó aszimmetria szerepét elemzi. A felső paneleknél mindkét leányág elágazási szöge 20° , míg az alsó paneleken 0° és 40° , azaz egy szimmetrikus és egy monopodiális elágazás összehasonlításáról van szó. A 10 μm -es részecskék esetében (bal oldali panelek) a depozíciós hatások lényegesen kisebb a monopodiális elágazásban (a 0,57-ed része) a szimmetrikus elágazáshoz képest. A 0,01 μm -es részecskékénél a kiülepedési hatások egyrészt jóval kisebb, másrészt a monopodiális elágazásban a szimmetrikus elágazásban deponálódott részecskék számának itt csak a 0,41-ed része ülepedik ki.

A 64. ábrán a leányági levegőáramokban mutatkozó aszimmetria hatását elemezzük a kiülepedés mértékére és eloszlására, 2000, a parabolikus bejáratú levegősebesség-profilnak megfelelően sorsolt 5 μm aerodinamikai átmérőjű részecske esetében. A bal felső panelen a két leányágban azonos a levegőáram (a Navier–Stokes-egyenlet és a Poisson-egyenlet határozza meg, ahol a peremfeltételek azonosak a két leányágban). Itt a kiülepedés szimmetrikus, azaz közel azonos a két ágban ($\eta = 43\%$). Ha a levegőáramok arányát megháromszorozzuk a két ágban ($Q_{dA}/Q_{dB}=3$, jobb felső panel), akkor a B ágban a depozíciós forró terület diffúzabb lesz, és a teljes depozíció kismértékben csökken (40% lesz). Ha tovább növeljük a levegőáramok arányát, akkor a depozíciós hatások elkezdenek nőni, és a B ági depozíciós forró terület még rövidebb és még kiterjedtebb lesz. A bal alsó panelen $Q_{dA}/Q_{dB}=10$, ahol a depozíciós hatások már 49%. Végül, ha a levegőáramok arányát a végtelenségig növeljük, azaz lezárjuk a B ág végét, akkor a kiülepedési hatások felmegy 61%-ra, és a B ágban egy újabb, második diffúz forró terület jön létre a lezárt ág vége előtt (jobb alsó panel).

A 65. ábra négy részecskeméretre (10 μm , 1 μm , 0,1 μm és 0,01 μm) vizsgálja a kiülepedési eloszlásokat és hatásfokokat abban az esetben, amikor a B leányág vége elzáródott. Ezen ábra a harmadik irányból is mutatja a kiülepedéseloszlásokat (Y-Z vetület). Az elágazási szögek 45° -osak, az anyaág átmérője 0,5 cm, a leányágaké 0,4 cm. A bejáraton sorsolt részecskeszám 1000, amelynek eloszlása követi a parabolikus bejáratú sebességprofil. A kiülepedési hatások a 10, 1, 0,1 és 0,01 μm -es részecskeméretekre, rendre: 95, 19, 19 és 51%. A nagyméretű részecskék kiülepedéseloszlása a karina régió környékén meglehetősen komplex. Az 1 és a 0,1 μm átmérőjű részecskékénél erősen a karina csúcsára lokalizálódott a forró terület, ezenkívül a lezáródott leányágnak valamivel túl a közepén kialakult egy második forró terület. Az ultrafinom méretű részecskék esetében a forró területek eloszlása jóval diffúzabb és szétterjedtebb.

3.5. A gravitáció hatása a bronchiális depozícióra

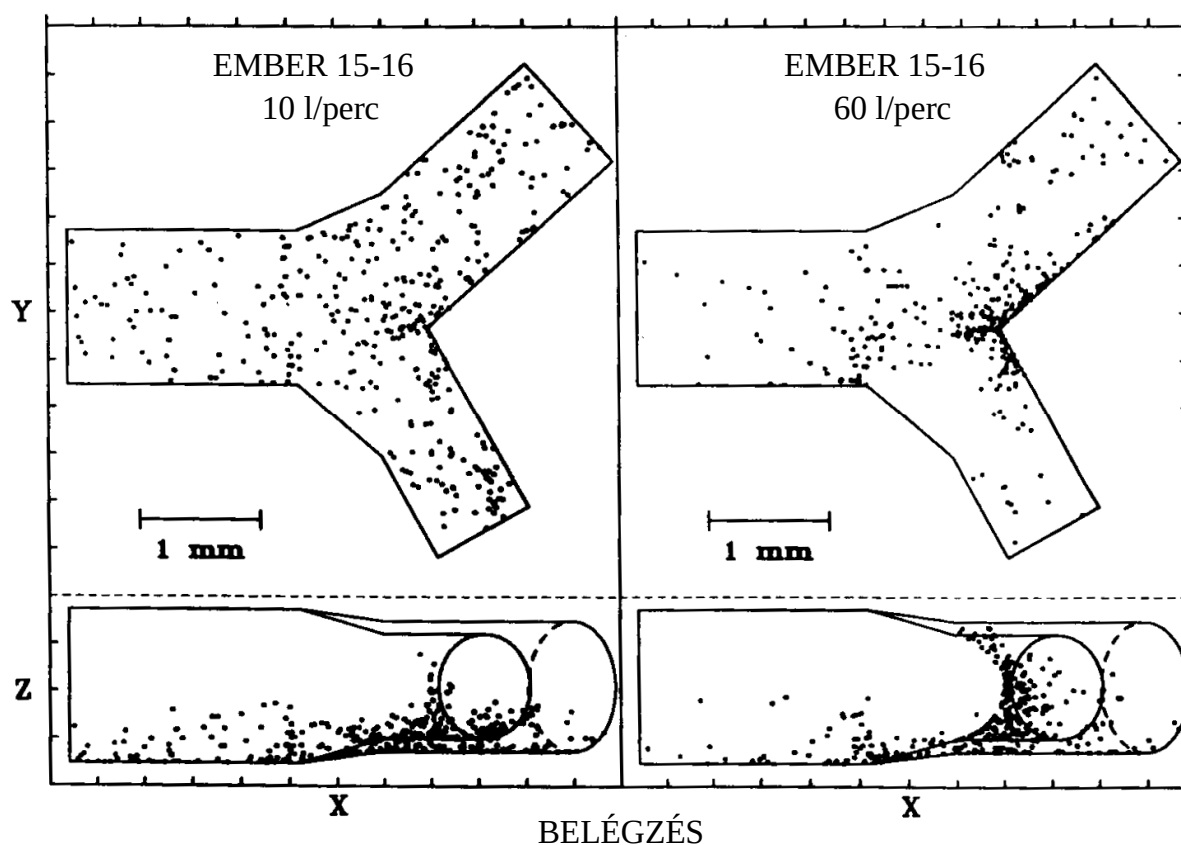
Mivel az inhalált aeroszolok biológiai hatása főként a lokális hatásoktól függhet, és a légúti depozícióban a gravitációnak fontos szerepe van, egy cikkben foglalkoztunk a gravitációnak a lokális bronchialis kiülepedéseloszlásokban betöltött szerepével is. Tudomásunk szerint erre a célra csak mi álltunk rendelkezésre megfelelő modellel (CFD alapú, a részecsketrajektóriákat szimuláló modellel), ezért e hatást is elsőként vizsgáltuk a „Balásházy I. and Hofmann W. (1995) The effect of gravity on particle deposition patterns in bronchial airway bifurcations. Journal of Aerosol Science 26, 7, 1181-1168” munkában.

Mivel a gravitációnak ott lehet jelentős szerepe, ahol az áramlás sebessége kicsi, és a csőátmérő sem nagy, ezért a mély bronchiális régióra végeztünk számításokat 10 μm aerodinamikai átmérőjű részecskékre, lassú és gyors légzési módok mellett. A 10 μm -es részecskék csak kis valószínűséggel érik el a 15–16. légúti generációkat, de lassú légzés mellett reális valószínűséggel érhetik el. Ezen kívül e számításokkal csak azt kívánjuk bemutatni, hogy a kiüledés eloszlását hogyan befolyásolja a légúti elágazás orientációja a gravitációhoz képest mikron feletti részecskék esetében.

A légutak hosszát, átmérőjét, elágazási szögeit és a bejáratí átlagos levegősebességet az első fejezetben bemutatott sztochasztikus tüdőmodellel határoztuk meg.

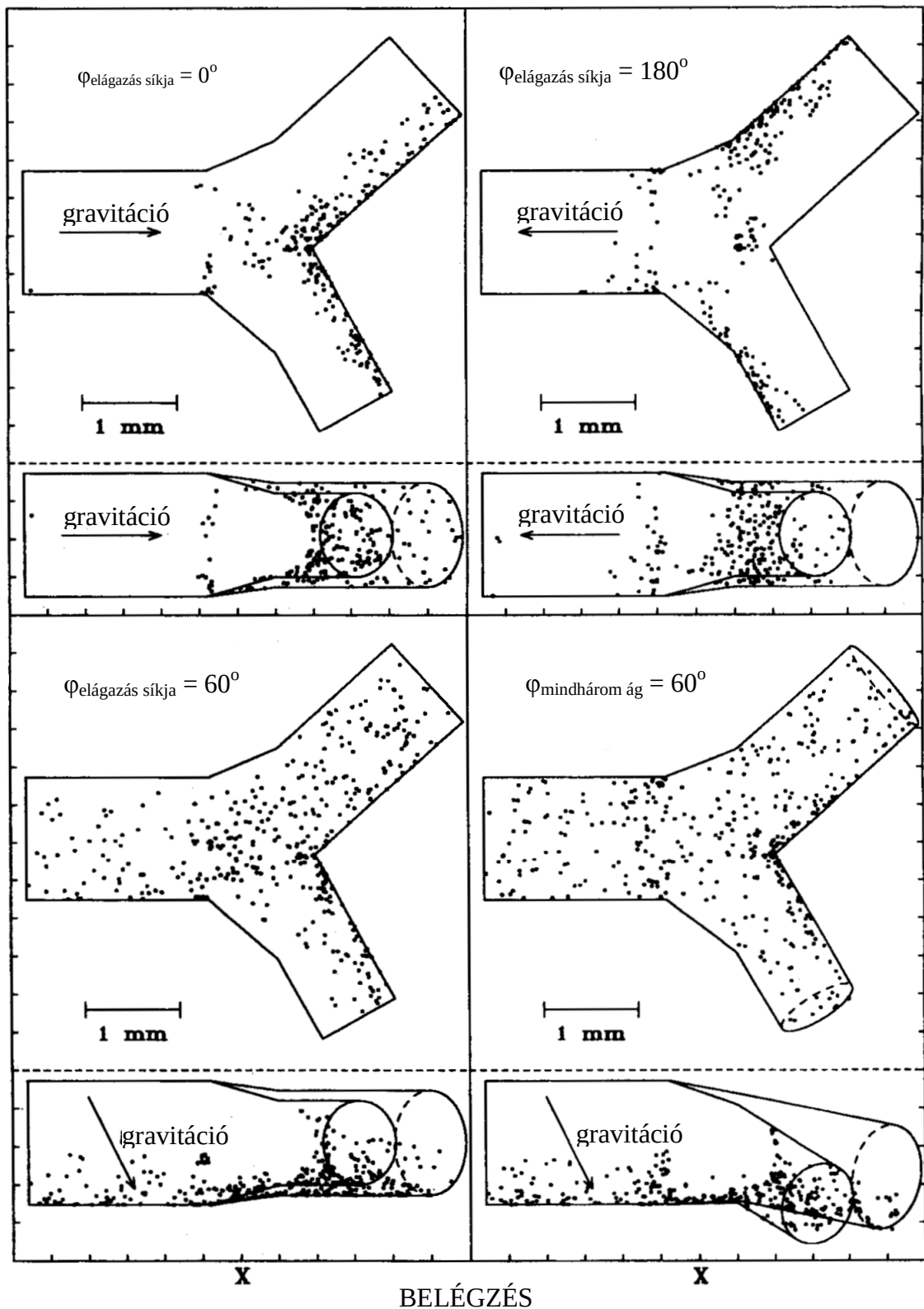
A 66. ábra 10 l/perc (bal panel) és 60 l/perc (jobb panel) légcsövi légzési perctérfogatok mellett mutatja 10 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék kiüledéseloszlását egy tipikus 15–16. légúti generációnak megfelelő, tengelyeivel vízszintes síkban fekvő, „széles” központi résszel rendelkező geometrián. A bejáratí sebességprofil parabolikus. A bejáraton a sebességprofilnak megfelelően véletlenszerűen sorsoltuk az 1000–1000 aeroszol részecskét.

A 67. ábra szerint a lassú légzésnél (bal panel) a kiüledéseloszlás szinte homogén, és az X-Z vetületi kép alapján az elágazás alján történik. Gyors légzésnél az impakció szerepe megnő, és az elágazás csúcsa környékén megjelenik a nagyobb depozíciósűrűségű terület. Az X-Z vetületen is látszik, hogy ez esetben már nemcsak az elágazás alján lesz számottevő kiüledés. Lassú légzésnél a depozíciós határfok 40%, és a gravitációs per impakciós depozíciós határfokok aránya 8,2.



66. ábra Tíz mikrométer aerodinamikai átmérőjű részecskék mély légúti (15–16. generációk) belégzési kiüledéseloszlása kis (10 l/perc, bal panel) és nagy (60 l/perc, jobb panel) légcsövi perctérfogatok esetén. A gravitáció vektora „– z” irányba mutat.

EMBER 15-16, 10 l/perc, 10 μm



67. ábra A 10 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék mély légúti (15–16. generációk) belégzési kiülepedéseloszlásának a gravitációs iránytól való függése
10 l/perc légcsövi perctérfogat esetén

A 67. ábra a lassú légzési mód esetére (10 l/perc légcsövi perctérfogat) mutat kiülepedéseloszlásokat különböző gravitációs szögek, az előző ábrához hasonlóan parabolikus inhalációs belépési sebességprofil és 1000 véletlenszerűen sorsolt 10 µm-es aerodinamikai átmérőjű részecske esetében. A jobb alsó panelt kivéve az elágazás 3 tengelye egy síkban fekszik. A bal felső panelen a gravitáció iránya az anyaág tengelye mentén az anyaág bejáratától az anyaág vége felé mutat. Jelentős kiülepedés a két leányág belső oldalán tapasztalható, ami — a gravitáció irányát figyelembe véve — most a leányágak alsó oldala. A depozíciós hatások itt 27%, és a gravitációs és impakciós depozíciós hatások aránya 3,2. A jobb felső panelen a gravitáció vektora az anyaágból kifelé mutat, így érthető, hogy itt a leányágak külső oldalán tapasztalható jelentős depozíció, ami — a gravitáció irányát figyelembe véve — most is a leányágak alsó oldala. A depozíciós hatások itt 26%, és a gravitációs per impakciós depozíciós hatások aránya 3,2. A bal alsó panelen az elágazás főszáka is és az anyaág is 60°-ot zár be a gravitáció irányával. Itt is gravitációorientált a rendszer, az X-Y vetületen homogén kiülepedéseloszlás jelenik meg, az X-Z vetületen látszik, hogy a depozíció az elágazás alsó felén történik. A depozíciós hatások itt 39%, és a gravitációs és impakciós depozíciós hatások aránya 7,5. A jobb alsó panelen, ahol az elágazás mind a három tengelye, az ág kezdetétől a vége felé nézve, 60°-ot zár be a gravitáció vektorával (az elágazásnak nincs főszáka), az előzőhöz hasonló a depozícióeloszlás. A depozíciós hatások itt 37%, és a gravitációs és impakciós depozíciós hatások aránya 7,1.

Az eredmények bizonyítják, hogy *in vivo* körülmények között a légúti elágazás gravitációhoz viszonyított orientációja szignifikánsan befolyásolhatja a kiülepedés mértékét és különösen az elágazáson belüli helyét (eloszlását). Ezen kívül láthattuk, hogy lassú légzési mód mellett is, és a mély tüdőrégiókban is lehet erősen inhomogén a depozíció eloszlása.

3.6. A tüdőrák kialakulásának helye emberben és patkányban

A radon okozta tüdőrák embernél az esetek zömében a centrális légutak elágazásainak csúcsában alakul ki. Ezzel ellentétben, a tapasztalat szerint a patkánynál a centrális légutaknak nincs kitüntetett szerepük a tumorok előfordulási helyét tekintve. Ezen eltérés okainak felkutatására számos vizsgálatot végeztek, azonban a centrális és perifériás depozíciós hatások minél pontosabb meghatározása sem adott magyarázatot a jelenségre. A sztochasztikus tüdőmodellt patkánytüdőre is elkészítették, de ez sem volt elegendő megtalálni az okot. Végül numerikus áramlástanai módszerrel modelleztük a lokális depozícióeloszlásokat mind embernél, mind patkánynál úgy a centrális, mint a perifériás légutakra, és a magyarázat máris adódott. Több publikáció is készült e témában: Balásházy és Koblinger 1994b, Balásházy, Hofmann, Heistracher 1995c, Hofmann, Balásházy, Heistracher, Koblinger 1996a, Balásházy és Hofmann 1999a.

A sztochasztikus tüdőmodellel számoltuk a 4. és a 15. légúti generációig az aeroszolok áthatolási valószínűségét mind orr-, mind szájlégzés mellett emberre és patkányra (10. táblázat). Amint az a 10. táblázatból látszik, embernél a 10 µm-es részecskék ülő pozíciónak megfelelő légzésnél 4,5%-os, nehéz fizikai munkánál pedig 0,3%-os valószínűséggel juthatnak le a 15. generációig szájlégzés esetén. Ülő pozíciónak megfelelő orrlégzésnél ez a valószínűség 0,5%. Nehéz fizikai munkának megfelelő orrlégzésnél gyakorlatilag nem jut le 10 µm-es részecske a 15. generációig.

Embernél két, patkánynál egy légzési módra határoztuk meg a centrális és a perifériás kiülepedéseloszlásokat 10 µm és 0,01 µm aerodinamikai átmérőjű részecskék esetében. A 68. ábra emberre vonatkozóan 10 µm-es részecskékre adja meg a centrális (felső panelek) és a perifériás (alsó panelek) depozícióeloszlásokat, 10 l/perc (bal panelek) és 60 l/perc (jobb panelek) inhalációs levegőáramoknál. A bejáraton 1000–1000 részecskét sorsoltunk a parabolikus bejárat sebességprofilnak megfelelő eloszlásban. A 68. ábra szerint a humán

centrális légúti elágazások csúcsában jelentős depozíciós forró területek jelennek meg mind 10 l/perc, mind pedig 60 l/perc levegőáramoknál. A mély tüdőrégióknál ez az erőteljes feldúsulás nem jelenik meg a 10 l/perc, hanem csak a 60 l/perc perctérfogat esetében, de ott is jóval kisebb a depozíciósűrűség, mint a centrális légutakban.

A 69. ábra szintén emberre vonatkozóan, és szintén 10 l/perc (bal oldali panelek), valamint 60 l/perc (jobb oldali panelek) perctérfogatokra adja meg a kiüledés eloszlását a centrális és a perifériás légutak eseteire, de nem 10 μm -es, hanem 0,01 μm -es aerodinamikai részecskeátmérőre. Az ábra tanúsága szerint ultrafinom részecskénél is fellép embernél mind a centrális, mind a perifériás légúti elágazás csúcsánál mindkét perctérfogathoz a fokozott depozíciósűrűség, a forró terület. Ráadásul a centrális légutaknál ezen forró terület sokkal lokalizáltabb.

A 4–5. és a 15–16. légúti generációkban a CFD kódunkkal számított depozíciós valószínűségeket emberre a 11. táblázat, patkányra a 12. táblázat foglalja össze a fenti légzési módokra vonatkozóan.

10. táblázat A 10 μm és 0,01 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék lejutási valószínűsége a 4.-től a 15. légúti generációig orr- és szájlégzés esetén 10 és 60 l/perc légzési perctérfogathoz

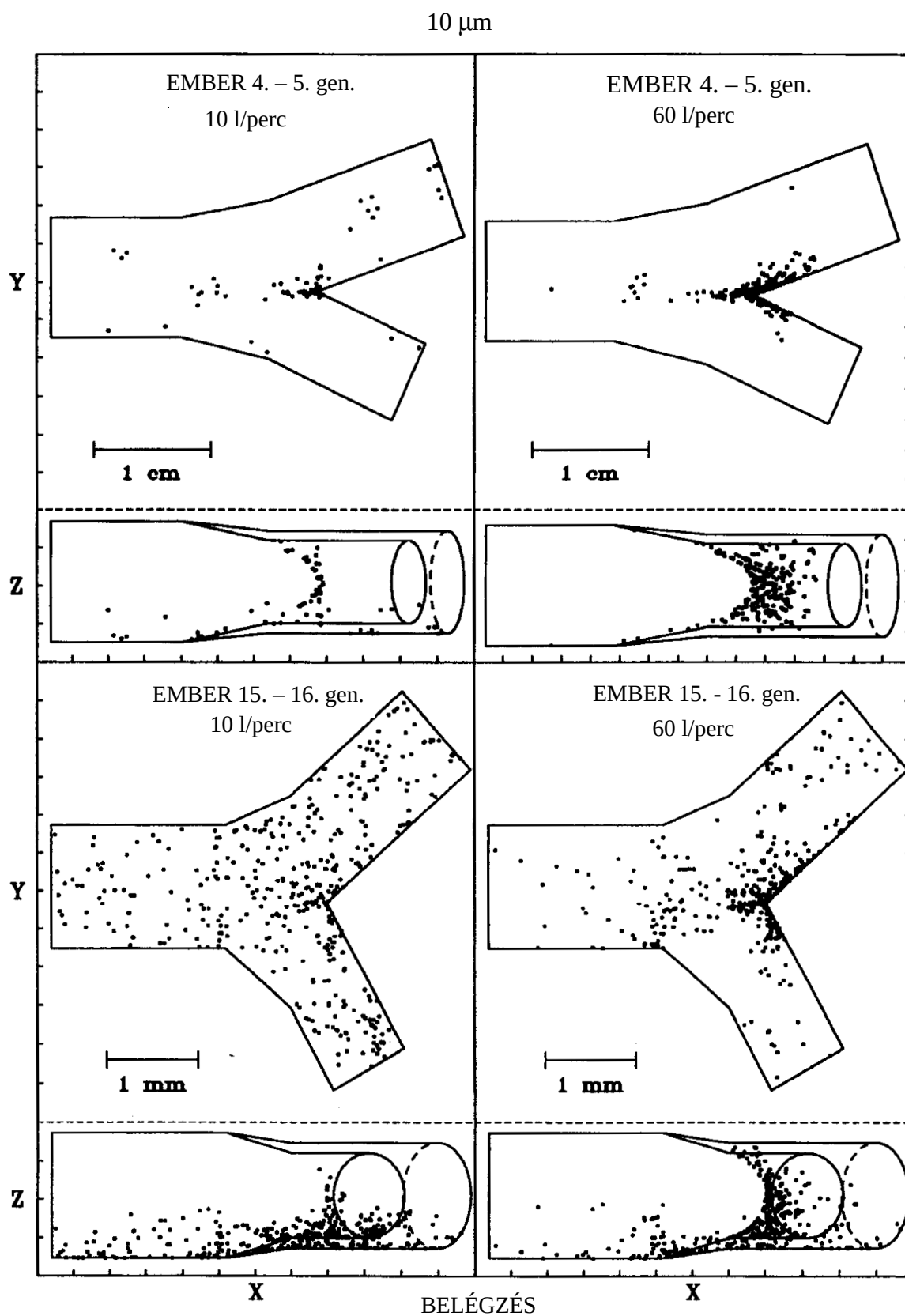
Faj (-)	Generációs szám (-)	Perctérfogat (l/perc)	Légzési út (-)	Lejutási valószínűség (%)	
				10 μm	0,01 μm
Ember	4	10	száj	26	79
Ember	4	10	orr	2,2	64
Ember	4	60	száj	1,6	92
Ember	4	60	orr	-	78
Ember	15	10	száj	4,5	20
Ember	15	10	orr	0,5	12
Ember	15	60	száj	0,3	35
Ember	15	60	orr	-	30
Patkány	4	0,234	orr	-	33
Patkány	15	0,234	orr	-	1,7

11. táblázat Inhalációs depozíciós hatásfokok embernél a centrális és a perifériás légúti elágazásokban 10 és 60 l/perc légzési perctérfogathoz

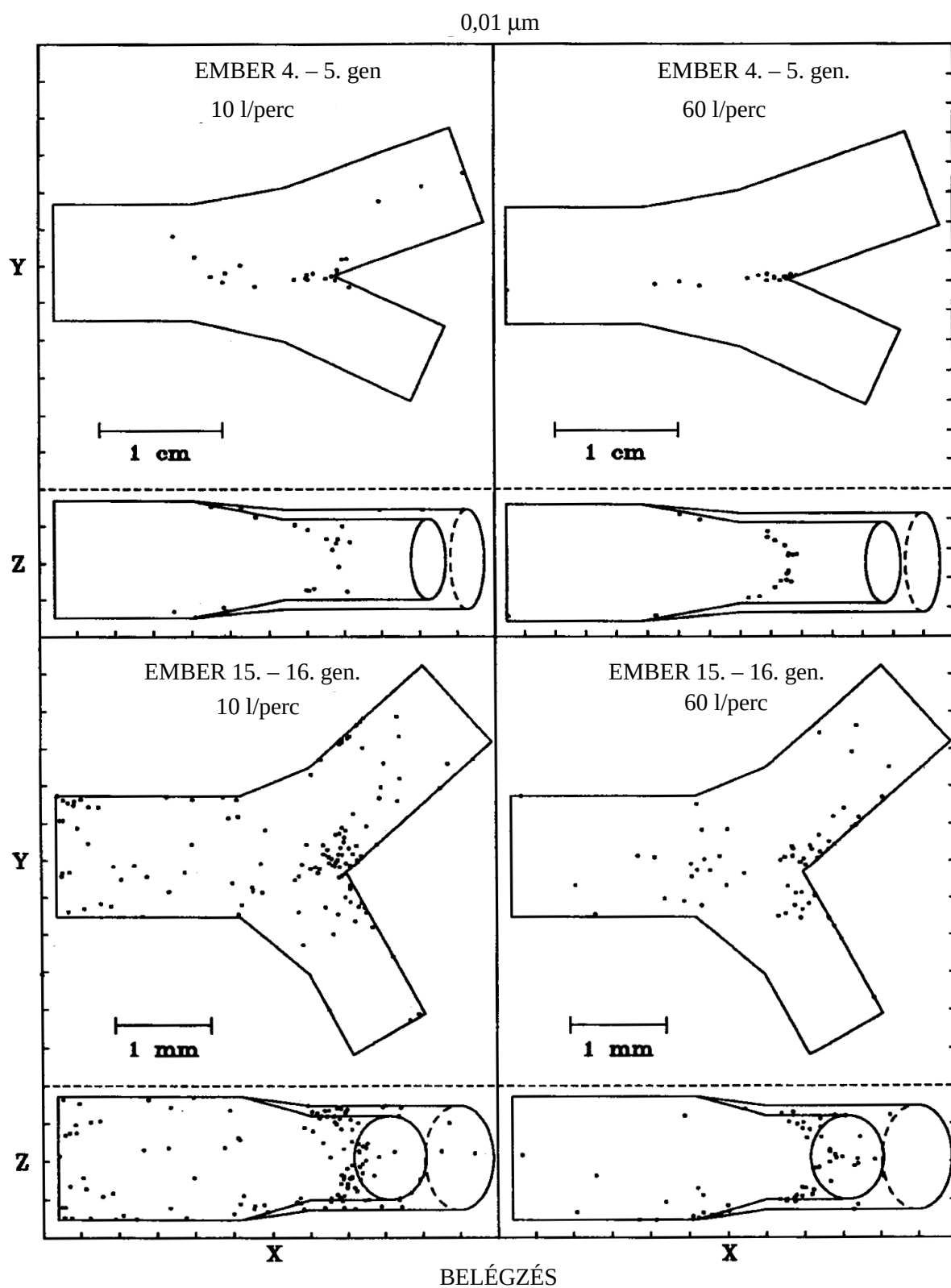
ember	Inhalációs depozíciós hatásfok (%)			
	10 l/perc		60 l/perc	
	10 μm	0,01 μm	10 μm	0,01 μm
4–5. generáció	8,5	2,3	28	2,2
15–16. generáció	40	13	40	6,1

12. táblázat Inhalációs depozíciós hatásfokok patkánynál a centrális és a perifériás légúti elágazásokban

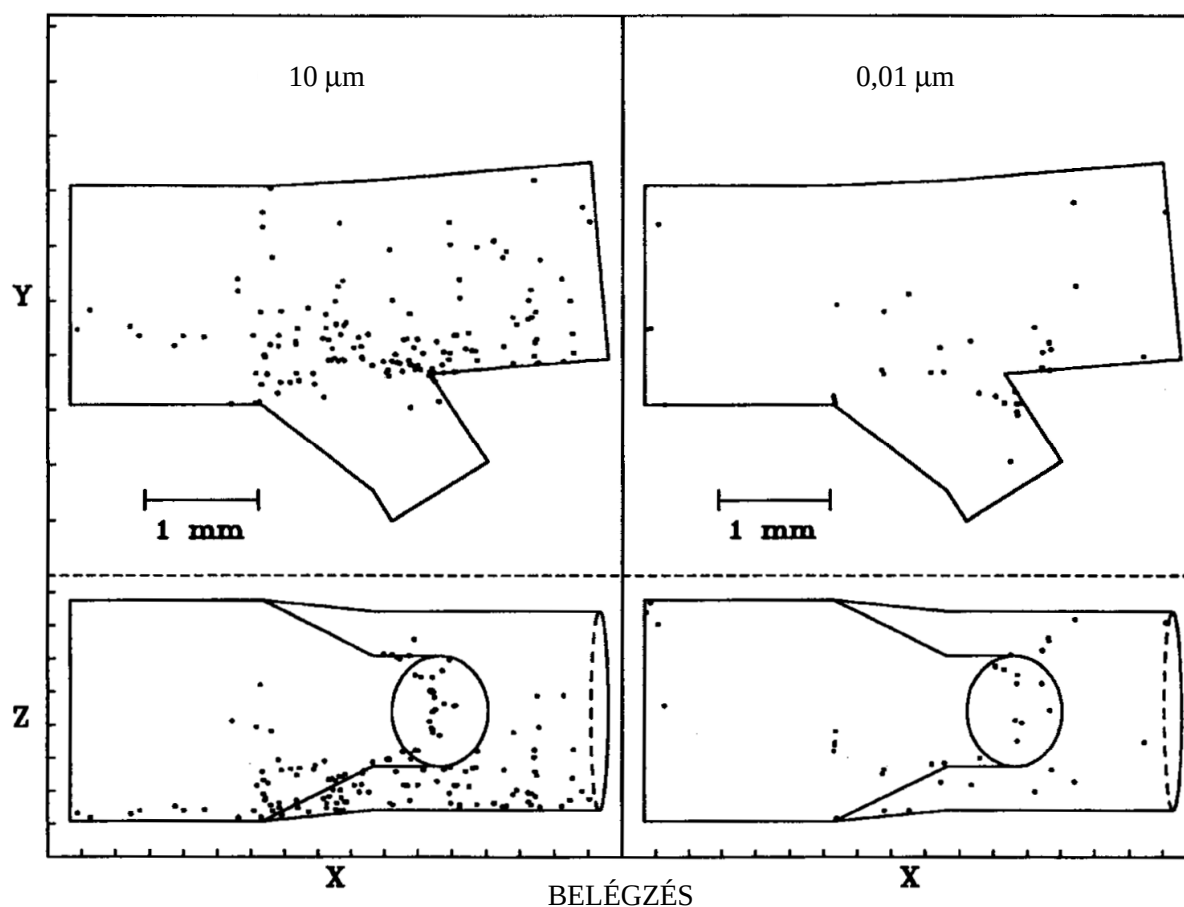
patkány	Inhalációs depozíciós hatásfok (%)	
	0,234 l/perc	
	10 μm	0,01 μm
4–5. generáció	15	3,7
15–16. generáció	23	12



68. ábra 10 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék belégzési kiülepedéseloszlása az emberi légutak 4–5. és 15–16. generációjának megfelelő elágazásokban, kis (10 l/perc) és nagy (60 l/perc) tracheális térfogatáramok esetén. Az elágazások fősíkjá vízszintes.



69. ábra $0,01 \mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű részecskék belégzési kiülepedéseloszlása az emberi légutak 4–5. és 15–16. generációjának megfelelő elágazásokban, kis (10 l/perc) és nagy (60 l/perc) tracheális térfogatáramok esetén. Az elágazások fősíkjá vízszintes.

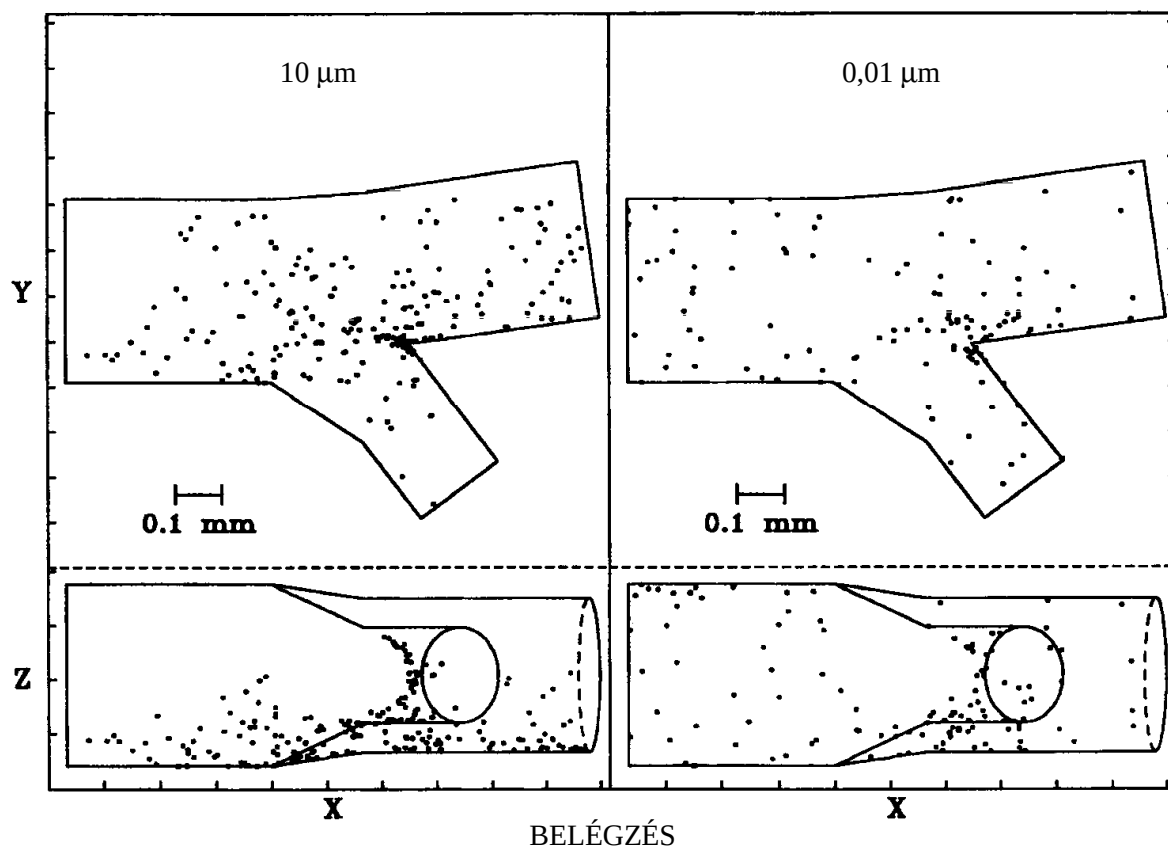


70. ábra 10 μm és 0,01 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék belégzési kiülepedéseloszlása a patkánytüdő felső bronchiális részében. A légúti elágazás főszíkjá vízszintes.

A 70. ábra patkány esetén ábrázolja a centrális légúti (4–5. generáció) kiülepedéseloszlásokat 10 μm (bal panel) és 0,01 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék esetében. A 10 μm -es részecskéknél főként a gravitáció okozza a kiülepedést, és emiatt nem alakul ki az elágazás csúcsában depozíciós forró terület. A gravitációs kiülepedésre utal a bal alsó panel, azaz a depozícióeloszlás X-Z vetületi képe (a gravitáció iránya „-z”).

A 71. ábra patkány esetére mutatja a perifériális depozícióeloszlásokat 10 μm -es (bal panel) és 0,01 μm -es (jobb panel) részecskékre. A 12. táblázat tanúsága szerint reális valószínűséggel nem jut le a 10 μm -es részecske a patkány 15. légúti generációjáig, és a 0,01 μm -es részecske is csak 1,7%-os valószínűséggel. 1 μm -es részecskékre is végeztünk számításokat, és azok már 4,3%-os valószínűséggel érik el ezen mély tüdőrégiókat a patkánynál.

A depozícióeloszlásokat összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy ember esetében depozíciós forró területek keletkeznek a centrális légúti elágazások csúcsánál mind nagy, mind kis részecskéknél, gyors és lassú légzési módoknál egyaránt. Patkánynál viszont ezen centrális légúti forró területek nem lépnek fel. Ez magyarázza azt a kísérleti tapasztalatot, hogy embernél a radoninhalációtól származó tüdőrákok zöme a centrális légutakban alakul ki (NRC 1988), míg patkánynál a tumor kialakulásának valószínűsége közel egyenletes eloszlást mutat a légúti generációk mentén (Cross 1988).



71. ábra 10 μm és 0,01 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék belégzési kiülepedéseloszlása a patkánytüdő mélyebb régiójában (15–16. generáció). A légúti elágazás főszíkjának vízszintes.

3.7. Kereskedelmi numerikus áramlástani (CFD, Computational Fluid Dynamics) kódok alkalmazása az aeroszolok légúti transzportjának és kiülepedésének tanulmányozására

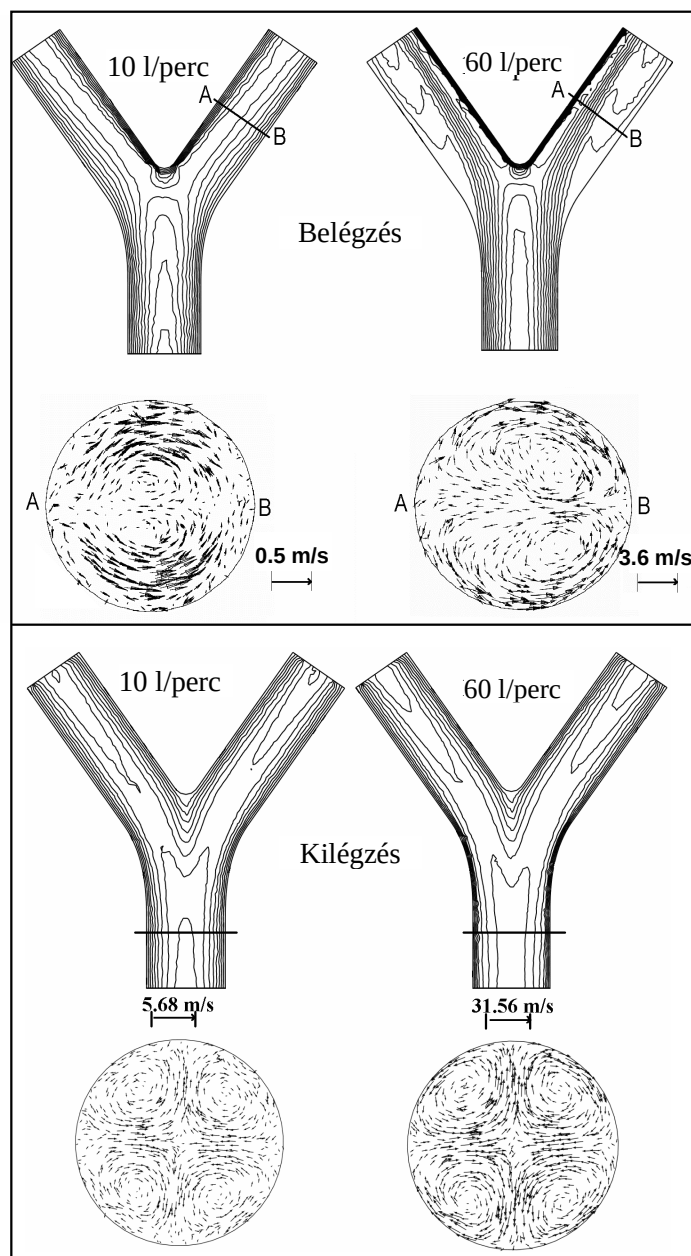
A kereskedelmi CFD kódok megjelenésével már 1994-től részt vettem a FIRE kód alkalmazásában a Salzburgi Egyetemen. E CFD kód aeroszol részecskék trajektóriáit vagy depozícióját abban az időben még nem tudta kiszámolni, de a levegő áramlását igen. E programhoz adaptáltam a saját részecsketrajektória-kódomat, és összehasonlítottam a két kóddal kapott centrális légúti depozícióeloszlást. Az eredmények hasonlóak voltak. Ezen elemzéseket, pl. a „Balásházy, Heistracher, Hofmann (1996) Air Flow and particle deposition patterns in bronchial airway bifurcations: The effect of different CFD models and bifurcation geometries, Journal of Aerosol Medicine 9, 3, 287-301” közleményben foglaltuk össze.

Az ezredfordulón megismertük a FLUENT kereskedelmi CFD kódot, amely már részecsketrajektóriák követésére is alkalmas volt. Számos összehasonlító elemzés után áttértünk a FLUENT kód alkalmazására.

Először a saját, majd a kereskedelmi CFD programcsomagokkal számos szimulációt végeztünk a lokális légúti aeroszolkiülepedés vizsgálatára a felső, a centrális és a perifériás

légutakra, valamint az alveolusokra vonatkozóan. Ezekből számos publikáció született. Egy-két eredményt megemlítek az alábbiakban.

A 4–5. légúti generációt reprezentáló légúti elágazásban belégzési és kilégzési levegőáramokat mutat a 72. ábra. Az elágazás geometriája itt már realiztikusabb, ugyanis időközben matematikailag kidolgoztunk egy „Morfológiailag Realisztikus Bifurkáció” (MRB) geometriát, és ebben számoltuk a levegő áramlását, valamint aeroszol részecskék trajektóriáit, amit egy publikációban össze is foglaltunk: Hegedűs, Balásházy and Farkas (2004) Detailed mathematical description of the geometry of airway bifurcations. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 141, 1, 99-114. A kerekített és sima központi rész miatt az MRB geometria realiztikusabb az előzőeknél.

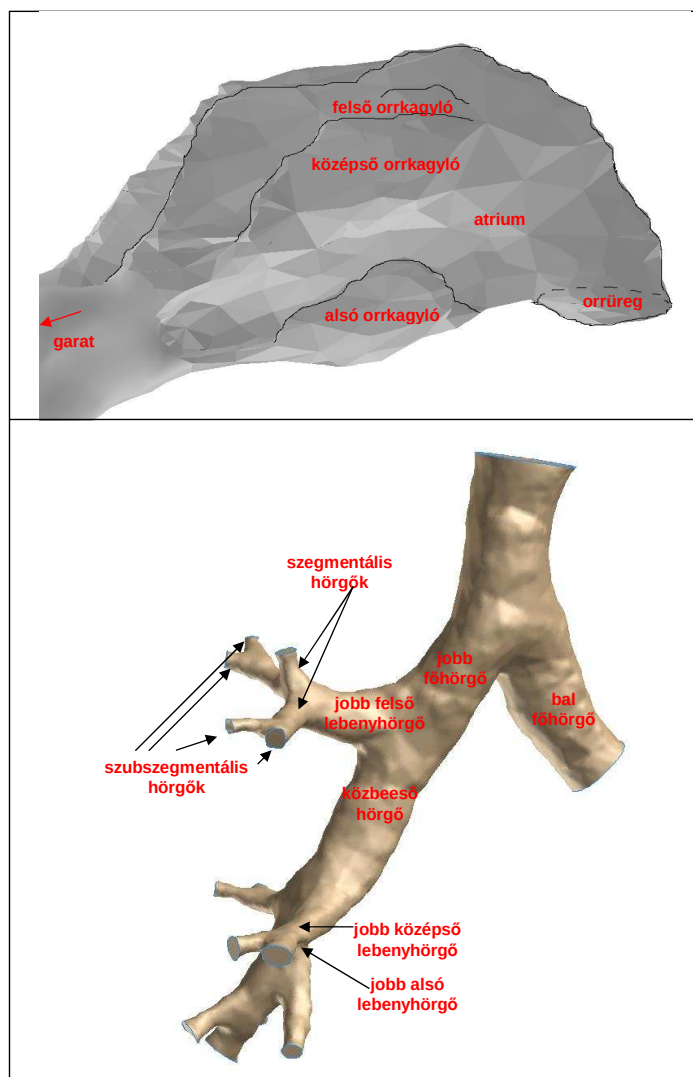


72. ábra Sebesség szintvonalak a realiztikus elágazásgeometria fősíkjában, valamint radiális sebességvektorok a bejelölt síkmetszetekben belégzésre (felső panel) és kilégzésre (alsó panel), 10 l/perc (baloldal) és 60 l/perc (jobb oldal) légcsövi térfogatáram esetén

3.8. Felső és centrális légutak realiztikus geometriájának előállítása, majd abban a levegő áramlásának és aeroszolok kiülepedéseloszlásának meghatározása

Nagyfelbontású komputertomográffal *in vivo* körülmények között készített kétdimenziós képsorozatok háromdimenziós feldolgozása után előállítottuk a centrális és a felső légutak geometriáját, és ezekben CFD számításokat végeztünk. Megemlítem, hogy ezek a számítások projektpartnerek segítségével kísérleti validálás alatt állnak. A partnerek üreges bronchiális tüdőöntvényekben mérnek levegőáramlást és részecskekiülepedést. Az itt bemutatandó eredmények (73–75. ábrák) több ember munkái, én többnyire csak kitaláltam, megterveztem, irányítottam és szerveztem a munkát.

A 73. ábra a felső és centrális légutak numerikusan előállított felületét mutatja néhány anatómiai magyarázattal.



73. ábra Az orrüreg (felső panel) és egy centrális légúti szegmens (alsó panel) digitálisan rekonstruált háromdimenziós geometriája és legfontosabb anatómiai elemei

A munka jelentős részét az egyesített légúti geometriának a térdiszkretizálása jelentette, amely egy numerikus háló generálásából állt. Mivel a geometria bonyolultsági foka rendkívül magas, a matematikai rács létrehozása nagy szakértelmet követelő, időigényes feladat volt. A térháló automatizált létrehozása gyakorlatilag lehetetlen, az általunk választott eljárás az

automatikusan generált rács kézi kijavítását jelentette. A torzult cellák leggyakoribb oka, hogy a bonyolult geometria miatt a tetraéderek egyes élei sokkal kisebbek a többinél. A vázolt rácsozási probléma megoldása érdekében az országban széles körű konzultációt folytattunk. A torz cellák kézi kijavítása többhetes munkával valósult meg. Amint az a 74. ábrán is látható, a végleges rács celláit sikerült szabályosra módosítani. A berácsozott és egyesített geometriában numerikus levegő- és részecskeáramlási számításokat végeztünk az egészségügyi hatások becsléséhez szükséges kiülepedés kvantifikálása érdekében. Egy komplex modell-összehasonlító eljárás után arra a következtetésre jutottunk, hogy a levegőáramlás a legjobban az alacsony Reynolds-számú $k-\omega$ -modellel, míg a részecsketranszport a diszkrét véletlen mozgás modelljével írható le. Egy számítási eredményt a 75. ábra szemléltet. Az ábrán bemutatott szimulációkon túlmenően a részecske- és légzési paraméterek számos más értékére is végeztünk számításokat. Az alábbi következtetések ezen eredményekre is támaszkodnak.

- Az *in vitro* és *in vivo* mérések felhasználásával történt validációs eljárás rámutatott arra, hogy az általunk fejlesztett és használt modellek alkalmasak az aeroszol szennyezők légúti kiülepedésének megbízható szimulálására.
- A CFD számítások alapján a felső légutak kiszűrnek a nanorészecskék és a többmikronos részecskék nagy részét, de átengedik az 50 nm – 2 μ m tartományba eső részecskéket. Míg a nanorészecskék a bonyolult és viszonylag nagy felületű járatokban elsősorban a Brown-diffúzió miatt tapadnak ki, addig a több mikrométeres részecskék tehetetlenségük folytán impakcióval ülepednek ki. Az igen nagy részecskéknél (20 μ m felett) jelentős a gravitációs ülepedés is.
- A felső légutakban ki nem tapadt nanorészecskék és a több mikronos részecskék nagy határfokkal ülepednek ki a centrális légutakban, ugyanakkor a közepes méretűek (50 nm – 2 μ m) nagy valószínűséggel elérik a tüdő mélyebb régióit.
- A fizikai tevékenységnek, azaz a légzési módnak nagy hatása van a részecskekiülepedésre. A fizikai aktivitás intenzitásának (térfogatáram) növekedésével a nanorészecskék felső és centrális légúti kiülepedési határfoka csökken, míg a több mikrométer átmérőjű részecskék kiülepedési határfoka erősen növekszik.
- A részecskék kiülepedéseloszlása minden légúti szakaszban és minden részecskeméretre erősen inhomogén. A felső légutakban leginkább terhelt területek a garat, a centrális légutakban pedig a hörgők elágazásainak csúcsai.
- Jelen eredmények értékes információt szolgáltatnak a szennyező aeroszokok kockázati modelljei számára, és beépíthetők aeroszolgyógyszer-terápiás protokollokba.

A nem idealizált, hanem realiztikus légúti geometriákon történő számításokról folyóiratcikk még nem készült, de konferenciacikk és konferencia-absztrakt már igen. Ezekből itt néhányat felsorolok:

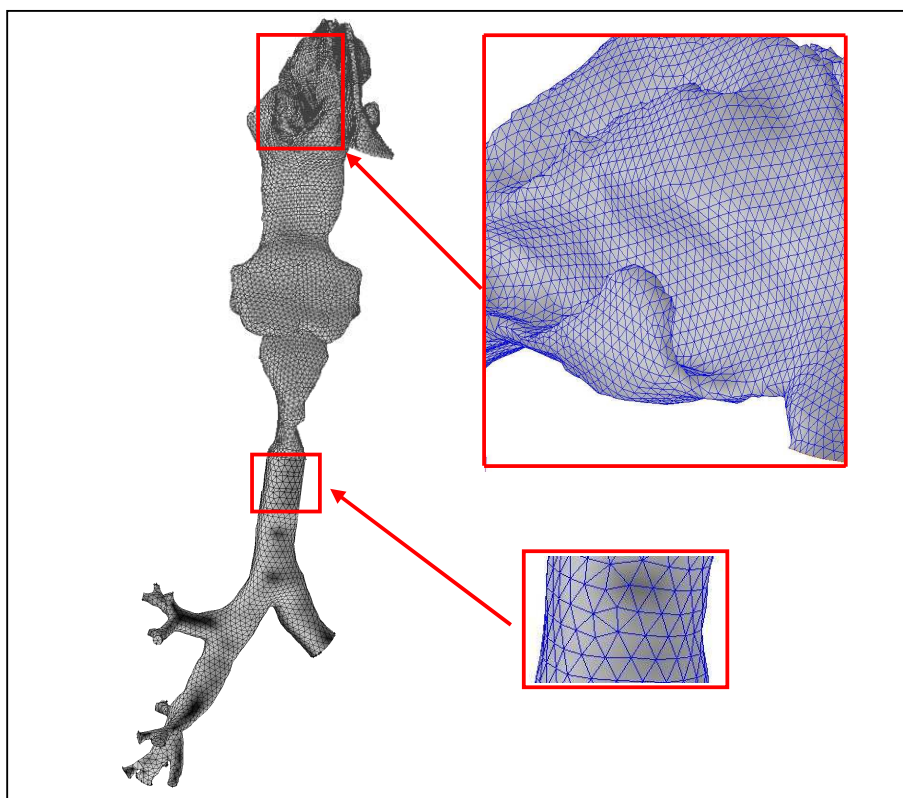
Szőke, Balásházy, Farkas, Patonay, Hrabák, Kerényi (2002) Deposition of inhaled radionuclides in computer tomographically reconstructed human airways. European IRPA Congress.

Szőke, Balásházy, Szabó, Karlinger, Patonay, Petneházy, Kerényi (2004) Human airway models constructed by medical imaging techniques. J. Aerosol Science 2, S1135-S1136.

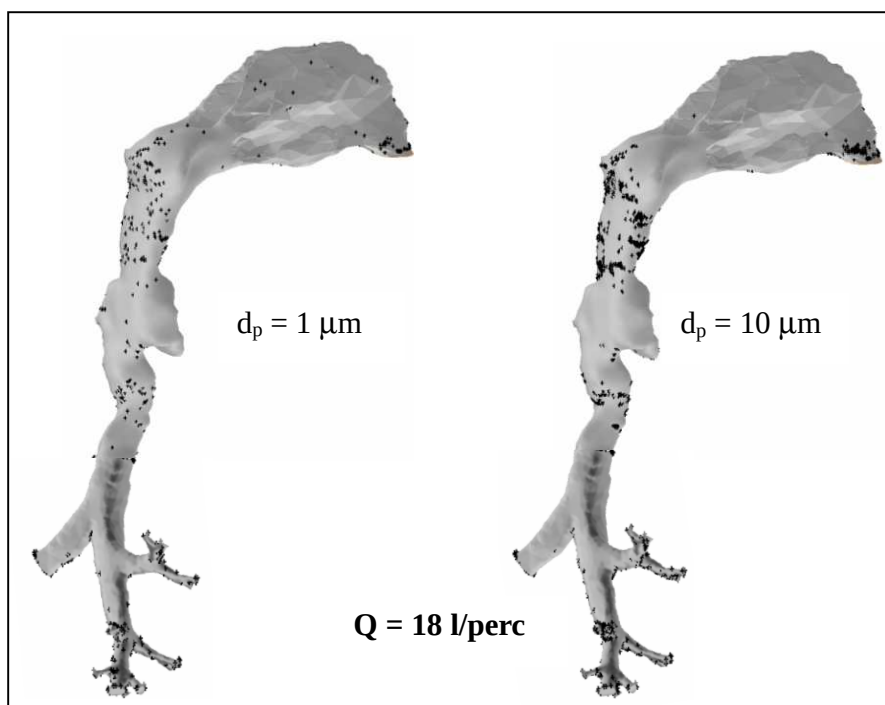
Szőke, Balásházy, Farkas, Patonay (2003) Deposition and mucociliary clearance patterns in airway geometries reconstructed by medical imaging techniques. European Aerosol Conference, J. Aerosol Science S417-S418.

Balásházy, Szőke, Szabó, Karlinger, Kerényi, Alföldy, Szigethy, Nagy (2005) Numerical generation of the tracheobronchial airway geometry applying medical image techniques for aerosol deposition computations in the lung. European Aerosol Conference.

Farkas, Balásházy, Szőke, Madas (2009) Computer modelling of transport and deposition of detrimental and therapeutic aerosols in three-dimensional realistic airways. European Aerosol Conference.



74. ábra Numerikus háló az egyesített geometrián (bal oldal) és annak kinagyított részletei (jobb oldal)



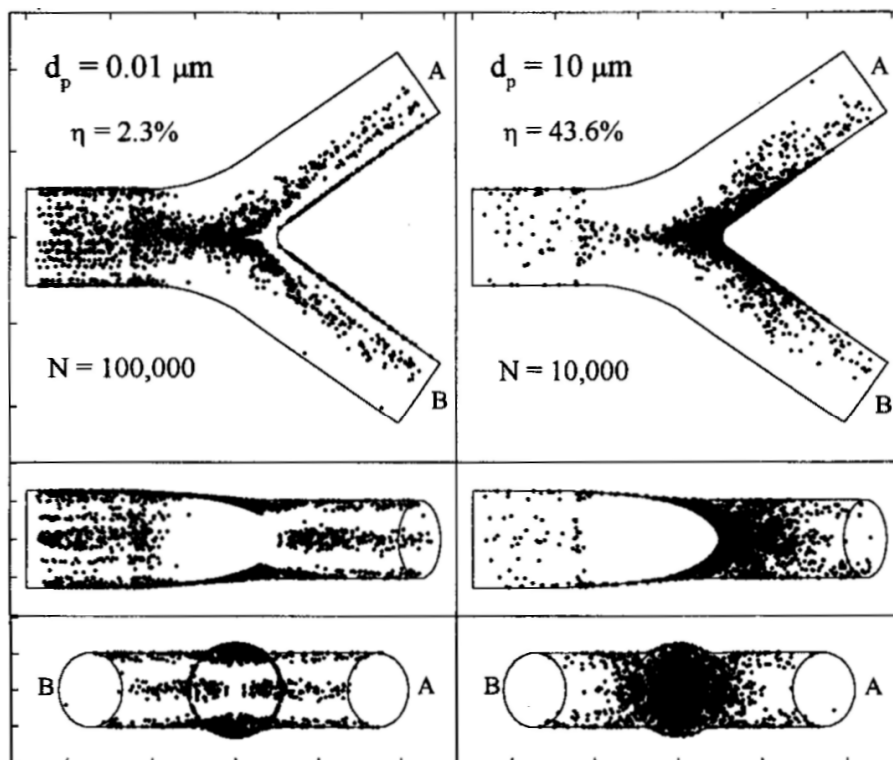
75. ábra $1 \mu\text{m}$ és $10 \mu\text{m}$ átmérőjű részecskék felső és centrális légúti kiülepedéseloszlása ülő helyzetnek megfelelő légzési mód mellett.
 d_p – részecske átmérő; Q –inhalációs térfogatáram.

4. A légúti depozícióeloszlás inhomogenitásának kvantifikálása

Az egész légzőrendszeri tudómodellek, pl. az első két fejezetben bemutatott sztochasztikus tudómodell, nem képesek a légúti generációnkénti átlagos depozíciós valószínűségeknél részletesebb információt adni a lokális részecskekiülepedés eloszlásáról. Mint az előző fejezetben láttuk, a numerikus áramlástani, levegő- és részecskedinamikai számítások nagy előnye, hogy alkalmasak a lokális depozícióeloszlás leírására. Mivel ez utóbbi módszerrel rendelkezésre áll a „pontos kiülepedési kép”, ezért lehetőség nyílik a lokális kiülepedés számszerűsítésére, gyakorlatilag bármilyen kis skálán. Számos esetben a belélegzett és a légutakban kiülepedett részecskék patológiás tüneteket okoznak. A lokális depozícióeloszlás kvantifikálása prediktív jellegű információként szolgálhat az egészségkárosító aeroszolok légúti kockázatának becsléséhez. Patológiai evidencia például, hogy a bronchiális karcinómák leggyakoribb kiindulási helye a nagy bronchusokban, a centrális légúti elágazások csúcsában lokalizálható. Szövettani vizsgálatok szerint a pre-neoplasztikus és neoplasztikus sérülések elsősorban a centrális légúti elágazások csúcsában, az úgynevezett karina régióban jelentkeznek (Auerbach és mások 1961, Churg és Vedral 1996, Kotin és Falk 1959, Macklin 1956, Veeze 1968). Az aeroszolok légúti kiülepedésének inhomogenitását számos kísérlet igazolta (pl. Schlesinger és Lippmann 1978, Kim és Iglesias 1989a). Az általam kifejlesztett és az előző fejezetben bemutatott numerikus modell segítségével sikerült először kimutatnom, hogy az aeroszolkiülepedés minden inhalábilis részecskeméretre és minden légzési módra inhomogén, a kiülepedett részecskék pedig elsősorban az elágazások csúcsában akkumulálódnak (Balásházy és társai 2000b). Példaként a 76. ábrán a 0,01 és 10 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék inhomogén kiülepedése látható, a légutak 4–5. generációinak megfelelő, morfológiailag realisztikus elágazásban. A depozíciós „forró területek” megegyeznek a szakirodalomban dokumentált tumorketlekezési helyekkel, ami azt sugallja, hogy ok-okozati összefüggés van a primer depozícióeloszlás és a kóros elváltozások előfordulási helye között. Ezért a lokális depozíció ismeretének és az inhomogenitás kvantifikálásának kulcsszerepe lehet a káros aeroszolok egészségügyi hatásának felmérésében. Ezenkívül a lokális depozíció mennyiségi jellemzése elősegíti az aeroszol gyógyszerek adagolásának optimalizációját is.

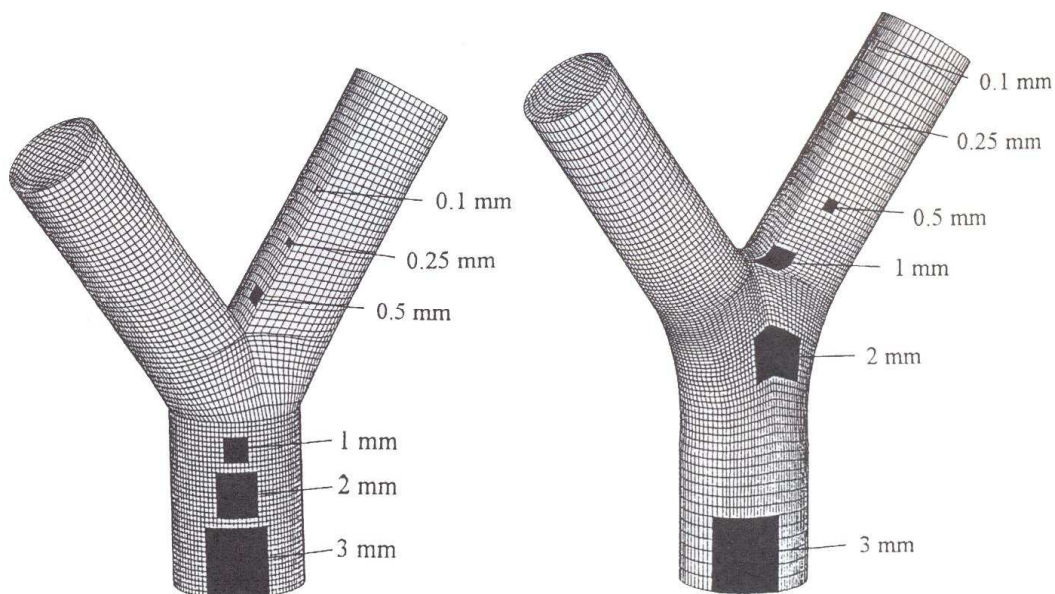
A kiülepedett aeroszolok inhomogenitásának számszerűsítésére vezettem be a kilencvenes évek végén a *fokozott kiülepedési tényezőt* (FKT), azaz a lokális és az átlagos depozíciósűrűségek hányadosát. A Balásházy és társai 1999b cikkben részletesen elemeztem a centrális légúti elágazásokban a fokozott kiülepedési tényező maximális értékeit és eloszlását, de a különböző alkalmazásokat számos egyéb publikáció is tartalmazza (pl. Balásházy és Hofmann 2000a, Hofmann, Bergmann, Balásházy 2000a, Balásházy és társai 2003a, Farkas és társai 2006, Farkas és Balásházy 2008). A lokális kiülepedési sűrűséget egy előre definiált elemi felületen a kiülepedett részecskék számának és a felületelem területének aránya adja meg, míg az átlagos kiülepedési sűrűség a teljes alkalmazott légúti geometrián kiülepedett részecskék száma és a geometria felületének hányadosa. Az előre definiált felületelemek alakja négyzet vagy háromszög, területe pedig attól függ, hogy a lokális kiülepedést milyen skálán kívánjuk értelmezni. Ha célunk például a kiülepedett részecskék sejtszintű hatásainak tanulmányozása, akkor elemi felületként egy sejtcsoport nagyságának megfelelő területet érdemes választanunk. Az FKT értékek kiszámítására a tanulmányozott geometriát végigpásztázzuk az elemi felülettel, és minden egyes felületelemen megszámloljuk a kiülepedett részecskék számát. A 77. ábrán a „keskeny” és a morfológiailag realisztikus légútielágazás-geometriákon történő pásztázás (scanning) látható, különböző méretű, előre definiált „elemi területekkel”. Ha ezen elemi területek összege egyenlő a tanulmányozott geometria területével, akkor nem-átfedő pásztázásról beszélünk. Ha a felületelemet úgy

léptetjük, hogy közben két szomszédos „elemi terület” részlegesen egymásba ér, akkor átfedő pásztázásról beszélünk.



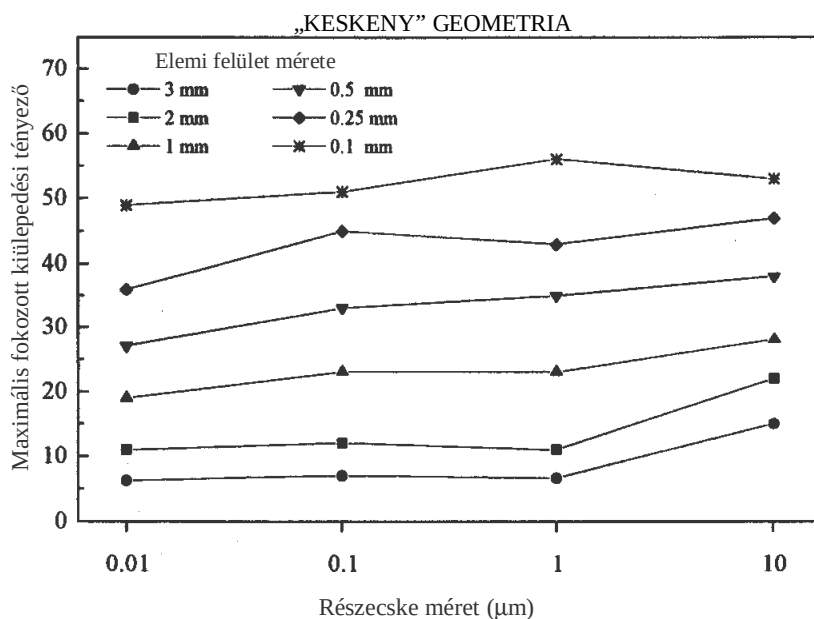
BELÉGZÉS

76. ábra 0,01 és 10 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék kiülepedéseloszlása egy a légutak 4–5. generációinak megfelelő morfológiailag realiztikus elágazásban. A belégzési sebességprofil parabolikus, a térfogatáram 7,5 l/perc, η a kiülepedési hatásfok, d_p a részecskeátmérő, N a sorsolt részecskék száma.

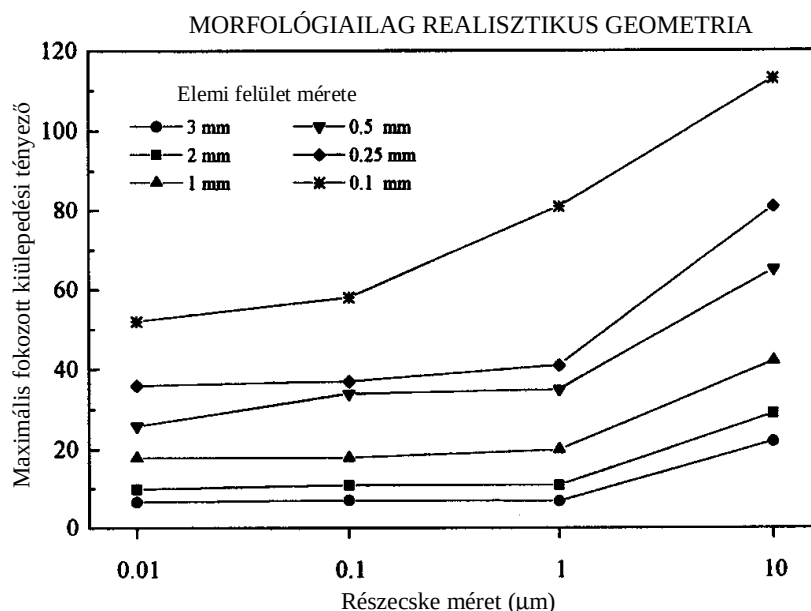


77. ábra „Keskeny” (bal panel) és morfológiailag realiztikus (jobb panel) elágazásgeometriák különböző méretű elemi felületekkel

A leírt átfedéses pásztázási módszerrel számított fokozott kiülepedési tényezők maximális értékének a részecskemérettől és az „elemi felület” méretétől való függését a 78. és a 79. ábra mutatja a „keskeny” és a morfológiailag realisztikus elágazásgeometriák esetén.



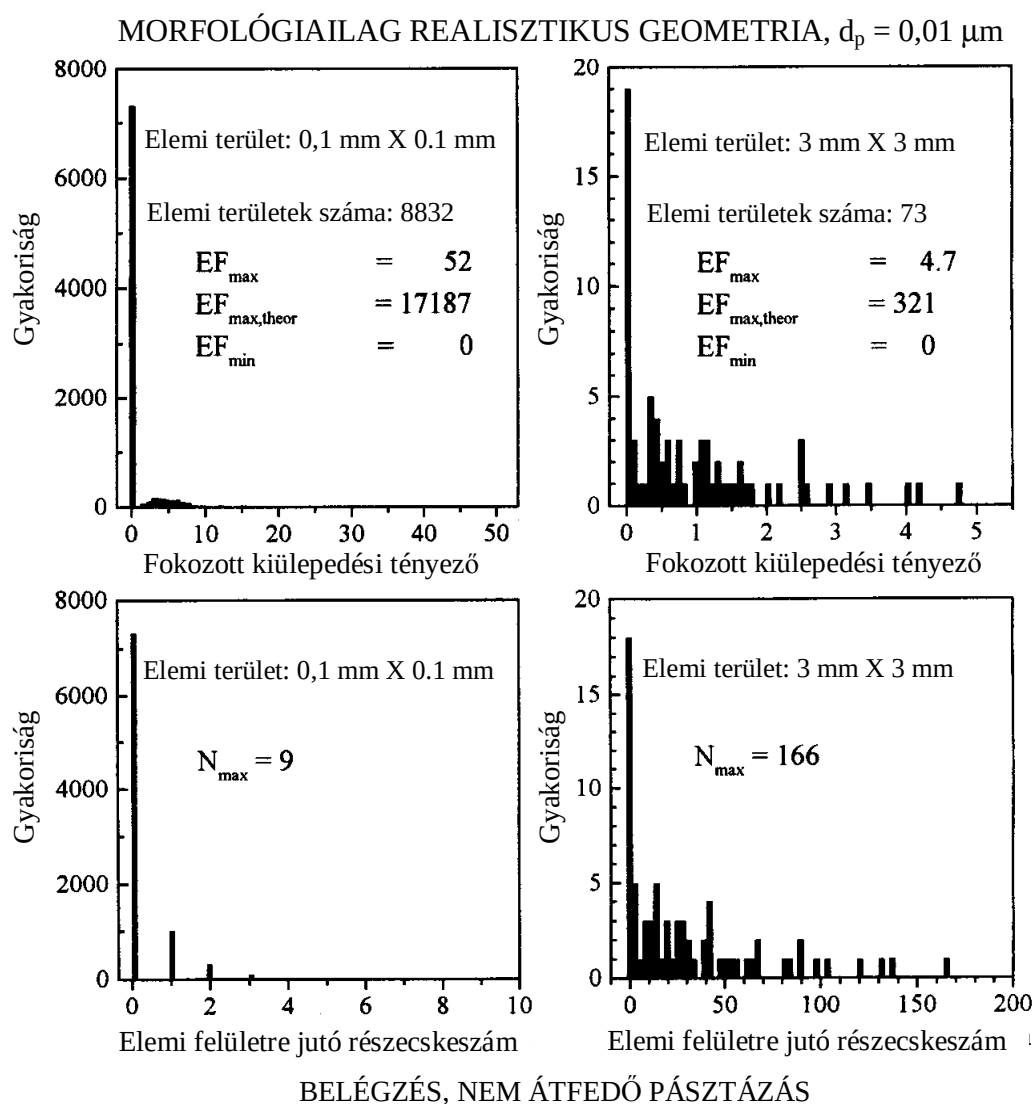
78. ábra Átfedő pásztázással nyert fokozott kiülepedési tényezők maximumának részecskemérettől való függése különböző „elemi terület”-méretekre a „keskeny” geometria esetén. A bemeneti sebességprofil parabolikus, az anyaágra vett térfogatáram értéke 7,5 l/perc. A feltüntetett elemifelület-értékek a pásztázó négyzet oldalának méretei.



79. ábra Átfedő pásztázással nyert fokozott kiülepedési tényezők maximumának részecskemérettől való függése különböző „elemi terület”-méretekre a morfológiailag realisztikus geometria esetén. A bemeneti sebességprofil parabolikus, az anyaágra vett térfogatáram értéke 7,5 l/perc, a feltüntetett elemifelület-értékek a pásztázó négyzet oldalának hosszát adják meg.

Ha a pásztázás közben az elemi felület mérete konstans, akkor a fokozott kiülepedési tényező maximális értéke arra az elemi felületre vonatkozik, amelyen a legtöbb részecske ülepedett ki. Látható, hogy a legnagyobb részecskekiülepedésnek megfelelő depozíciósűrűségek az átlagosnál egy-két nagyságrenddel nagyobbak. A geometria alakja érzékelhetően befolyással van a fokozott kiülepedési tényező maximális értékére, főleg a nagy részecskék esetében, ahol a tehetetlenségi impakció a domináns kiülepedési mechanizmus. Az ábrák alapján a fokozott kiülepedési tényező maximuma a pásztázó elemi terület csökkenésével jelentősen növekszik, ami azt jelenti, hogy minél kisebb skálán térképezzük fel a depozíciósűrűséget, annál nagyobb az inhomogenitás mértéke.

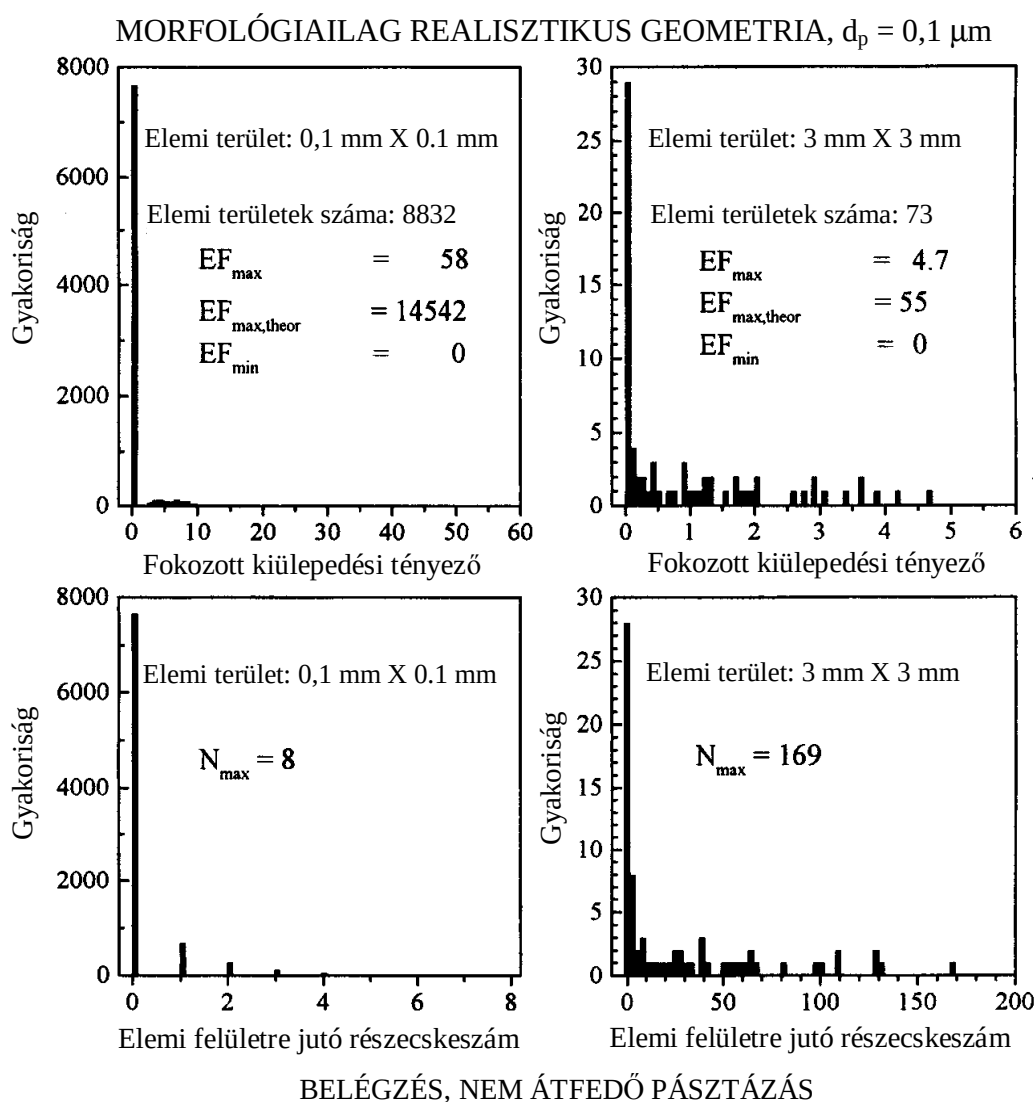
Az egészségügyi hatások tekintetében nemcsak a leginkább terhelt felület az érdekes, hanem a terheltség térbeli eloszlása is. A 80–83. ábrán négy különböző részecskeméretre és két „elemi terület”-méretre láthatjuk a fokozott kiülepedési tényező eloszlását morfológiailag realiztikus elágazásgeometrián.



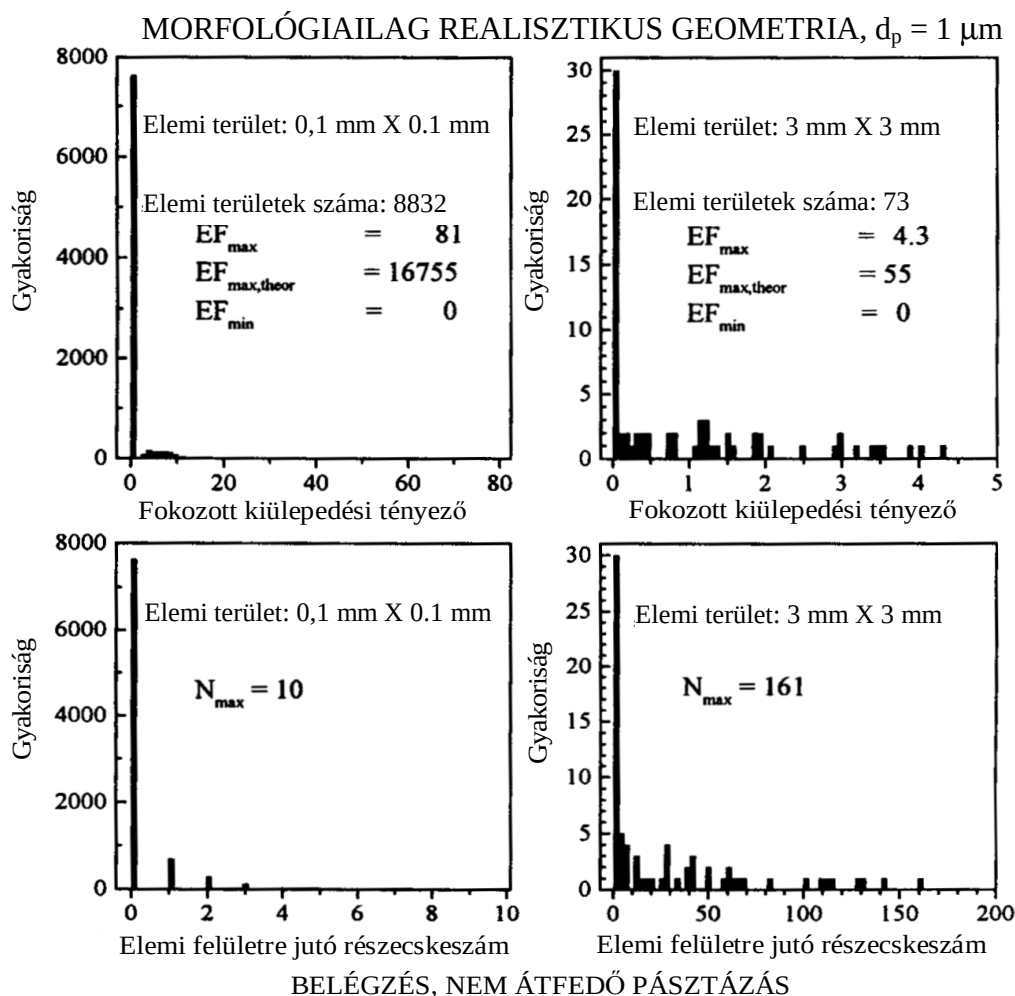
80. ábra Fokozott kiülepedési tényezők és a felületelemekre kiülepedett részecskék számának eloszlása $0,1 \times 0,1$ és $3 \times 3 \text{ mm}^2$ -es „elemi terület”, $0,01 \mu\text{m}$ -es részecskék és morfológiailag realiztikus elágazásgeometria esetén, ha az anyagi térfogatáram $7,5 \text{ l/perc}$

Az ábrákon a maximális és a minimális FKT-értékeken túlmenően az elméletileg lehetséges legnagyobb FKT-érték is szerepel, amit akkor kapnánk, ha minden kiülepedett részecske ugyanarra az „elemi területre” esne. A sorsolt részecskék száma a 0,01, 0,1 és 1 μm aerodinamikai átmérőjű részecskénél 100 000, a 10 μm -es részecskénél pedig 10 000. A kiülepedett részecskék száma növekvő részecskeméret szerint rendre 2311, 1991, 2074 a 100 000 sorsoltból, és 4358 a 10 000 sorsolt 10 μm -es részecskéből.

A 80. ábrán a 0,01 μm -es részecskékre jellemző FKT-értékek eloszlása látható. A depozícióeloszlás erősen inhomogén, pedig a 0,01 μm -es részecskeméretnél a diffúzió az inhomogenitás ellen hat, „szétszórja” a részecskéket. Míg a legtöbb felületelemen nincs, vagy alig van részecske, a legtöbb részecskét tartalmazó felületelemen 8 részecske ülepedett ki a 0,1 mm x 0,1 mm méretű, illetve 166 darab a 3 mm x 3 mm nagyságú felületelemek esetében. A 0,1 μm -es és az 1 μm -es részecskék (81. és 82. ábra)-kiülepedéseloszlása ehhez hasonló, a kiülepedési hatások — mint fent láttuk — a 0,1 μm átmérő esetében minimális. A fokozott kiülepedési tényezők maximális értéke rendre 52, 58 és 81 a 0,01, 0,1, illetve az 1 μm -es részecskeméretek esetében.



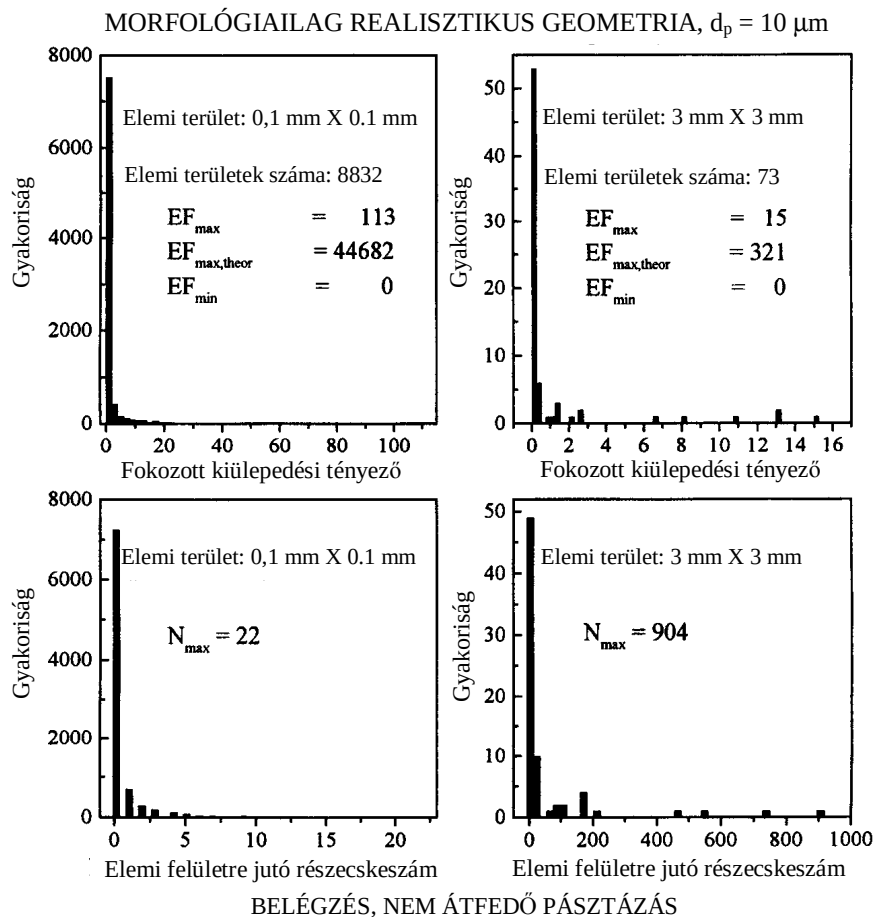
81. ábra Fokozott kiülepedési tényezők és a felületelemekre kiülepedett részecskék számának eloszlása 0,1 x 0,1 és 3 x 3 mm²-es „elemi terület”, 0,1 μm -es részecskék és morfológiailag realisztikus elágazásgeometria esetén, ha az anyagi térfogatáram 7,5 l/perc



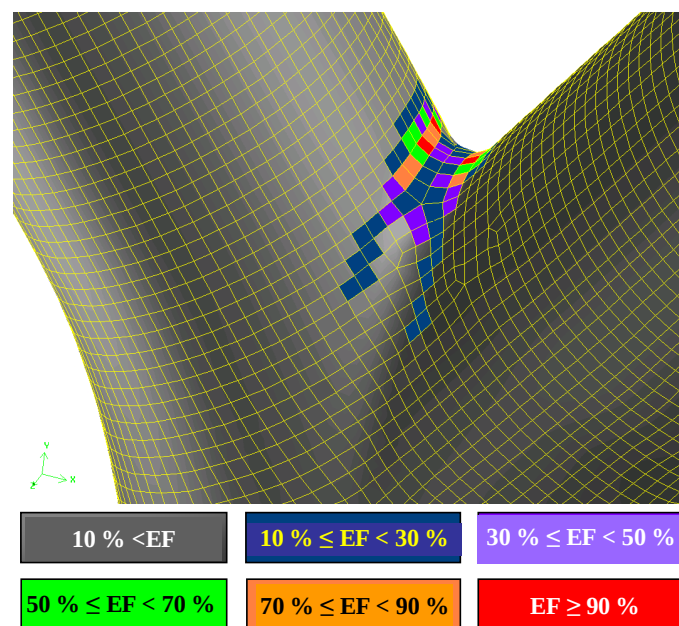
82. ábra Fokozott kiülepedési tényezők és a felületelemekre kiülepedett részecskék számának eloszlása 0,1 x 0,1 és 3 x 3 mm²-es „elemi terület”, 1 μm -es részecskék és morfológiailag realisztikus elágazásgeometria esetén, ha az anyagi térfogatáram 7,5 l/perc

A 10 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék fokozott kiülepedési tényező eloszlása inhomogénebb, mint az előző három vizsgált részecskeméretnél, mivel itt az impakció a domináns kiülepedési mechanizmus. Az FKT maximális értéke 113 a kisebb elemi területnél, és 14 a nagynál. A maximálisan kiülepedett részecskék száma 22 darab a 0,1 mm x 0,1 mm-es, és 904 darab a 3 mm x 3 mm-es elemi területen. A depozíciós hatások is több mint egy nagyságrenddel nagyobb a részecskeméretnél. Látható, hogy itt ugyan csak 10 000 részecskét sorsoltunk, mégis több ülepedett ki, mint az előző esetekben 100 000 sorsolt részecskéből.

Az FKT-értékek maximumának meghatározásán túlmenően érdemes megvizsgálni, hogy a leginkább terhelt területek a légutak mely részén találhatók. A 84. ábra voltaképpen egy FKT-térkép, amely 5 μm -es kiülepedett részecskék esetében megmutatja, hogy az adott felületelemre jellemző FKT-érték a maximális FKT-értéknek hány százaléka. Látható, hogy a legnagyobb FKT-értékekkel jellemzett területek az elágazás csúcsában, a karina régióban helyezkednek el, vagyis ott, ahol a szakirodalom szerint a bronchiális tumorok a leggyakrabban jelennek meg. Megjegyzem, hogy a 76–83. ábrák eredményei a saját fejlesztésű kóddal készültek, míg a 84. ábrán a levegő sebességmező-számítása a FIRE nevű kereskedelmi CFD-kód alkalmazásával készült.

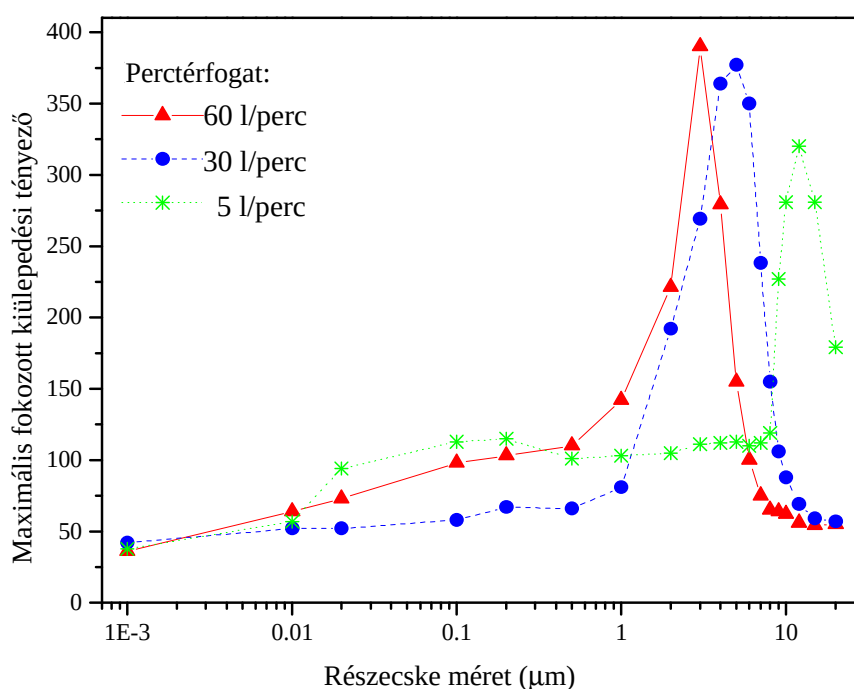


83. ábra Fokozott kiülepedési tényezők és a felületelemekre kiülepedett részecskék számának eloszlása 0,1 x 0,1 és 3 x 3 mm²-es „elemi terület”, 10 μm -es részecskék és morfológiailag realisztikus elágazásgeometria esetén, ha az anyagi térfogatáram 7,5 l/perc



84. ábra 5 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék fokozott kiülepedéstényező-térképe a légutak 4–5. generációs elágazásában 60 l/perc-es légcsövi belégzési térfogatáram esetében

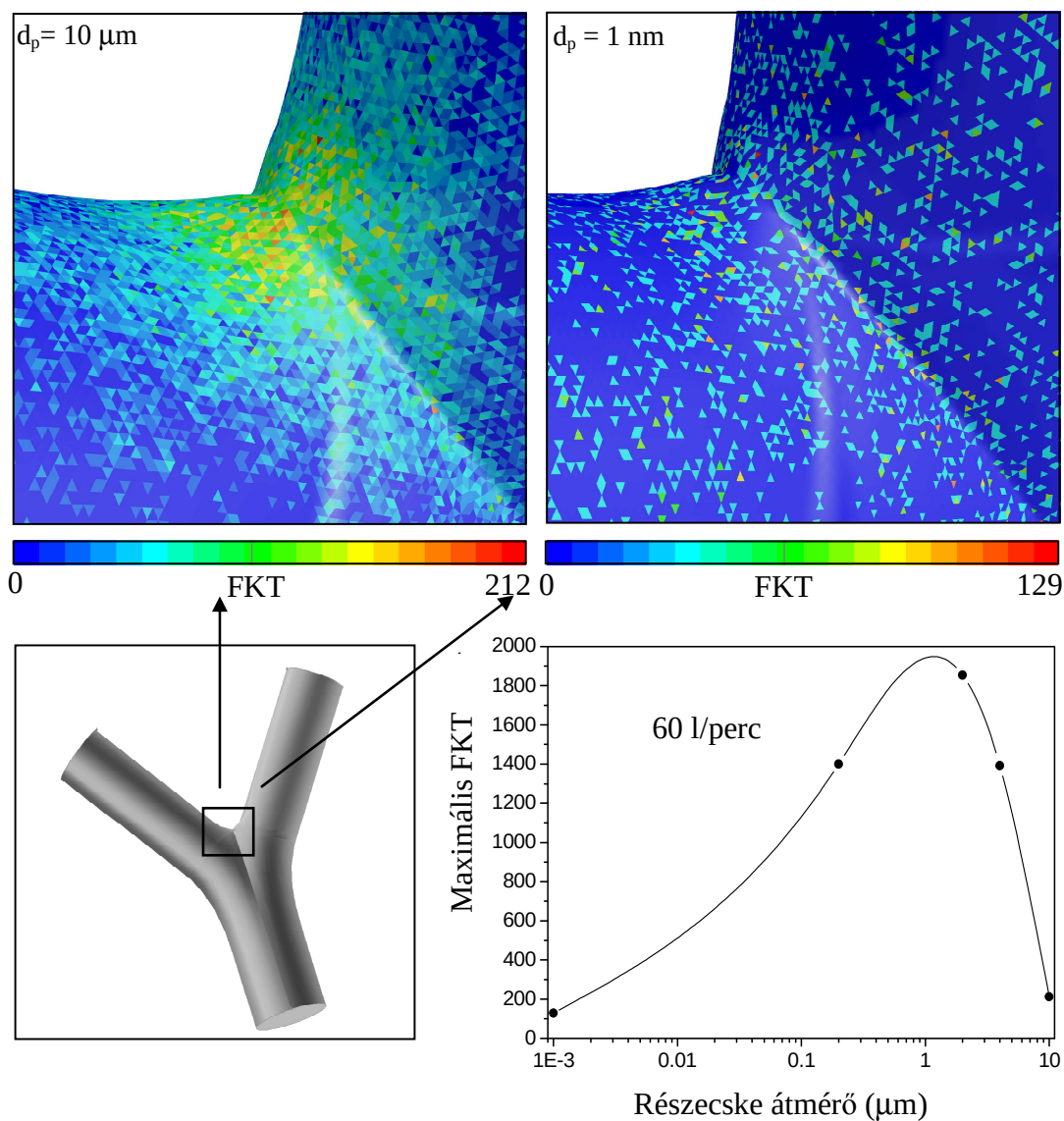
Az FKT-értékek és azok maximumai természetesen a légzési módtól is függenek. A 85. ábra eredményeinél a levegősebesség-mezőt a FIRE kereskedelmi CFD-kóddal, a kiülepedéseloszlásokat és a fokozott kiülepedési tényezőket a saját kódommal határoztam meg. Az ábra a teljes belélegezhető részecskeméret-tartományra három különböző légzési perctérfogat esetében mutatja a fokozott kiülepedési tényezők maximumait. Ezeket az eredményeket a „Balásházy, Hofmann, Heistracher (2003): Local particle deposition patterns may play a key role in the development of lung cancer. Journal of Applied Physiology 94, 1719-1725” cikkben publikáltuk. Megemlítem, hogy e munkáról a „Nature”, a „Nature Medicine” és a „The Lancet Oncology” folyóiratok egy-egy féloldalas ismertetőt jelentettek meg 2003-ban.



85. ábra A maximális fokozott kiülepedési tényező mint a részecskeméret függvénye három különböző inhalációs légzési sebességnél, a 4–5. légúti generációkban, 0,1 mm x 0,1 mm-es elemi terület esetében

A 85. ábrán feltüntetett fokozott kiülepedési tényezők egy 0,1 mm x 0,1 mm méretű elemi felülettel történt nem-átfedő pásztázás eredményei. Látható, hogy a fokozott kiülepedési tényezők maximumai nagymértékben függenek a perctérfogattól, de a függés nem triviális. Megállapítható, hogy egy bizonyos részecskeméretig a maximális FKT-értékek a részecskeátmérővel növekednek, de egy adott érték után újra erősen csökkennek. A görbék maximumai a perctérfogat csökkenésével a nagyobb részecskeméretekre felé tolódnak el. A görbék felszálló ágára a magyarázat a részecskemérettel együtt fokozódó impakció, ami erősen inhomogén kiülepedést eredményez, és egyre dominánsabbá válik. Azonban létezik egy érték, amely fölött a teljes geometrián kiülepedett részecskék száma erősebben növekszik, mint a legtöbb részecskét tartalmazó „elemi terület” részecskéinek száma, és ez a maximális FKT csökkenését eredményezi. E telítődés perctérfogat-függő, ami azt jelenti, hogy a görbék csúcsa annál nagyobb részecskeátmérőnél jelentkezik, minél kisebb a perctérfogat. Hasonló eredményre jutottunk néhány évvel később, a FLUENT kereskedelmi kód alkalmazásával is. A 86. ábra jobb alsó paneljén látható görbe alakja a 85. ábrán látottakéhoz hasonló. A különbség a görbe maximális értékében jelentkezik (százás helyett ezres maximális FKT

nagyságrend a $0,1 - 5 \mu\text{m}$ tartományban), amit a kisebb „elemi terület”, vagyis a $45 \mu\text{m}$ oldalú háromszög okoz. A 86. ábra tanúsága szerint (felső panelek) a nanorészecskék kiülepedése sokkal kevésbé inhomogén, mint a nagy, $10 \mu\text{m}$ -es részecskéké. Ugyanakkor, az eddigiek alapján már természetesnek vehető, hogy mindkét részecskeméretnél az elágazás csúcsa a legnagyobb részecsketerhelést elszenvedő terület.



86. ábra $10 \mu\text{m}$ (bal felső panel) és 1 nm (jobb felső panel) aerodinamikai átmérőjű részecskék fokozott kiülepedési tényezői (FKT) és a maximális fokozott kiülepedési tényező részecskeméret-függése (jobb alsó panel) 60 l/perc inhalációs légcsövi térfogatáram esetében, a felnőtt tüdő 4–5. generációjában (a légcső az első), ha az elemi felület egy egyenlő oldalú háromszög, $45 \mu\text{m}$ -es oldalhosszal, a d_p pedig a részecskeátmérő

5. Az alveoláris részecskekiülepedés numerikus leírása

A légzőrendszerben a bronchiolus terminalis után, amely az utolsó, alveolust még nem tartalmazó légút, megjelennek a légzőhólyagocskák, vagyis az alveolusok. Az első légút, amely már tartalmaz alveolusokat, a bronchiolus respiratorius. Ennek átmérője fél és egy milliméter közötti. A bronchiolus respiratorius és az utána következő légutak együttesen tesznek ki egy acinust. Az acinusban lévő légutak az acináris légutak, melyek a bronchusokhoz hasonlóan, dichotomikusan elágazó bifurkációk. Az ilyen légút neve ductus alveolaris. Három-négy generációt követően az acináris csövek felülete már teljesen alveolusokkal borított. A levegő az alveolusok falán keresztül diffundál az alveolus körüli kötőszövetet sűrűn beszövő, a kis vérkörhöz tartozó kapilláris rendszerbe, illetve a vérből a gáz onnan vissza az alveolusba. Mivel e perifériás légutakban az élet fenntartásához nélkülözhetetlen folyamatok a fluid dinamika törvényeit követik, ezért ésszerű a levegőáramokat és a levegőben található részecskék alveoláris transzportját áramlástanai módszerekkel modellezni. E kutatás célja a ritmikusan táguló-összehúzódó alveolus belsejében létrejövő összetett áramlási tér leírása, valamint a be- és kilégzés során az alveolusok falára kitapadó aeroszol részecskék depozícióeloszlásának szimulációja (Balásházy és Hofmann 2000d, Balásházy és társai 2000e, Balásházy és társai 2000b, Balásházy és társai 2000c, Balásházy és társai 2001, Balásházy és társai 2006a,b). Az eredmények, többek között, e disszertáció első részében bemutatott sztochasztikus tüdőmodell alveoláris moduljának továbbfejlesztését is segítik. A gyakorlati alkalmazások közül említésre méltó a káros aeroszolak (Balásházy és társai 1999c) vagy az aeroszol gyógyszerek alveoláris kiülepedésének modellezése.

Az instacioner alveoláris levegőáramlási mező meghatározása analitikus, a részecsketranszport és -kiülepedés modellezése numerikus áramlástanai (CFD) módszerekkel történt. A modell részletes leírását a Balásházy és társai 2008c publikáció tartalmazza. A levegőáramlási számításokat három légzési módra végeztem el: (i) ülő helyzetnek megfelelő légzés légzési szünet nélkül; (ii) ülő helyzetnek megfelelő légzés, a be- és a kilégzés után egy-egy légzési szünettel; (iii) nehéz fizikai munkának megfelelő légzés, légzési szünetek nélkül. Az alveolusokat olyan félgömbök reprezentálják, amelyek átmérője az idővel lineárisan nő belégzésnél, és csökken a kilégzés alatt. A légzési paramétereket és a maximális alveoláris átmérő értékeit a 13. táblázat szemlélteti.

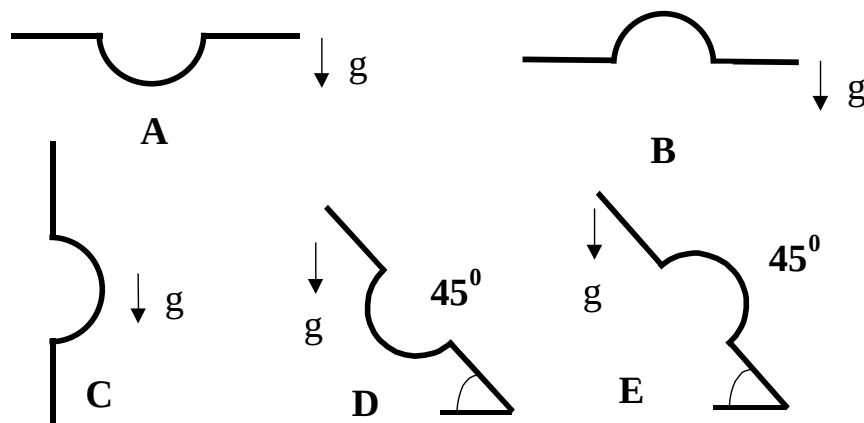
13. táblázat A modellezés során alkalmazott légzési és geometriai adatok

Légzési mód	Belégzési/kilégzési idő (s)	A légzési szünet ideje (s)	Maximális alveolus-átmérő (μm)
Ülő helyzet ($f = 12 \text{ perc}^{-1}$, $V_T = 750 \text{ ml}$) **	2.5	0	250*
Ülő helyzet légzési szünettel	1.0	1.5	250
Nehéz fizikai munka ($f = 26 \text{ perc}^{-1}$, $V_T = 1923 \text{ ml}$) **	1.15	0	273

* A minimális alveolusátmérő minden légzési módra $233 \mu\text{m}$

** f: légzési frekvencia, V_T : légzési térfogat.

A valóságban az alveolusok szinte minden gravitációs irányt felvesznek. Ezért irányultságuk minél jobb megközelítése érdekében a szimulációk öt alveoláris orientációra vonatkoznak. Ezeket az irányokat a 87. ábra mutatja be.

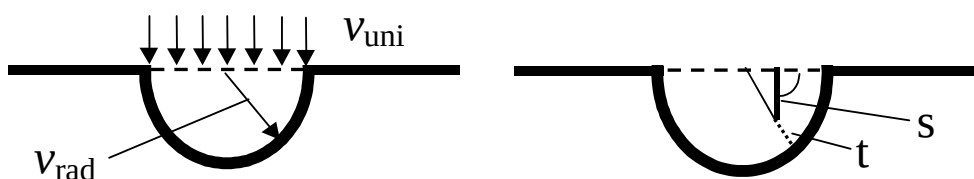


87. ábra A félgömb alakú alveolus öt modellezett gravitációs orientációja

A félgömb alakú alveolusban az időfüggő levegősebesség-mezőt analitikusan írtam le egy sugárirányú (v_{rad}) és egy egyenletes (v_{uni}) sebességkomponens szuperpozíciójaként (88. ábra), kielégítve mind a kontinuitási, mind az impulzusmegmaradási egyenleteket:

$$v = v_{rad} \frac{s}{s+t} + v_{uni} \frac{t}{s+t}, \quad (24)$$

ahol v a levegő sebességvektora az alveolus egy tetszőleges belső pontjában, t és s rendre a pontnak az alveolus falától, illetve bejáratától való távolsága (88. ábra).



88. ábra Az analitikusan megadott levegősebesség-mező jellemzése: v_{uni} egyenletes, az alveolus bejáratára merőleges levegősebesség-komponens, v_{rad} a sugárirányú levegősebesség-komponens, t és s az adott pontnak az alveolus falától és bejáratától való távolsága

Belégzéskor a radiális komponens az alveolus fala felé irányul, kilégzéskor pedig a középpontja felé. Az egyenletes sebességkomponens iránya az alveolusba mutat belégzéskor, és azzal ellentétes irányú kilégzéskor.

Az egyenletes levegősebesség-komponens feltételezése azokon a számításokon alapul, hogy az alveolusok bejáratánál – belégzésnél – az alveolusba, illetve – kilégzésnél – az alveolusból kifelé irányuló sebességkomponens a domináns, és nem az acináris légút

tengelyirányú komponense. Ez a feltételezés annál realisztikusabb, minél nagyobb az acináris légút generációs száma.

Az egyenletes levegősebesség-komponens (v_{uni}) abszolútértékét a következő kifejezéssel definiáltuk:

$$|v_{uni}| = (\text{bejárat levegőáram}) / (a \text{ bejárat időfüggő keresztmetszete}). \quad (25)$$

A 25. képletben a radiális komponens (v_{rad}) abszolútértékét a légzési paraméterek, valamint az alveolus maximális és minimális átmérői határozták meg. Az alveolus falánál v_{rad} egyenlő a fal sebességével. Az alveoluson belül az alveolus térfogatát 5 koncentrikus ekvidisztáns rétegre osztottuk fel. Egy ilyen rétegen belül a radiális komponens abszolútértéke konstans. Feltételezve, hogy a levegő összenyomhatatlan, valamint, hogy a kontinuitási és tömegmegmaradási egyenletek teljesülnek, v_{rad} matematikailag kiszámítható.

Az aeroszol részecskék követése a 3. fejezetben bemutatott saját numerikus részecsketrajektória-kód segítségével történt, melynek részleteit a Balásházy 1994a cikkben közöltem. A részecsketrajektóriák kezdeti feltétele, hogy az alveolusba belépő részecskék kezdeti sebessége mind nagyság, mind pedig irány tekintetében megegyezzen az arra a pontra jellemző levegősebességgel. Az itt bemutatott szimulációk a belégzés kezdetén, valamint a belégzési periódusidő 25, 50, 75 és 90 százalékánál kisorsolt részecskékre terjednek ki. A vizsgált részecskék méretei 1 nm és 10 μm között változtak.

Az alveoláris sebességmezők számítási eredményeit a részecsketranszport és a részecskedepozíció meghatározásánál alkalmaztuk. A 89–93. ábrán az alveoláris részecskekiülepedés határfokát ábrázoltuk a részecskeméret függvényében (1nm – 10 μm tartományban), az alveolus 5 gravitációs orientációjára (A–E), 3 légzési módnál, 5 részecskebelépési időnél. A 3 légzési mód: ülő helyzet légzési szünet nélkül (felső panelek), ülő helyzet légzési szünettel (középső panelek), nehéz fizikai munka (alsó panelek). Az 5 részecskebelépési idő: a belégzési periódus 0%-ánál (89. ábra), 25%-ánál (90. ábra), 50 %-ánál (91. ábra), 75 %-ánál (92. ábra) és 90 %-ánál (93. ábra).

Az eredmények tanúsága szerint az alveolus gravitációs irányultságának 0,1 μm aerodinamikai részecskeátmérő alatt gyakorlatilag egyik tanulmányozott légzési mód és belépési idő esetén sincs jelentős hatása a kiülepedési határfokra. Ebben a részecskeméret-tartományban (1–100 nm) a domináns depozíciós mechanizmus a Brown-diffúzió, ez pedig kb. 50 %-os kiülepedési határfokot eredményez. 100 nm-es részecskeátmérő körül a gravitáció szerepe nem elhanyagolhatóvá kezd válni, majd a részecskeméret növelésével igen hamar domináns lesz. Száz nanométertől a gravitációs irányultság szerint kezdenek markánsan szétválni a depozíciós határfokgörbék. Az 1 μm feletti átmérőjű részecskék kiülepedési határfoka 0 % a B és E irányok esetén, és 100 % az A és a D irányultságoknál. A C orientációnak megfelelő adatok pedig e két szélső érték között változnak.

A 89. ábra esetében a részecskéket az inhalációs periódus kezdetén sorsoltuk ki az alveolus bejáratán. Mint látható, a légzési szünetnek és a légzés intenzitásának főként 0,1 μm felett van csak szerepe, 30 nm alatt gyakorlatilag nincs. A légzés intenzitásának növelése a 30 nm – 1 μm tartományban csökkenti, felette viszont növeli a depozíciós határfokot, aminek az az oka, hogy a közepes méretű részecsketartományban gravitációorientált, felette pedig impakcióorientált a rendszer. Mindez igaz lesz akkor is, ha később lépnek be a részecskék az alveolusba (lásd 90–93. ábra). A 89–93. ábrák összehasonlításának azt mutatja, hogy, ha később lépnek be a részecskék, akkor a középső tartomány kiszélesedik. Ott, ahol a belépés az inhalációs periódus 90 %-ánál valósul meg (93. ábra), már csak az 1 nm – 10 nm-es tartományra igaz, hogy a depozíciós határfok közel 50% (kivéve, ha nyugodt a légzés és légzési szünet is van, azaz a vizsgált második légzési módnál, mert itt 100 nm-ig marad ez a közel 50 %-os kiülepedési valószínűség). Az első és a harmadik légzési módoknál a

részecskeméret növekedésével a kiülepedési határfok 100 nm-ig a gravitációs orientáltságtól függetlenül csökken, aztán élesen elkezd növekedni (a B és E pozíciókat kivéve).

Ülő helyzetnek megfelelő légzési viszonyok esetén a légzési szünet megnöveli a 30 nm – 0,5 μm tartományban a kiülepedési határfokot. Igaz ez 1 μm felett is, de már csak az A, C, D orientációkra, ugyanis a B, E orientációknál a kiülepedés gyakorlatilag 0 %.

A részecskekiülepedésnek a belépési időtől való függését vizsgálva, a 89–93. ábra alapján megfigyelhető, hogy, míg a légzési szünetet is tartalmazó ülő helyzetnek megfelelő légzés esetén a kiülepedés alig függ a belépési időtől, addig ugyanez nem jellemző a másik két légzési módra. A légzésszünet nélküli ülő légzéskor és a nehéz fizikai munkának megfelelő légzési mód során a 0,1 – 0,5 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék kiülepedési határfoka jelentősen csökken a belépési idő növekedésével.

A 89–93. ábra hasznos információt szolgáltat a légzési térfogatáramnak, a légzési szünetnek, a részecskeátmérőnek, a belépési időnek és az alveolus gravitációs irányultságának a részecskekiülepedésre gyakorolt hatására vonatkozóan. Ezen eredmények sikerrel hasznosíthatók a depozíciós tüdőmodellek esetében. Ehhez empirikus analitikus összefüggéseket származtattunk le a kiülepedési görbék alapján. A 89–93. ábra összes görbéje egyetlen kétfázisú szigmoid függvényhez illeszthető:

$$\eta(d_p) = a_0 + \frac{a_1 - a_0}{1 + b_1 d_p^{h_1}} + \frac{a_2 - a_0}{1 + b_2 d_p^{h_2}}, \quad (26)$$

ahol, η a kiülepedési határfokot, d_p a részecskeátmérőt, a_0 , a_1 , a_2 , b_1 , b_2 , h_1 és h_2 pedig dimenziótlan paramétereket jelölnek. A 26. képletben szereplő paraméterek meghatározására egy nem-lineáris legkisebb négyzetes illesztést végeztünk a Levenberg–Marquardt (LM)-féle regressziós algoritmussal. Példaként a 14. táblázat a belégzés kezdetén sorsolt részecskékre vonatkozó paramétereket tartalmazza, de hasonló paraméterek könnyen meghatározhatók a fenti módszerrel bármelyik modellezett belépési időnél. E függvények beépíthetők a tüdőmodellekbe, pl. a sztochasztikus tüdőmodellbe.

A részecskék alveoluson belüli követésére kidolgozott numerikus módszer egyik nagy előnye, hogy a kiülepedési határfokon túlmenően a kiülepedés alveoluson belüli lokális eloszlását is képes leírni. A 94. ábra 0,01, 0,5 és 1 μm aerodinamikai átmérőjű részecskék kiülepedéseloszlását mutatja a 87. ábrán bemutatott öt gravitációs irányultságnál (A–E pozíciók). A részecskék a belégzés kezdetén jutnak az alveolusba ülő helyzetnek megfelelő, légzési szünet nélküli légzési módnál. A Brown-mozgás izotropikus jellegéből kifolyólag a 10 nm-es részecskék az alveolus peremét leszámítva gyakorlatilag egyenletesen oszlanak el, a gravitációs vektor irányától függetlenül. A két nagyobb részecskeméret esetében a C és D orientációkra az alsó perem környezetében a részecskék — a gravitáció hatása miatt — feldúsulnak.

Az alveolusokba jutó részecskék kiülepednek azok falán, vagy elhagyják az alveolust. Az irodalomból ismert depozíciós tüdőmodellek, a részletesen bemutatott sztochasztikus modellt leszámítva, a kiülepedést csak egyetlen légzési ciklusra számolják ki, és így feltevődik a kérdés, hogy milyen méretű részecskék mekkora hányada maradhat egy légzési ciklusnál tovább az alveolusban anélkül, hogy ott kiülepedne. Ha e hányad jelentős, és ezt kvantifikálni tudjuk, akkor az említett modellek számára korrekciós faktorokkal tudunk szolgálni. Egy másik aspektus, amely a részecskék alveoláris tartózkodási idejének a számítását indokolja, az az, hogy — a szakirodalom szerint — az alveolus légterében a részecskekoncentráció hatással van olyan paraméterekre, mint az alveoláris CO parciális nyomása, vagy a tüdő diffúziós képessége, amelyek befolyásolják a tüdő teljesítőképességét (Kulish és társai 2006). Az alveoláris részecskekoncentráció, a belépési és depozíciós valószínűsége túlmenően az alveoluson belüli tartózkodási időtől is függ. Az alveolusból kilépő részecskék alveolusban

töltött időeloszlását a 95. ábra mutatja négy részecskeméretre és öt különböző alveolusorientációra, ülő helyzetnek megfelelő, légzési szünet nélküli légzési módnál. A részecskék minden esetben a belégzés kezdeténél jutottak az alveolusba. A $0,03\text{ }\mu\text{m}$ átmérőjű, ki nem ülepedett részecskék a diffúzió miatt már közvetlenül a belépés után elhagyhatják az alveolust, függetlenül annak gravitációs irányától. A bentmaradó részecskék mind kiülepednek az alveolus falára, ezért egyetlen részecske sem marad az alveolus gázterében az első légzési periódus után. Az $1\text{ }\mu\text{m}$ -es részecskék esetében már jelentős szerepe van a gravitációs ülepedésnek, ezért a kiülepedés erősen irányfüggő. Az A és D irányokra a kiülepedési hatások 99 % körüli, így a kilégzési fázisban már nincs jelentős számú részecske, amely elhagyhatná az alveolust. Az alveolus B és E irányaira a belégzési fázis alatt ki nem ülepedett részecskék a kilégzési fázis elején, míg a C irány esetében a második kilégzési ciklus alatt hagyják el az alveolust. Van azonban néhány eset, amikor a részecskék több légzési cikluson át bent maradhatnak az alveoláris légterben, mint például a $0,5\text{ }\mu\text{m}$ -es részecskék a C és D orientációknál. Az ilyen esetekben az alveoláris részecskekoncentráció magas értékeket érhet el, ami befolyásolja a gázcserét.

14. táblázat Az illesztett kiülepedési hatások-függvény (26. egyenlet) paraméterértékei az alveolus 5 modellezett gravitációs irányultságára (A–E pozíciók) a vizsgált 3 légzési módnál (azaz légzési szünet nélküli ülő helyzet, 1,5 s-os szünettel megszakított ülő helyzet, nehéz fizikai munka), ha a részecskéket a belégzés kezdetén sorsoljuk

Ülő helyzetnek megfelelő légzés, légzési szünet nélkül:

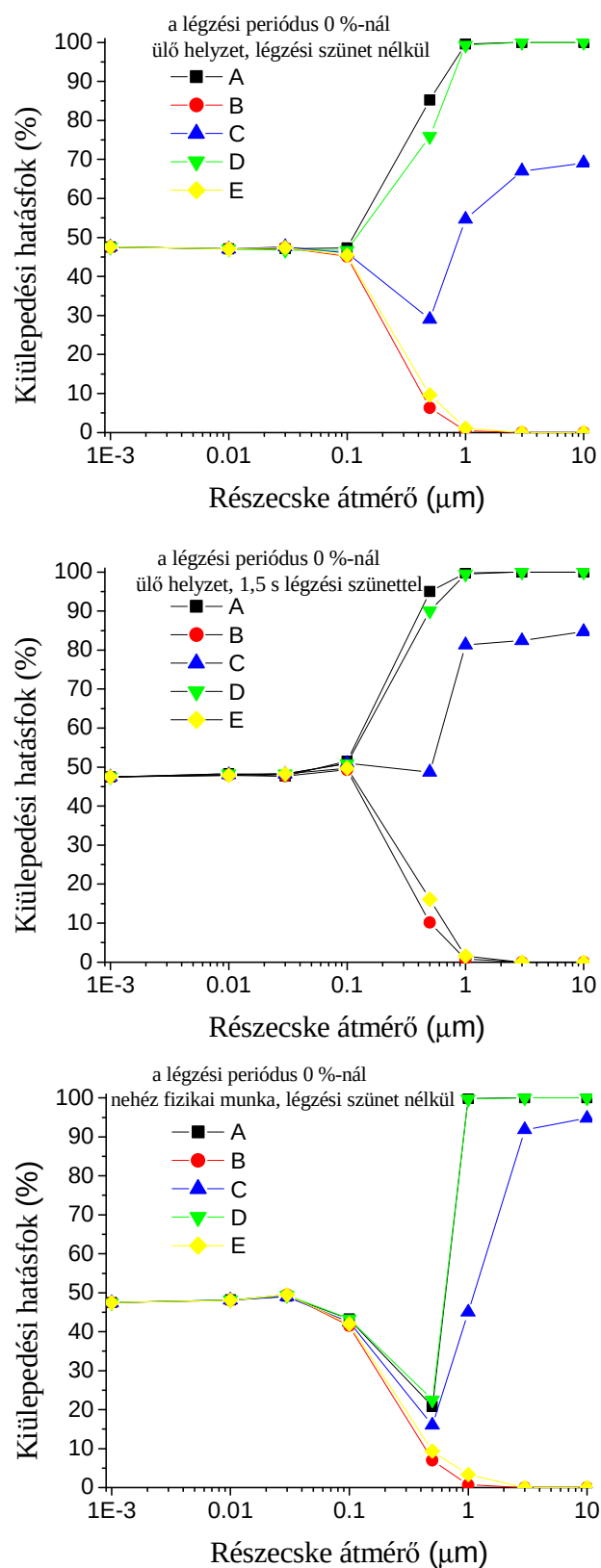
	a_0	a_1	a_2	b_1	b_2	h_1	h_2
A	46.91	46.91	100	0	0	0.041	-3.154
B	45.587	45.587	100	0	0	0.089	-3
C	0	47.205	67	27.369	3.423	0.298	-3.35
D	0	47.077	0	38.225	3.332	0	0
E	0	46.983	0	82.172	3.755	0	0

Ülő helyzetnek megfelelő légzés, a kilégzés utáni 1,5 s-os szünettel:

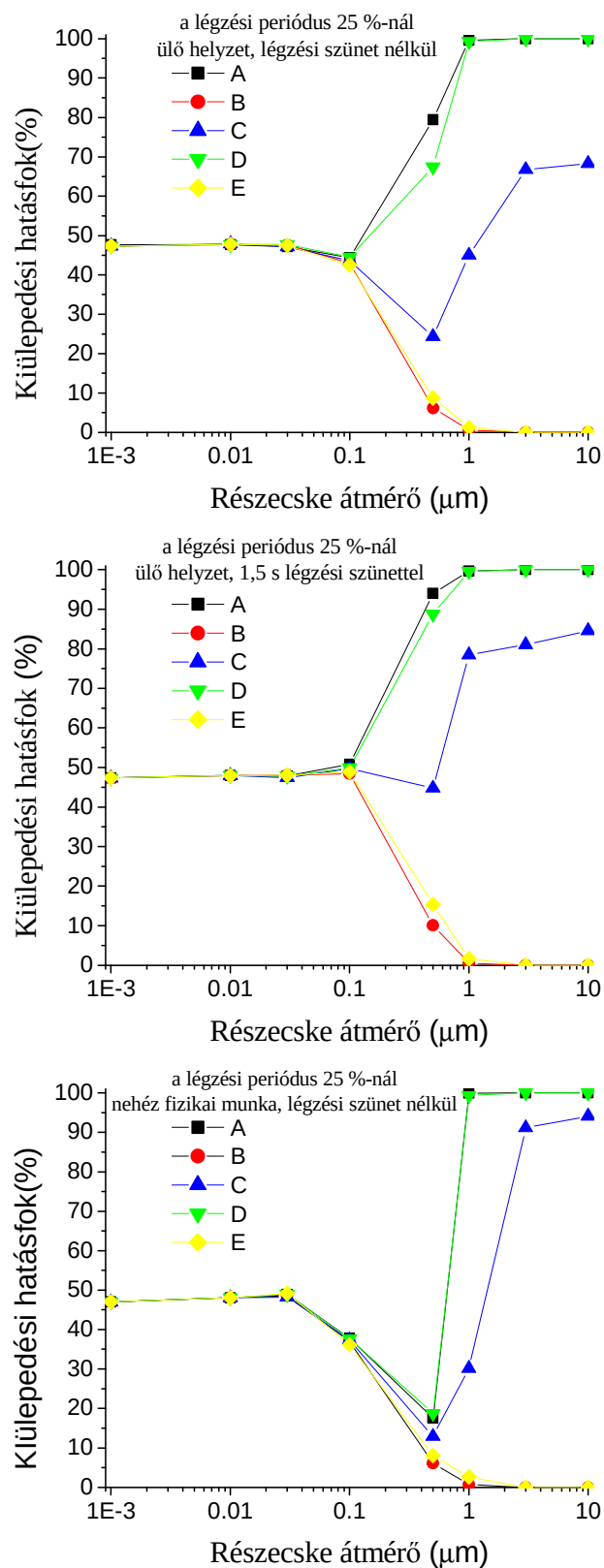
	a_0	a_1	a_2	b_1	b_2	h_1	h_2
A	47.725	47.725	100	0	0	0.013	-2.981
B	47.855	47.855	100	0	0	0.035	-2.713
C	48.679	48.679	83.568		0	0	0.069 -14.05
D	0	48.449	0	18.73	3.12	0	0
E	0	48.092	0	173.92	5.55	0	0

Nehéz fizikai munkának megfelelő légzés, légzési szünet nélkül:

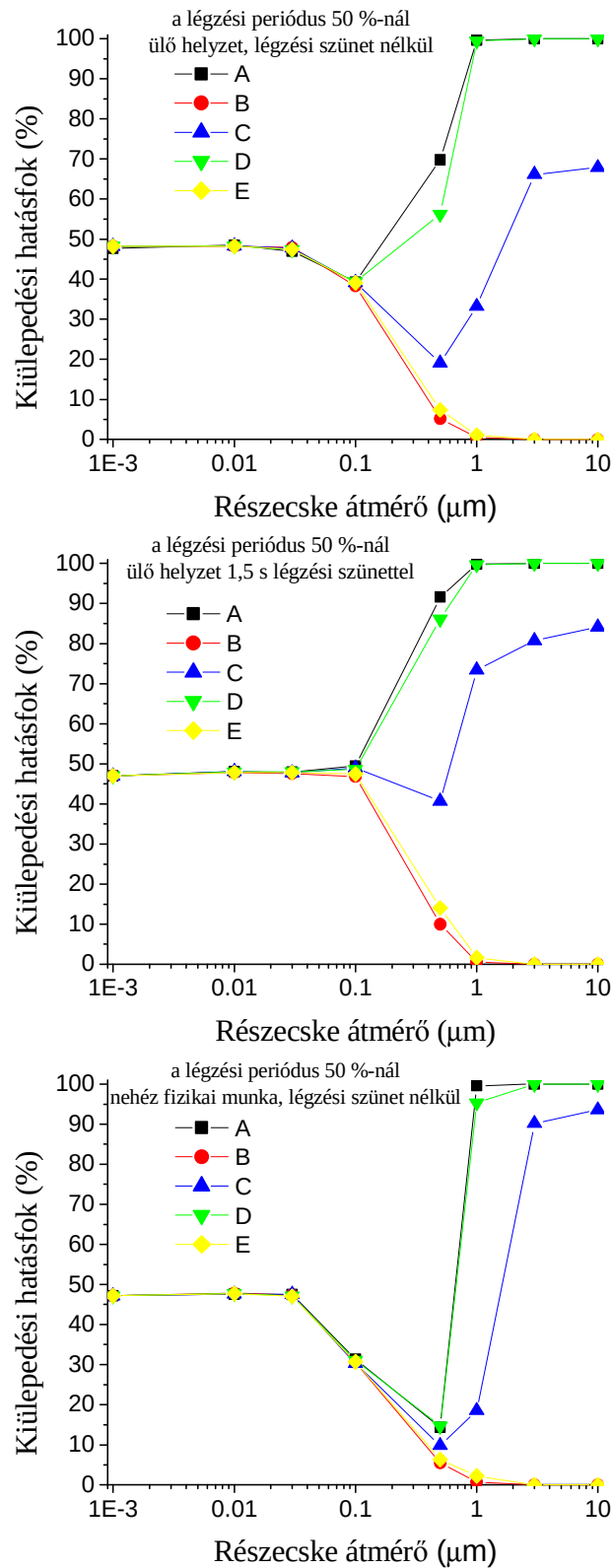
	a_0	a_1	a_2	b_1	b_2	h_1	h_2
A	0	48	100	18.889	2.803	0.138	-6.006
B	0	48	100	18.9	2.8	0.14	-6
C	0	48	95	26.327	2.35	1.2	-3.159
D	48	48	0	0	0	0.058	-2.099
E	48	48	0	0	0	0.032	-2.334



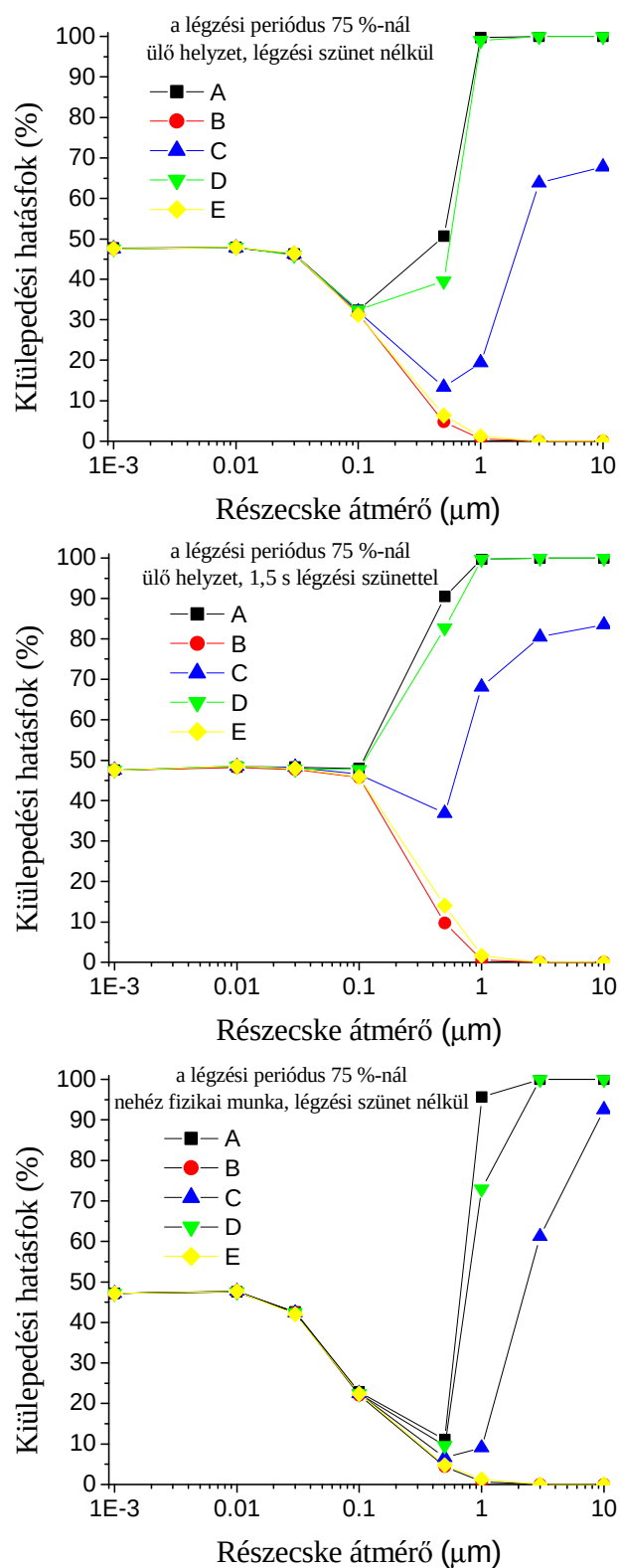
89. ábra Alveoláris kiülepedéshatások-értékek mint a részecskeméret függvénye az A–E gravitációs irányultságok eseteiben. A részecskék a belégzés kezdeténél lépnek az alveolusba.



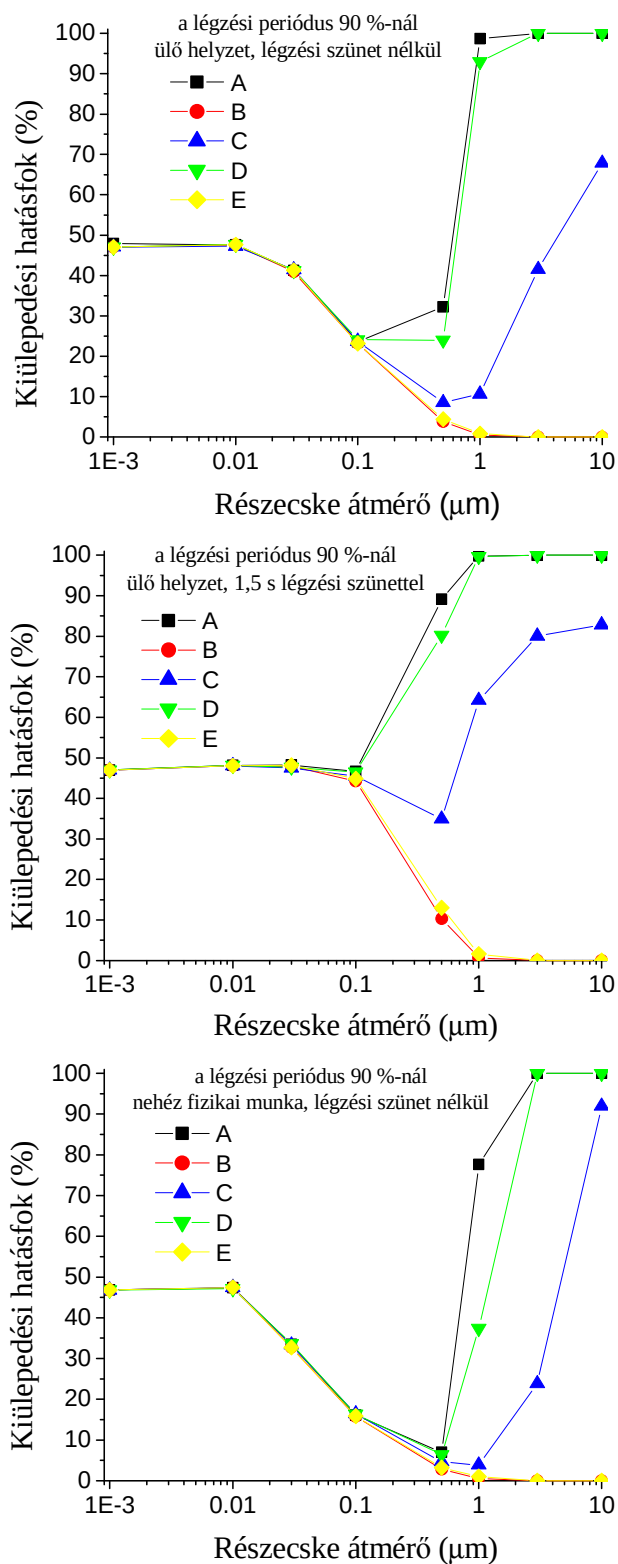
90. ábra Alveoláris kiülepedéshatásfok-értékek mint a részecskeméret függvénye az A–E gravitációs irányultságok eseteiben. A részecskék a belégzési idő negyedénél lépnek az alveolusba.



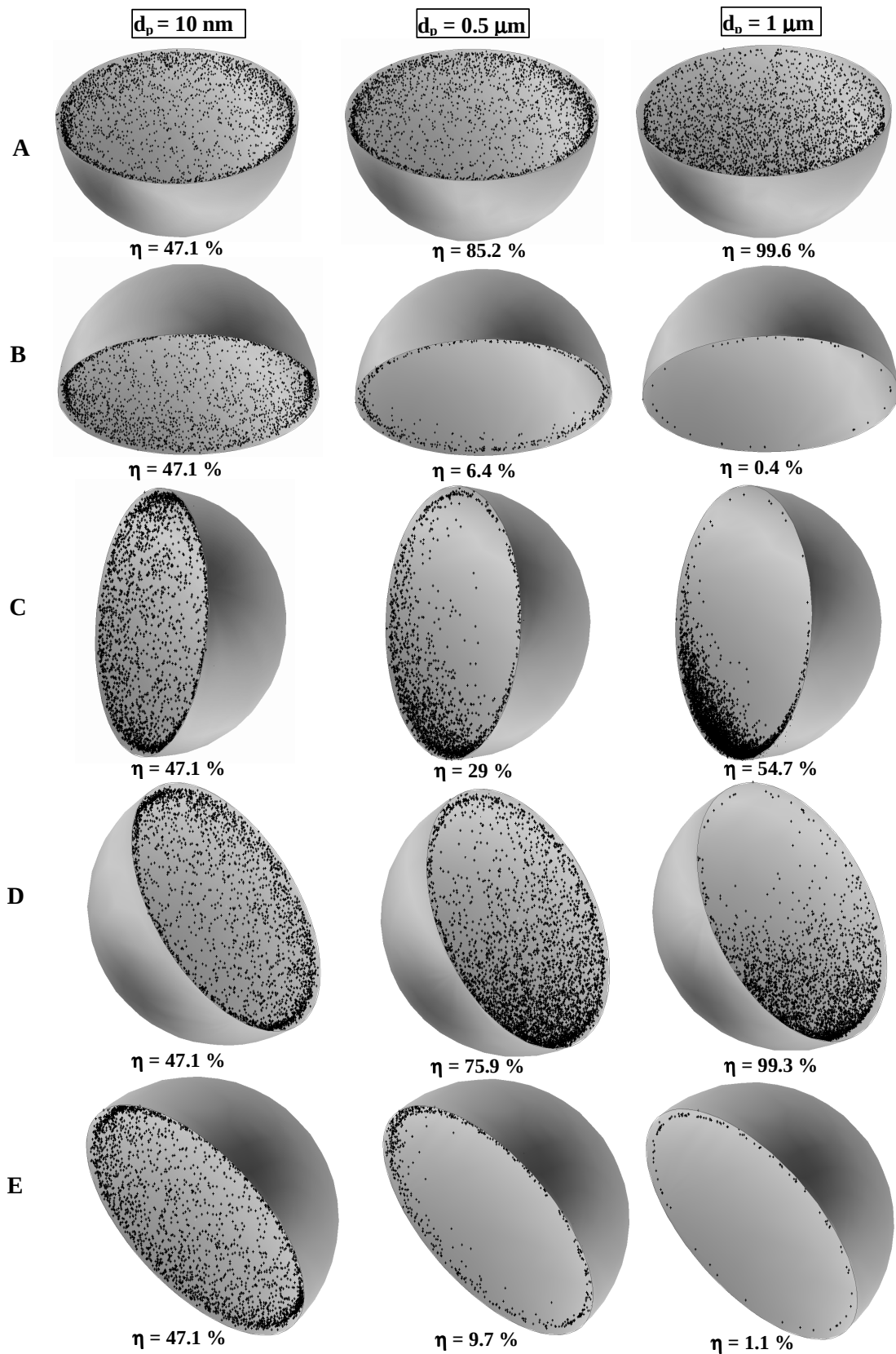
91. ábra Alveoláris kiülepedési hatásfok-értékek mint a részecskeméret függvénye az A–E gravitációs irányultságok eseteiben. A részecskék a belégzési idő felénél lépnek az alveolusba.



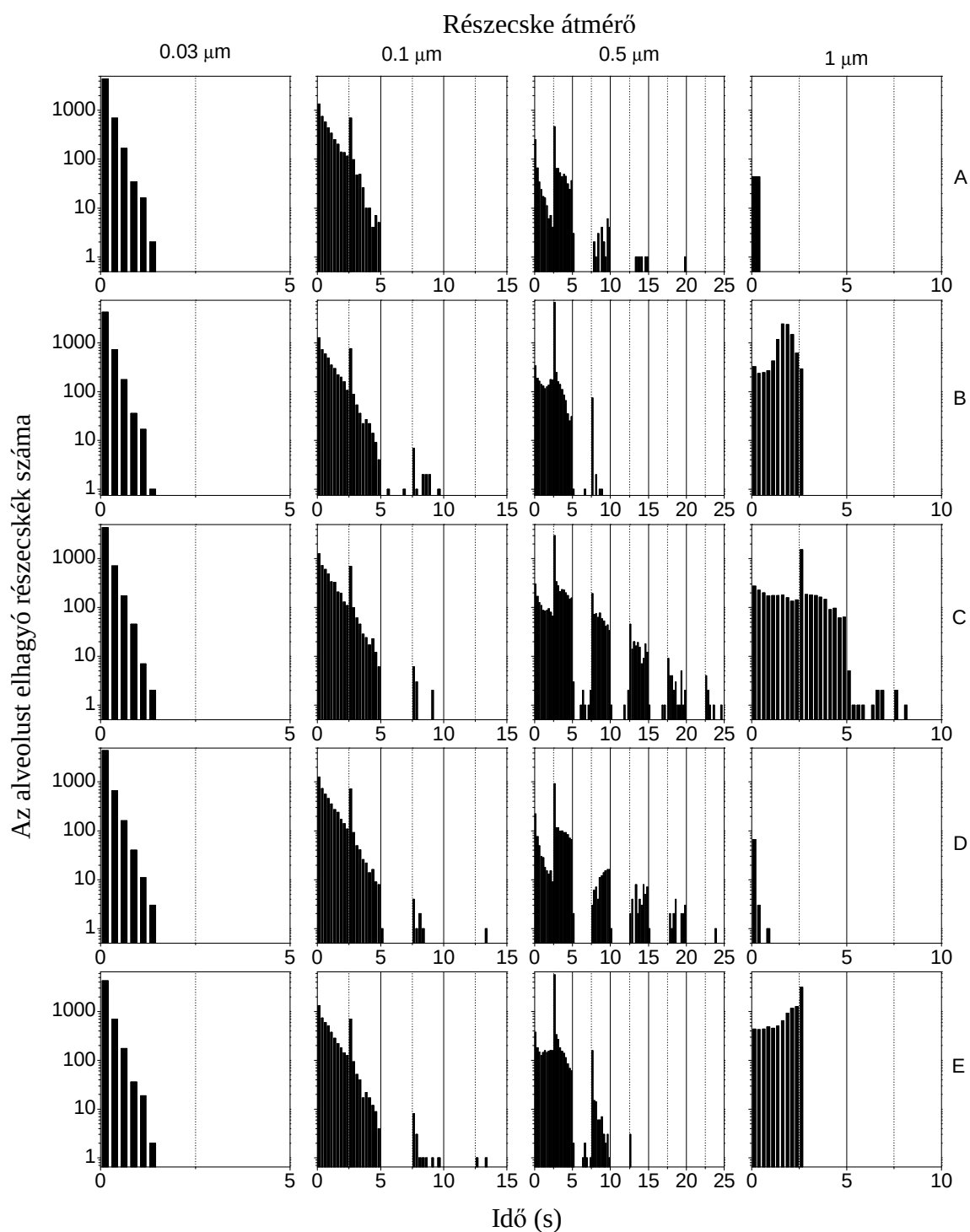
92. ábra Alveoláris kiülepedéshatásfok-értékek mint a részecskeméret függvénye az A–E gravitációs irányultságok eseteiben. A részecskék a belégzési idő háromnegyedénél lépnek az alveolusba.



93. ábra Alveoláris kiülepedéshatásfok-értékek mint a részecskeméret függvénye az A–E gravitációs irányultságok eseteiben. A részecskék a belégzési idő 90 százalékánál lépnek az alveolusba.



94. ábra Alveoláris részecskekiülepedés-eloszlások három különböző részecskeméretre öt gravitációs irányultság esetén. A részecskék az ülő helyzetnek megfelelő szünet nélküli légzési ciklus kezdetén lépnek az alveolusba; η a kiülepedési hatásfok.



95. ábra Az alveolusban ki nem ülepedett részecskék alveolusban töltött idejének eloszlása, 10^4 alveolusba jutó részecskére, négy részecskeméret (0,03, 0,1, 0,5 és 1 μm) és öt gravitációs irányultság (A–E) esetén. A részecskék a belégzés kezdetén léptek az alveolusba. A légzési idő 5 s, légzési szünet nincs. Az időskála belégzéssel kezdődik, az eloszlások időlépése pedig 0,25 s.

6. Inhalált radonleánytermékek mikrodozimetriája

6.1. A kis dózisok biológiai hatásának sejtszintű modellezése és a radon

A kis dózisok emberi egészségre gyakorolt hatásának témaköre felveti a sugárvédelem, a sugárbiológia és a toxikológia legalapvetőbb kérdését, nevezetesen, hogy hogyan függ kis terhelések esetén a biológiai hatás a dózistól. A lineáris küszöb nélküli dózis–hatás összefüggés, az LNT (Linear Non-Threshold) hipotézis a kis dózisok tartományában az egyik legvitatottabb kérdés e tudományterületeken. Kis dózist ma a 100 mSv effektív dózis alatti terheléseket nevezik. A kis terhelések dózis–hatás összefüggését egyrészt ott érdemes tanulmányozni, ahol a legtöbb az adat, ez az ionizáló sugárzásokra vonatkozóan a radonleányelemek okozta tüdőrák. Másrészt olyan sugárbiológiai hatását érdemes vizsgálni, amely jelentős és lehetőleg lokális biológiai elváltozást okoz. Ilyen az alfa-sugárzás. Mivel a radon és leányelemei elsősorban alfa-sugárzással fejtik ki a biológiai reakciót, ezért a radon okozta tüdőrák vizsgálatánál az elemzéshez kiválasztott két szempont találkozik.

A humán kísérletekkel etikai gondok merülnek fel. Az állatkísérletek emberre vonatkozó extrapolálhatósága kérdéses, és esetenként szintén etikai problémákat vonnak maguk után. Az epidemiológiai tanulmányok nem adnak megfelelő választ az LNT kérdésre, bennük túl sok, a biológiai hatást befolyásoló paraméter keveredik, általában a statisztika sem elegendően nagy, ezenkívül biológiai folyamatok mechanizmusairól gyakorlatilag semmit sem mondanak. Egyelőre úgy tűnik, hogy leginkább egy, az összegyűlt sejtbiológiai, orvosi és epidemiológiai információkat egyesítő, komplex tüdőrák-keletkezési modell járhat majd sikerrel e tématerületen.

Az ionizáló sugárzások biológiai hatásának vizsgálatához az egyik legnagyobb adatbázis a korábbi uránbányászok viszonylag nagy részénél fellépő centrális légúti tüdőrák, amit a magas radonbomlástermék-koncentráció okozott. Az inhalált radonbomlástermék egyben az egész lakosságot érintő sugárterhelés legnagyobb komponense is, aminek hatása manapság jórészt még ismeretlen. Az USA Környezetvédelmi Hivatalának álláspontja szerint az USA-ban a dohányzás után a radon a legfőbb tüdőrák-kockázati faktor, ezenkívül nemdohányzóknál és passzív dohányosoknál az első tüdőrák okozó tényező. Évente kb. 21 ezer ember hal meg az USA-ban a radon bomlástermékei okozta tüdőrákban (Field 2001, EPA 2003). Európában ma minden 10–18. ember hal meg tüdőrákban, ennek kb. 9 %-a tulajdonítható a radonnak (Darby és mások 2004). Ez azt jelenti, hogy Európában a lakosság közel 1 %-a a belélegzett radonbomlástermékek áldozata.

Az inhalált radonleánytermékek modellezésével nemcsak azért érdemes foglalkoznunk, mert hasznos információt nyerhetünk az LNT hipotézis vonatkozásában, hanem azért is, mert előbb-utóbb eljuthatunk egy biofizikai mechanizmusokon alapuló tüdőrák-keletkezési modellhez, azaz egy mechanisztikus rákkeletkezési és rákkockázati modellhez. A mai rákkeletkezési modellek (egy)sejtmodellek, és számos nehézség adódik velük kapcsolatban. Ezeknek az egyik oka, hogy a mutáció, a sejtranszformáció, a tumorképződés és tumorfejlődés egyes fázisai közötti átalakulások valószínűségei nem eléggé ismertek, másrészt az utóbbi évek sugárbiológiai kísérletei arra mutatnak, hogy a rák kialakulásában nagy szerepe lehet az úgynevezett bystander effektusnak (közvetlen hatás) és a géinstabilitásnak. A mai rákkeletkezési sejtmodellek e mechanizmusokat még általában nem tudják megfelelően leírni. A radonleánytermékek inhalációja okozta fizikai és biofizikai mechanizmusok elemzése egyszer — remélhetőleg — olyan kérdésekben is segíthet, hogy reális-e a félelem a sugárzás kis dózisaitól, az egészséget illetően milyen kockázattal állunk szemben, vagy hogy milyen és mekkora védelemre van szükség a sugárzás kis dózisainak tartományában.

Megemlítjük, hogy a radonleánytermékek közt béta-sugárzó is van. A béta-sugárzás ionizáló képessége azonban három nagyságrenddel kisebb, mint az alfa-sugárzásé, ezért

biológiai hatását eddig elhanyagoltuk, és nincs tudomásunk arról, hogy bárki is figyelembe vette volna. A bystander hatás miatt azonban tervezzük, hogy ezzel a témakörrel is foglalkozunk.

Nem az inhalált radon, hanem kizárólag a leánytermékei lehetnek felelősek a tüdőrákéért, mert a radon nemesgáz lévén nem ülepedik ki a légutak falán, és felezési ideje a centrális légutakban eltöltött tartózkodási időhöz képest hat nagyságrenddel nagyobb. Uránbányászoknál az esetek zömében a tüdőrák a centrális légutakban alakult ki. Ezekben az esetekben a centrális légúti sugárterhelés jóval több mint 99%-a a leánytermékektől, és nem a radontól származik.

A teljes légzőrendszeri tudómodellek, mint például a sztochasztikus tudómodell, nem képesek a sejtszintű terhelés meghatározására. Azok maximális felbontása a légúti generációnkénti átlagos terhelés meghatározását teszik csak lehetővé. Mint a 4. fejezetben már láttuk, a centrális légutakban a terhelés sejtszintű nagyságrendekben inhomogén, ezért a teljes légzőrendszeri modellek nem vezethetnek a sejt- vagy sejtkörnyezetszintű folyamatok tisztázásához. Különösen a kis dózisok tartományában nem, hiszen az utóbbi évek sejtbiológiai *in vitro* kísérleteinek eredményei szerint e tartományban a biofizikai folyamatok többnyire erősen nemlineárisak.

6.2. A radonleánytermékek okozta tüdőrák kialakulásának helye a légzőrendszerben

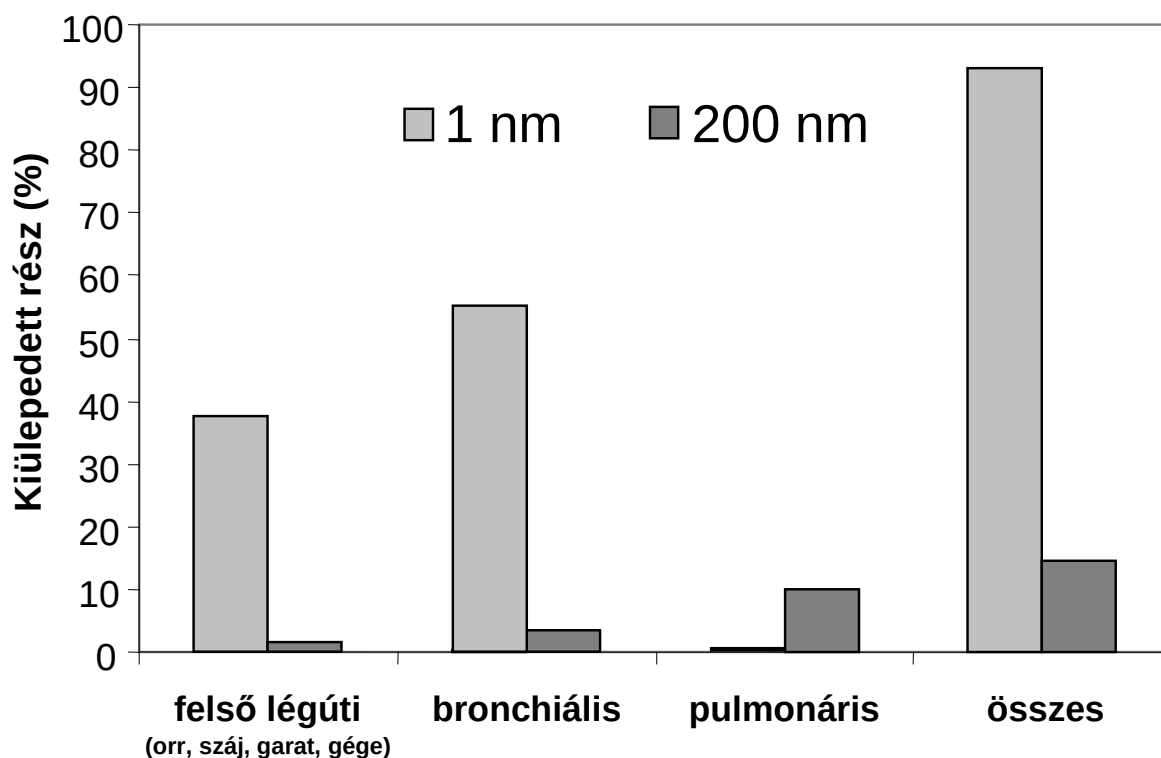
Az uránbányászok tüdejének szövettani tanulmányozása arra mutat, hogy erős a korreláció a radonleánytermékek primer légúti depozícióeloszlása és a neoplasztikus (rákos) sejt sérülések térbeli eloszlása között. A pre-neoplasztikus és a neoplasztikus sejt sérülések zöme, valamint a hisztológiai elemzések alapján becsült tüdőrák-keletkezési hely az esetek nagy részében a 3–5. légúti elágazások csúcsa (karina régiója).

Ha a cél a rák kialakulásának folyamatait leíró kockázati modell megalkotása, akkor a terhelés eloszlását legalább a rák kialakulását meghatározó paraméterek eloszlásának szintjén kell leírni. Ez a mai sugárbiológia szerint valószínűleg a sejt, vagy a sejt környezet szintje. Természetesen lehetséges, hogy ez nem elegendő, és a sejten, vagy a sejtmagon belüli folyamatoknak van kulcsszerepe a rák kialakulásában. Mivel azonban a depozíciós forró területek mérete jóval nagyobb, mint a sejtek mérete, ezért még ez esetben is elegendő, ha e forró területek terheléseloszlásának főbb paramétereit határozzuk meg, mert abból már Monte Carlo módszerrel modellezhetőek a sejten belüli terhelések vagy alfa-találatok.

A sejtszintű terhelések eloszlásainak meghatározása nélkül nemigen várható áttörés e szakterületen. A radonleánytermékek kiülepedéseloszlása ugyanis erősen inhomogén a centrális légutak felülete mentén, és így az átlagterhelés nem sokat mond a sejtszintű folyamatokra vonatkozóan.

Az aeroszol részecskékre ki nem tapadt radonleánytermékek átmérője kb. 1 nm. Ez a leánytermék ionja és az ahhoz adszorbeálódott néhány vízmolekula méretét jelenti. Az aeroszolra kitapadt frakció leggyakoribb átmérője gyakorlatilag megegyezik a levegőben lévő aeroszol részecskék szám szerinti eloszlásának leggyakoribb átmérőjével, amely aerodinamikai ekvivalens átmérőben kb. 200 nm (Haninger 1997). Ha a sztochasztikus tudómodellel a teljes és a regionális radonleánytermék kiülepedéseloszlását mind a ki nem tapadt, mind a kitapadt frakcióra kiszámítjuk, akkor könnyű fizikai munkának megfelelő légzés esetén felnőtt emberre a 87. ábrán látható eloszlást kapjuk. Mint várható volt, a ki nem tapadt hányad kiülepedési valószínűsége jóval nagyobb, kivéve a pulmonáris (acináris) régióban, ahová nemigen jutnak le e részecskék, mert diffúzió révén már kiülepedtek a légzőrendszer feljebb lévő szakaszain. Megjegyzendő, hogy, ugyan a ki nem tapadt frakció kiülepedési valószínűsége nagyobb a bronchiális régióban, mint a kitapadté, ez nem jelenti

azt, hogy ezeknek a bronchiális légúti terhelése nagyobb, mert az uránbányák és a lakások levegőjében legfeljebb csak néhány százalék a ki nem tapadt hányad. Ezenkívül a ki nem tapadt részecske nagy valószínűséggel csak ^{218}Po lehet, aminek alfa-energiája kisebb, az alfa-nyoma pedig rövidebb, mint a ^{214}Po -é. A rövidebb alfa-nyom kisebb valószínűséggel éri el a bazális sejteket. Az természetesen igaz, hogy a ^{218}Po -ból ^{214}Po lesz, és így a kisebb energiájú alfa-nyomot egy nagyobb energiájú fogja követni kb. ötven perccel később.

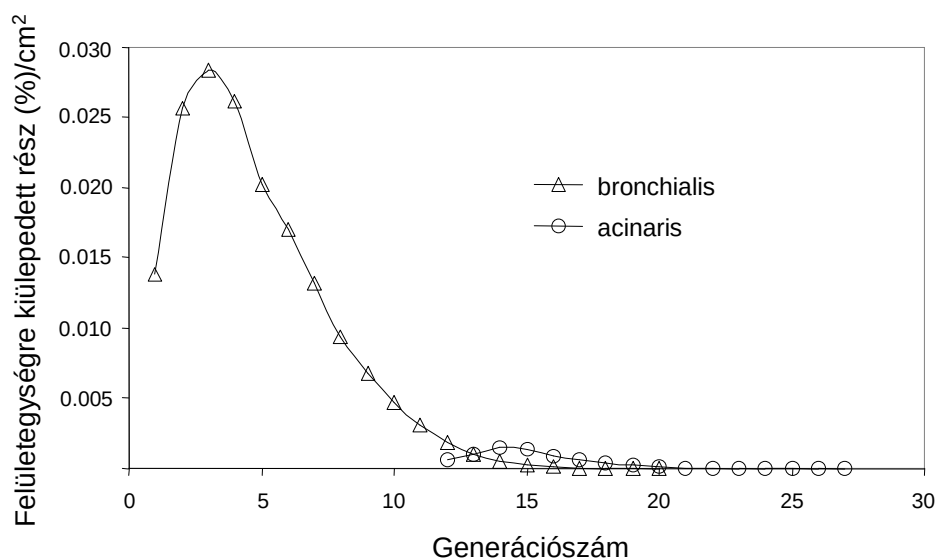


Könnyű fizikai munkának megfelelő légzés

87. ábra A sztochasztikus tüdőmodellel számolt kitapadt és a ki nem tapadt radonleányelemek légzőrendszeri regionális és teljes kiülepedéseloszlása könnyű fizikai munkának megfelelő légzés esetén felnőtt embernél

Az 87. ábráról még nem látható, hogy miért a centrális légutakban alakul ki a radonleányelem indukálta tüdőrák. Ez egyben arra is rámutat, hogy az egész légzőrendszeri tüdő- és mikrodozimetriai modellek nem alkalmasak sem a biofizikai vagy a biológiai folyamatok vizsgálatára, sem a kockázatbecslésre. Ha a sztochasztikus tüdőmodellel kapott légúti generációnkénti depozíciós frakciót elosztjuk az adott generáció felületével, azaz generációnkénti depozíciósűrűséget számolunk, akkor a nagy centrális légutaknál éles maximumot kapunk (88. ábra). Ez azt mutatja, hogy már a légúti generációkra átlagolt terhelés is maximumot mutat a 3–5. generációnál, éppen ott, ahol a korai uránbányászoknál a neoplasztikus sejsérüléseket kimutatták.

Ahhoz, hogy a sejszintű terheléseloszlást meghatározhassuk, háromdimenziós tüdőgeometriára és numerikus áramlástani számításokra van szükség. E számítási módszer lehetővé teszi az adott feladathoz megfelelő pontosságú radonleányelem-kiülepedéseloszlás meghatározását.



88. ábra A légúti generációnkénti átlagos depozíciósűrűség eloszlása a kitapadt radonleányelemek esetében könnyű fizikai munkának megfelelő légzésnél

6.3. Az inhalált radonleánytermékek sejtszintű kiülepedéseloszlásának meghatározása

Az inhalált radonszármazékok légúti lokális kiülepedését numerikus levegő- és részecskeáramlási számításokkal lehet meghatározni. Mint ahogy azt a 3. fejezetben már láttuk, a CFD (computational fluid dynamics) módszerek a transzportegyenletek numerikus megoldásán alapulnak, és az áramlási térre jellemző paraméterértékeket a választott geometriának (itt a légutak geometriájának) kis térrészeire adják meg. A radonleányelemek egészségre gyakorolt hatásának tanulmányozásakor célszerű e térrészt a sejtkörnyezet méretével összemérhető nagyságúnak venni.

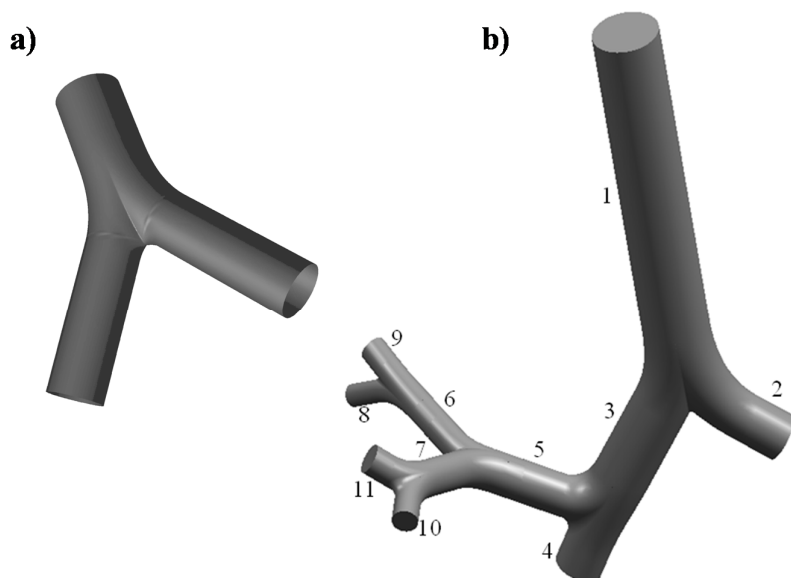
Az inhalált radionuklidok lokális kiülepedéseloszlásának numerikus áramlástani módszerrel történő szimulációja magába foglalja a háromdimenziós légutak geometriájának digitális rekonstrukcióját és térdiszkrétizációját (behálózását), a légúti levegőáramok áramlási terének meghatározását, a radioaktív részecskék légúti trajektóriáinak és kiülepedési helyeinek pontos meghatározását, valamint a kiülepedéseloszlás kvantifikálását. Vizsgáljuk meg ezeket részletesebben.

A légúti geometria számítógépes modellezése és behálózása

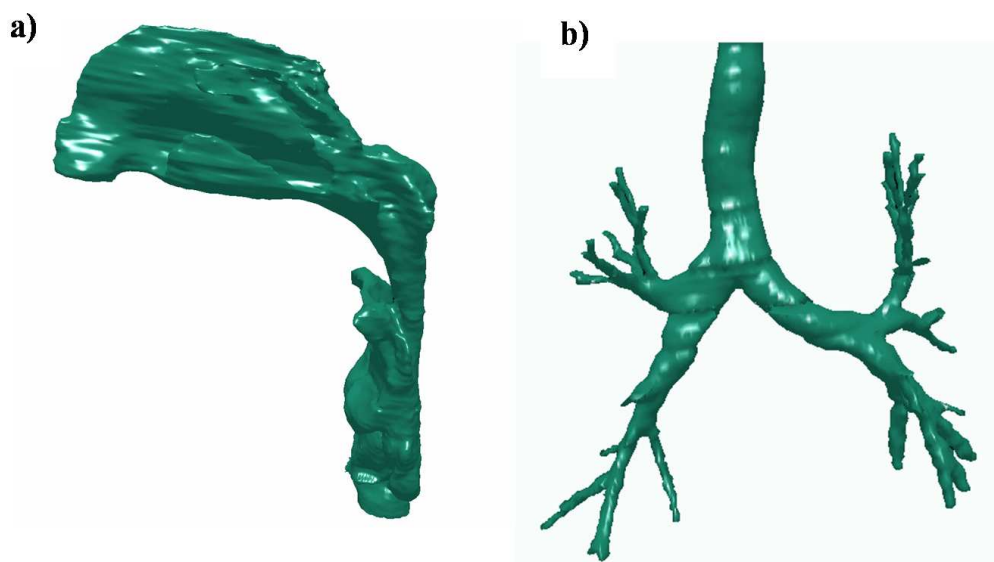
A biológiai hatás pontos leírásának alapvető előfeltétele a morfológiailag realiztikus, háromdimenziós légutak számítógépes megszerkesztése. E területen két fő leírásmód létezik: (i) mért morfometriai adatokon alapuló, matematikailag nagyjából egzaktul definiált felületeket tartalmazó, idealizált geometriák létrehozása; (ii) orvosi képalkotó módszerekkel felvett rétegfelvételeken alapuló geometriák szerkesztése. Mindkét módszernek léteznek előnyei és hátrányai is. Az első eljárással készült geometriák főbb előnyei, hogy reprodukálhatók és viszonylag könnyen behálózhatók. A CT (komputertomográf), vagy MR (mágneses rezonancia) alkalmazásával készített kétdimenziós metszeteken alapuló háromdimenziós légúti felületek realiztikusabbak, de az orvosi képalkotó eszközök mai felbontóképessége mellett csak a nagyobb légutak, azaz a felső légutak és a nagy bronchusok (1–5. generáció) geometriája rekonstruálható, és e geometriák berácsozása is bonyolult.

Az első módszer esetében a bronchiális részt légúti elágazásegységekből rakjuk össze, amelyeket morfometriai paraméterek alapján szerkesztünk meg (Hegedűs, Balásházy, Farkas

2004). E paraméterek: az elágazások anya- és leányágainak hossza és átmérője, az elágazási szögek, a leányágak görbületi sugarai és a leányágakat összekötő nyereg görbületi sugara. Az elágazásokat anatómiailag realisztikus gravitációs szögeknek megfelelően rakjuk össze, ezáltal a 3. fejezetben leírt módon, komplex légúti szegmenseket kapunk (89. ábra).



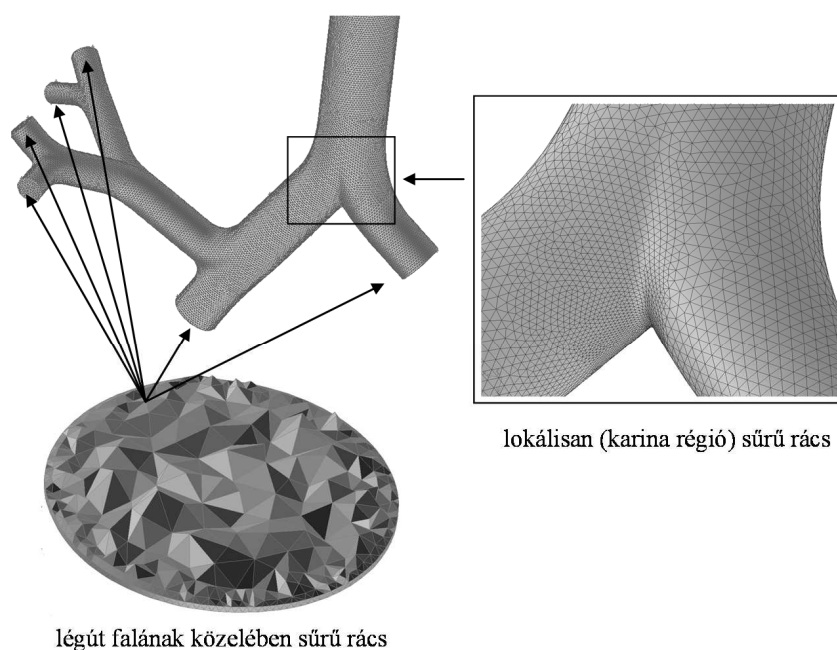
89. ábra Háromdimenziós centrális légúti geometriák. a) szimmetrikus légúti elágazásegység; b) aszimmetrikus elágazásegységekből felépített tracheobronchiális légúti szegmens: 1 – légcső (trachea), 2 – bal főhörgő, 3 – jobb főhörgő, 4 – bronchus intermedius, a jobb főhörgő folytatása, a jobb közép és jobb alsó lebenyhörgők anyaga, 5 – jobb felső lebenyhörgő, 6, 7 – szegmentális hörgők, a jobb felső lebenyhörgő leányágai, 8, 9, 10, 11 – szubssegmentális hörgők, a szegmentális hörgők leányágai.



90. ábra Rétegfelvételekből készült háromdimenziós légúti geometriák. a) orr-garat-gége; b) tracheobronhiális légutak.

A légutak háromdimenziós számítógépes modellje előállítható CT vagy MR rétegfelvételek alapján is. A képpontok szürke árnyalata a szövet, csont, levegő stb. sűrűségétől függ, az intenzitások elemzése révén pedig lehetőség van a légutak szegmentálására. Megfelelő programmal a légutakat határoló görbékből háromdimenziós felület vagy térfogat generálható (90. ábra). A módszer leginkább a felső légutak esetében hatékony, ahol a méretek nagyobbak (Balásházy és mások 2005b).

A légutak falai által határolt térrészt hálózással lehet számítási tartománnyá alakítani. Ez azt jelenti, hogy a szóban forgó térfogatot sok kis térfogatelemre osztjuk. Minél nagyobb az elemi térfogatok (cellák) száma, annál jobb lesz az áramlási mező felbontása és ezáltal pontosabb a belélegzett részecskék számított depozícióeloszlása. Ugyanakkor a számítógépes kapacitások felső korlátot szabnak a cellaszámnak. Ahhoz, hogy mindkét szempontnak megfeleljünk, a numerikus rácsnak érdemes inhomogénnek lennie, amely sűrűbb a falak közelében, ott, ahol a levegő sebességgradiense nagy. Ezenkívül célszerű a cellákat besűríteni azokon a helyeken, ahol a kiüledés várhatóan erőteljesebb lesz. Egy ilyen, strukturálatlan, tetraéderes, inhomogén matematikai hálót mutat a 91. ábra.

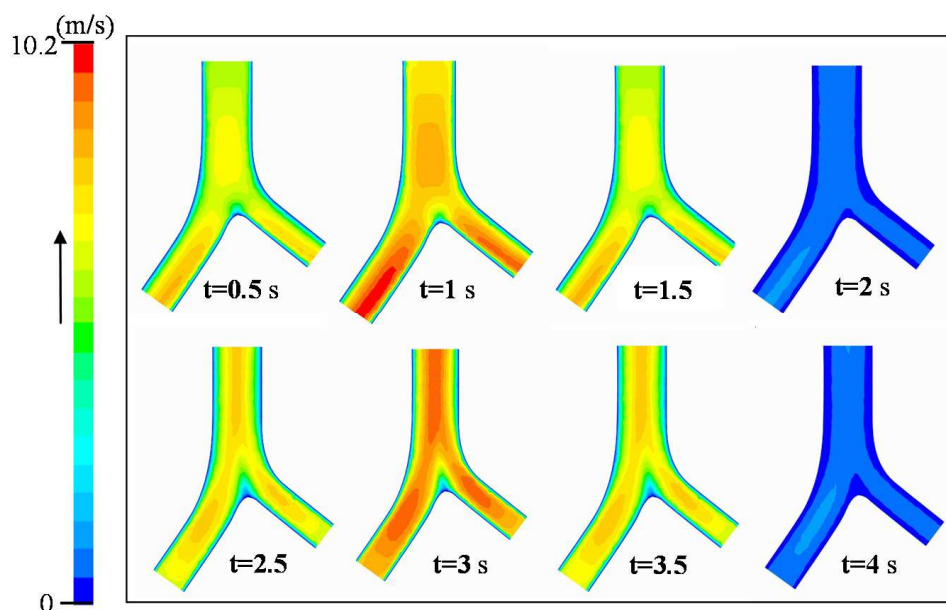


91. ábra Inhomogén matematikai rács a centrális légutaknak egy ötgenerációs szegmensén

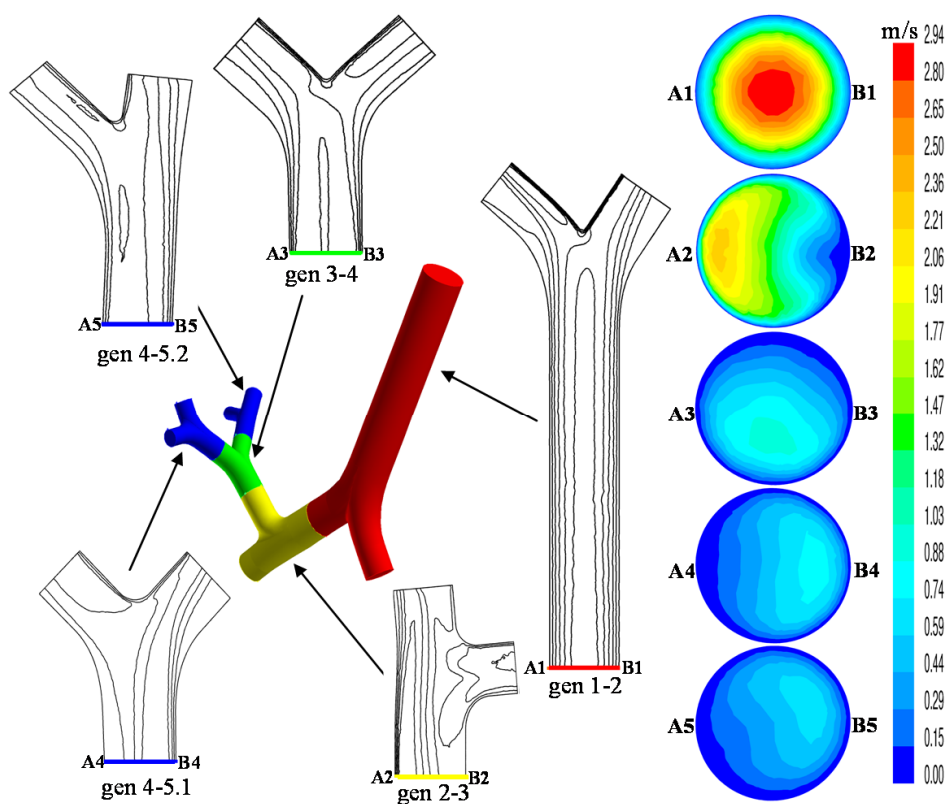
A levegő áramlási terének meghatározása

A légutakban a ki nem tapadt és az aeroszolakra kitapadt radonleányelemeket a be- és kilélegzett levegő szállítja. Ahhoz, hogy meghatározzuk a radionuklidok pályáit és pontos kiüledési helyét, ismernünk kell a levegő áramlási terét. Modellezésünk során állandó hőmérséklettel számolunk, és a légutakban áramló levegőt állandó sűrűségűnek vehetjük, az áramlási mező jellemezhető a számítási térfogatelemekkel, azaz a generált matematikai háló celláira jellemző sebességvektorokkal és nyomásértékekkel. Ezeket tömeg- és impulzusmegmaradási egyenletek numerikus megoldása révén kapjuk meg. Az egyenleteket a FLUENT CFD nevű áramlástani kódba épített, végestérfogat-módszerrel oldottuk meg (Fluent Manual 2001). Annak függvényében, hogy melyik légúti szakaszt akarjuk leírni, illetve milyen légzési módot modellezünk, az áramlás lehet lamináris vagy turbulens (Finlay és mások 1996), valamint stacionárius vagy időfüggő. Általában a felső légutakban kialakuló

levegőáramok turbulensek, a centrális légutak bronchusaiban a turbulencia kihal, a perifériákon pedig már mindig lamináris az áramlás.



92. ábra A levegő időfüggő sebességtere egy aszimmetrikus légúti elágazásban a légzési ciklus különböző időpontjaiban. A bemeneti sebességprofil egy olyan paraboloid, amelynek minden pontjában az idővel szinuszosan változik a sebesség. A térfogatáram 7,5 l/perc, a légzési frekvencia 15 perc⁻¹.



93. ábra A belélegzett levegő stacioner sebességtérének szintvonalas ábrázolása az öt elágazás fősíkjában (bal oldal) és az öt légúti elágazás bemeneti sebességprofilja (jobb oldal). A légcsőre vonatkoztatott térfogati levegőáram 18 l/perc.

Bemutatunk egy-egy példát időfüggő és stacionárius áramlásra. A 92. ábra egy légzési ciklus során kialakuló időfüggő sebességmezőt ábrázol egy aszimmetrikus, bronchiális légúti elágazás fősíkjában. A 93. ábra a belélegzett levegő sebességterének szintvonalait mutatja a 89. b) ábrán is látható ötgenerációs légúti szegmensben, azaz a légcsőben és a jobb felső lebenybe vezető 4 generációban. A szintvonalas ábrázolás esetén folytonos vonallal kötjük össze az azonos sebességértékkel jellemzett pontokat. A szomszédos szintvonalaknak megfelelő sebességkülönbség állandó. Ezért a sűrű szintvonalakkal jellemzett régiókban a sebességgradiens nagy, míg a ritkább szintvonalú helyeken a sebességprofil laposabb.

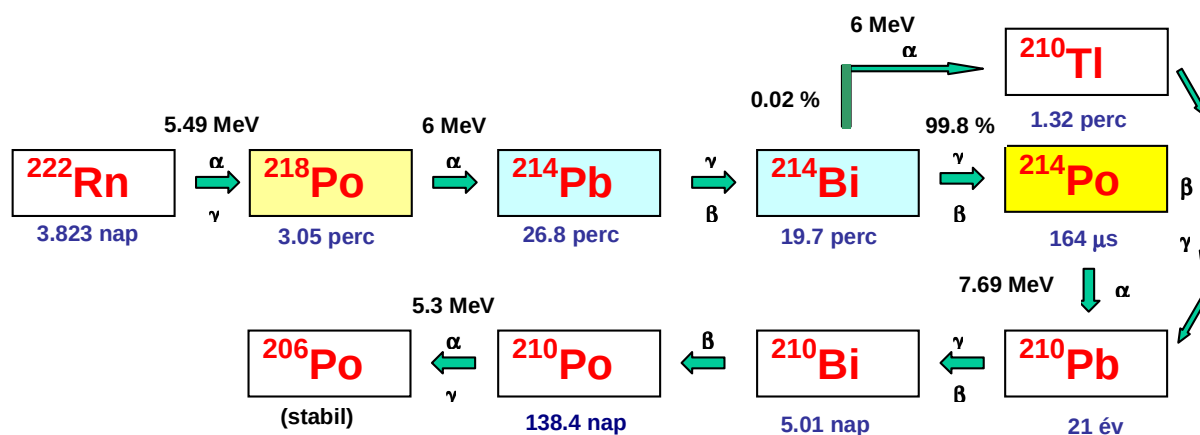
Radonszármazékok légúti transzportjának és kiülepedéseloszlásának modellezése

A ki nem tapadt és a kitapadt radonleányelemek légúti trajektóriáit és kiülepedéseloszlását a részecskékhez rendelt mozgásegyenletek numerikus megoldásával határozhatjuk meg a 3. fejezetben már ismertetett numerikus áramlástani módszerrel. A trajektória-modellt lakásnak és uránbányának megfelelő expozíciós körülményekre alkalmaztuk. Az expozíciós körülmények lakásonként, illetve bányánként különböznek. Ezenkívül az expozíciós paraméterek ugyanazon bánya vagy lakás esetében is időről időre változnak. Ezért nehéz tipikus lakásról vagy bányáról beszélni. Mindennek ellenére, sok mérést figyelembe véve, expozíciós átlagértékeket számíthatunk ki. A lakások esetében ezt könnyebb megtenni, mivel sokkal több adat áll rendelkezésre. Az uránbányák egykori légteréről viszonylag kevés információnk van. Ezért, amíg lakások esetében a világ több mint 2000 különböző helyén mért aktivitáskoncentráció-adatok átlagát alkalmaztuk, addig bányáknál a viszonylag jól dokumentált új-mexikói uránbányát vettük alapul. A számítási modell a konkrét mérési adatok ismeretében bármilyen expozíciós környezetre alkalmazható. Az irodalomból vett légzési és részecske-paramétereket, valamint az expozíciós adatokat a 13. táblázat tartalmazza.

13. táblázat A modellszámítások során alkalmazott légzési és részecske-paraméterek, valamint irodalmi expozíciós adatok

	Lakás		Uránbánya	
Légzési mód	orrlégzés	(ICRP 66, 1994)	orrlégzés	(ICRP 66, 1994)
Térfogatáram	18 liter/perc	(ICRP 66, 1994)	50 liter/perc	(ICRP 66, 1994)
Légzési frekvencia	12 1/perc	(ICRP 66, 1994)	20 1/perc	(ICRP 66, 1994)
Részecskeátmérő	Kitapadt: 200 nm	(Haninger 1997)	Kitapadt: 200 nm	(BEIR VI, 1999)
	Ki nem tapadt: 1,2 nm	(Reineking és társai 1998)	Ki nem tapadt: 1 nm	(BEIR VI, 1999)
Ki nem tapadt hányad	6 %	(Haninger 1997)	1 %	(Samet és társai, 1989)
Aktivitás-koncentrációs arányok (²¹⁸ Po/ ²¹⁴ Pb/ ²¹⁴ Bi)	0,58/0,44/0,29	(UNSCEAR, 2000)	0,60/0,29/0,21	(BEIR VI, 1999)
Potenciális alfaenergia- koncentráció	0,0072 WL	(UNSCEAR, 2000)	5,7 WL	(BEIR VI, 1999)

Az ICRP 66 (ICRP66, 1994) publikáció szerint nyugalmi helyzetben, de még könnyű fizikai munkánál is orrlégzés a jellemző. A lakás esetében nyugalmi, míg bányászoknál könnyű fizikai munkának megfelelő légzési módot választottunk. Aeroszoldepozíciós számításaink során kitapadt radionuklidként a radon négy rövid felezési idejű bomlástermékét (^{218}Po , ^{214}Pb , ^{214}Bi és ^{214}Po) vettük figyelembe. A gáznemű radon nem ülepszik ki a légút falán, ezenkívül felezési ideje nagy (3,8 nap), így annak légúti terhelését elhanyagoltuk. A ^{214}Pb és ^{214}Bi izotópok nem alfa-bomlók (lásd 94. ábra), de a bronchusok falára kitapadva viszonylag rövid idő alatt ^{214}Po -re bomlanak, amely viszont alfa-sugárzó. Ez utóbbi gyakorlatilag azonnal elbomlik (felezési ideje 164 μs), ezért légúti kiülepedését külön nem modelleztük. Az aktivitása egyenlő lesz a ^{214}Bi -ével. Az ^{238}U bomlási sorának további alfa-bomló eleme a ^{210}Po , amely a ^{214}Po -ból a ^{210}Pb és a ^{210}Bi -en keresztül jön létre. Ezek együttes felezési ideje közel 21 év, saját felezési ideje pedig 138,4 nap. A tüdő gyors tisztulási mechanizmusait figyelembe véve, ezen izotóp terhelése is elhanyagolható. Modellszámításainkban a ki nem tapadt hányadot teljes mértékben a ^{218}Po jelenti. Ennek a közelítésnek az alapját az a kísérleti tapasztalat képezi, hogy a többi ki nem tapadt izotóp a ki nem tapadt hányad aktivitásának csupán a tizedét adja (UNSCEAR, 2000). Ennek az az oka, hogy a ^{218}Po nagy része még elbomlása előtt kitapad a levegőben található részecskékre.



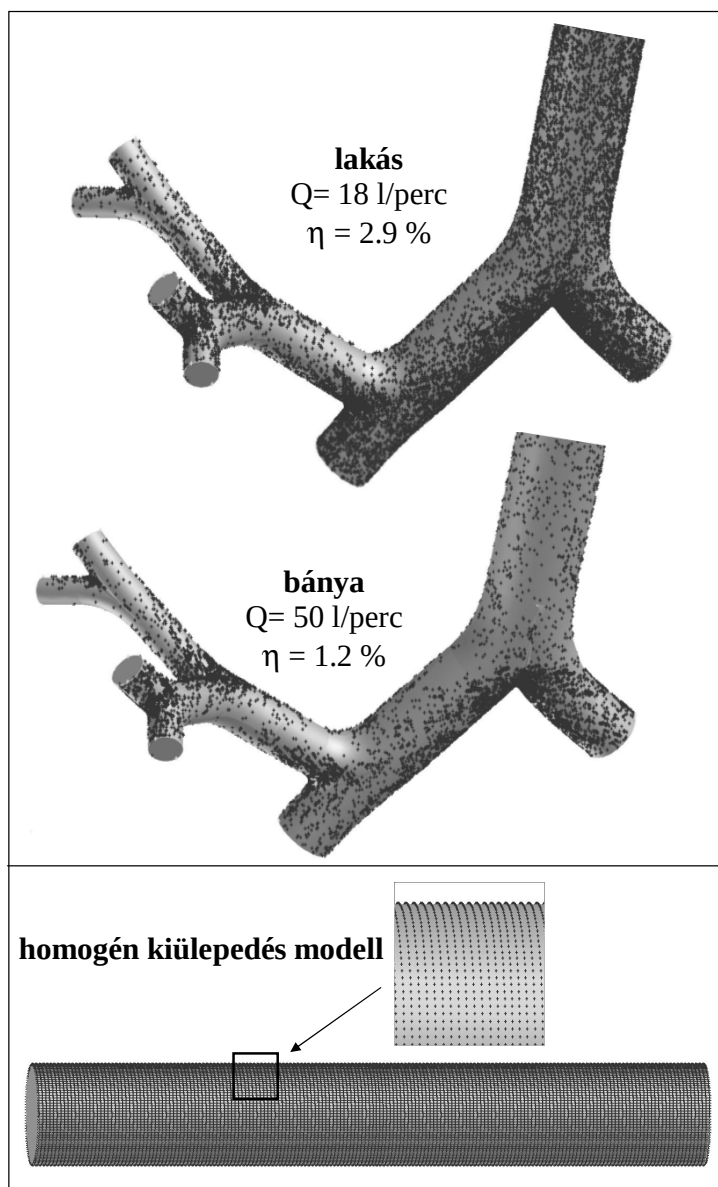
94. ábra Az ^{238}U bomlási sora a ^{222}Rn -től kezdődően

Statisztikai okokból indokolt minél nagyobb számú inhalált részecske pályájának követése. Az itt bemutatott számításokban tízmillió belélegzett részecske trajektóriáját számítottuk ki. A belélegzett radonleányelemek centrális légúti kiülepedésének szimulációit mind lakásnak, mind uránbányának megfelelő sugárexpozíciós adatokra is elvégeztük.

A felső légúti kiülepedést az első két fejezetben bemutatott sztochasztikus tüdőmodell legújabb verziójával számítottuk ki. E modellel a bányára jellemző légzési paraméterek mellett a kitapadt frakcióra 3,3 %, a ki nem tapadt frakciókra pedig 82 %-os felső légúti kiülepedés adódott. Ugyanezek a felső légúti kiülepedési határfokok lakásra 4,37 % és 89,8 %.

A centrális légutakban a kiülepedés szimulációja numerikus áramlástani módszerek alkalmazásával történt (a FLUENT kereskedelmi kód alkalmazásával) egy a 89. b) ábrán bemutatott geometrián, amely 5 aszimmetrikus „morfológiailag realisztikus elágazás”, MRB geometria (lásd 3. fejezet) összeépítése révén jött létre. Az elágazások főbb geometriai adatait a sztochasztikus tüdőmodellből kapott átlagértékekből származtattuk. A geometria a jobb felső tüdőlebenybe vezető légutakat modellezi. Azért választottuk a légutak ezen régióját,

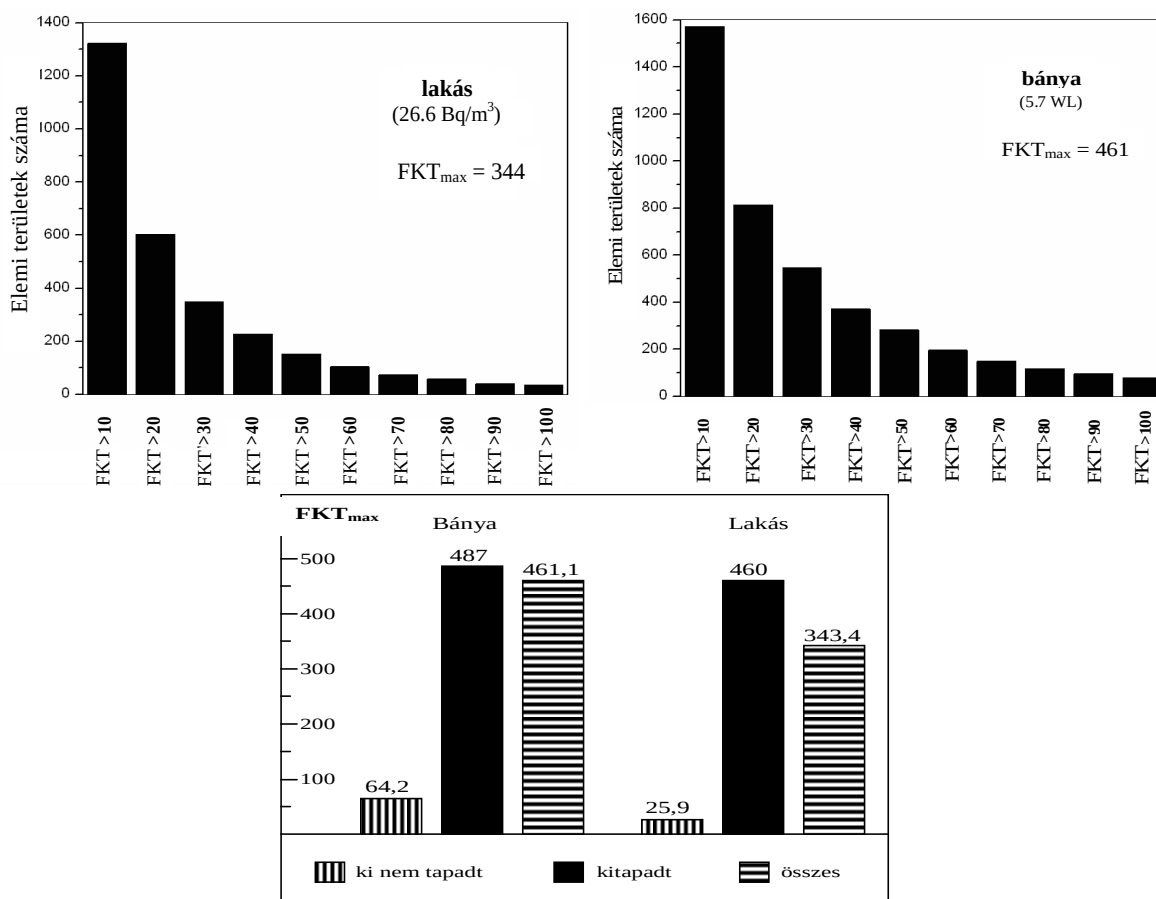
mert irodalmi adatok alapján (ICRP 66, 1994) a jobb felső tüdőlebenyben a legnagyobb a radoninhalációból származó tüdőrák előfordulási valószínűsége. A CFD számításokhoz inhomogén, tetraéderes matematikai hálót hoztunk létre a geometrián. A rács a falak közelében sűrűbb, mint a légutak belső részében, valamint a kisebb csövekben is finomabb, mint a nagyobbakban. A levegőáramlás stacionárius, sebessége pedig az inhalációs levegőáramnak megfelelő átlagos belégzési sebesség.



95. ábra Belélegzett radonszármazékok inhomogén kiülepedéseloszlása a 89. b) ábrán látható geometrián (felső panel), és a homogén kiülepedési modellek illusztrálása (alsó panel). Q – a légcsőre vonatkoztatott inhalációs térfogatáram; η – kiülepedési hatások.

Tízmillió, a 13. táblázatban megadott arányú, kitapadt és ki nem tapadt radonszármazék kiülepedéseloszlását mutatja a 95. ábra felső panelje lakás és bánya esetén. A depozícióeloszlás erősen inhomogén mind lakásra, mind bányára. A ki nem tapadt (molekuláris) hányad kiülepedése is inhomogén, de kisebb mértékben, mint a részecskékhez

tapadt hányadé. A két frakció együttes kiülepedéseloszlása, mint az a 95. ábrán látható, szintén inhomogén. A ki nem tapadt hányad kiülepedése intenzívebb lakásban, mint bányában (Farkas, Hofmann, Balásházy, Szőke 2006). Ez egyrészt annak köszönhető, hogy a lakás légterében nagyobb arányban van jelen ez a hányad, másrészt a kisebb légzési sebesség miatt a diffúziós kiülepedés lakásban erősebb. (Lakásban ülő légzési módnak, bányában könnyű fizikai munkának megfelelő terhelést vettünk figyelembe.) A felület mentén erősen heterogén módon eloszló aktivitás jelentősen eltér attól a hipotézistől, amelyből a legtöbb mai modell kiindul, nevezetesen, hogy a radionuklidok egyenletesen oszlanak el a légutak felületén (95. ábra, alsó panel). Az egészségre gyakorolt hatások szempontjából fontos a lokális kiülepedés mennyiségi jellemzése (Farkas, Hofmann, Balásházy, Szőke 2007). Ennek érdekében *fokozott kiülepedési tényezőket* (FKT) számítottunk ki, amelyek a lokális és az átlagos kiülepedési sűrűségek hányadosai (lásd 4. fejezet). A *lokális kiülepedési sűrűség* egy kis felületre kiülepedett részecskék számának és e felület területének a hányadosa. Az *átlagos kiülepedési sűrűség* a teljes kiülepedett részecskeszám és a vizsgált egész felület hányadosa (Farkas, Balásházy, Szőcs 2006). A FKT értékei függenek az elemi felület méretétől. A kiülepedés inhomogenitását kvantifikáló fokozott kiülepedési tényezők maximumai kitapadt és ki nem tapadt hányadra, valamint a FKT-k eloszlása a 96. ábrán láthatók, lakásnak és bányának megfelelő expozíciós körülmények között, 410 μm x 410 μm elemi felület mellett.



96. ábra A fokozott kiülepedési tényezők eloszlása lakásban (bal felső panel) és bányában (jobb felső panel), valamint a kitapadt (²¹⁸Po, ²¹⁴Pb és ²¹⁴Bi) és ki nem tapadt (²¹⁸Po) radonbomlástermékek maximális fokozott kiülepedési tényezői (FKT_{max}) uránbányára és lakásra

Mikrodozimetriai szempontból lényeges információ, hogy lakás esetében több mint 1300 elemi felületen (az összfelület 1,73 %-án) a kiülepedéssűrűség legalább egy nagyságrenddel nagyobb az átlagos kiülepedéssűrűség értékénél. Ebből 37 elemi felületen (a 75000-ből) az eltérés két nagyságrendet is elér. Ez azt jelenti, hogy néhány ezer hámsejt esetében a sugárterhelés rendkívül nagy, még a kis dózisok tartományában is. Uránbányákban a sejtdózisok még nagyobbak, a leginkább terhelt felületelemre az átlagosnál 461-szer több radioaktív részecske jut. A 96. ábra alsó panelje szerint, a ki nem tapadt hányad maximális fokozott kiülepedési tényezői mind bányára, mind lakásra lényegesen kisebbek a kitapadt hányadra jellemző értékeknél. Ennek oka, hogy a nano méretű részecskék depozícióeloszlása jóval diffúzabb, mint a 0,2 μm -es részecskéké. A kitapadt hányad esetében a bányára és a lakásra jellemző értékek közötti eltérés nem jelentős (487, 460). Azonban a ki nem tapadt hányadnál ez a különbség nem elhanyagolható: bányában 2,5-szer akkora, mint lakásban (64, 26). Ez a bányában feltételezett nagyobb légzési sebességnek tulajdonítható.

A fentiek alapján egyértelmű, hogy az egyenletes kiülepedésseloszlás feltételezése a mikrodozimetriai paraméterek hibás becsléséhez vezethet. A sejtszintű terhelés nem csupán a kiülepedett radionuklidok számától, de az egyes nuklidok által kibocsátott alfa-részecskék energiájától is függ. Míg a kiülepedett ^{218}Po potenciálisan 13,69 (6,00 + 7,69) MeV összehatóerjával fogja terheli a hámsejteket, addig a ^{214}Pb és a ^{214}Bi izotópok csak 7,69 MeV-tal. A különböző izotópok potenciális alfaenergia-kibocsátását figyelembe véve kiszámítható a tüdőhámsejteknek a radonbomlástermékek okozta lokális terhelése. E terhelésseloszlás az ún. *fokozott potenciális alfaenergia-tényező* eloszlásával (FPAT) fejezhető ki, amely az egységnyi felületre jutó lokális és a teljes felületre számolt átlagos potenciális alfaenergia-sűrűségek hányadosainak eloszlását jelenti. Ezen eloszlások maximális értékeire bányában 481, lakásban 326 adódott, vagyis a leginkább terhelt sejtcsoportokra az átlagosnál ennyiszor több energia jut bányában, illetve lakásban.

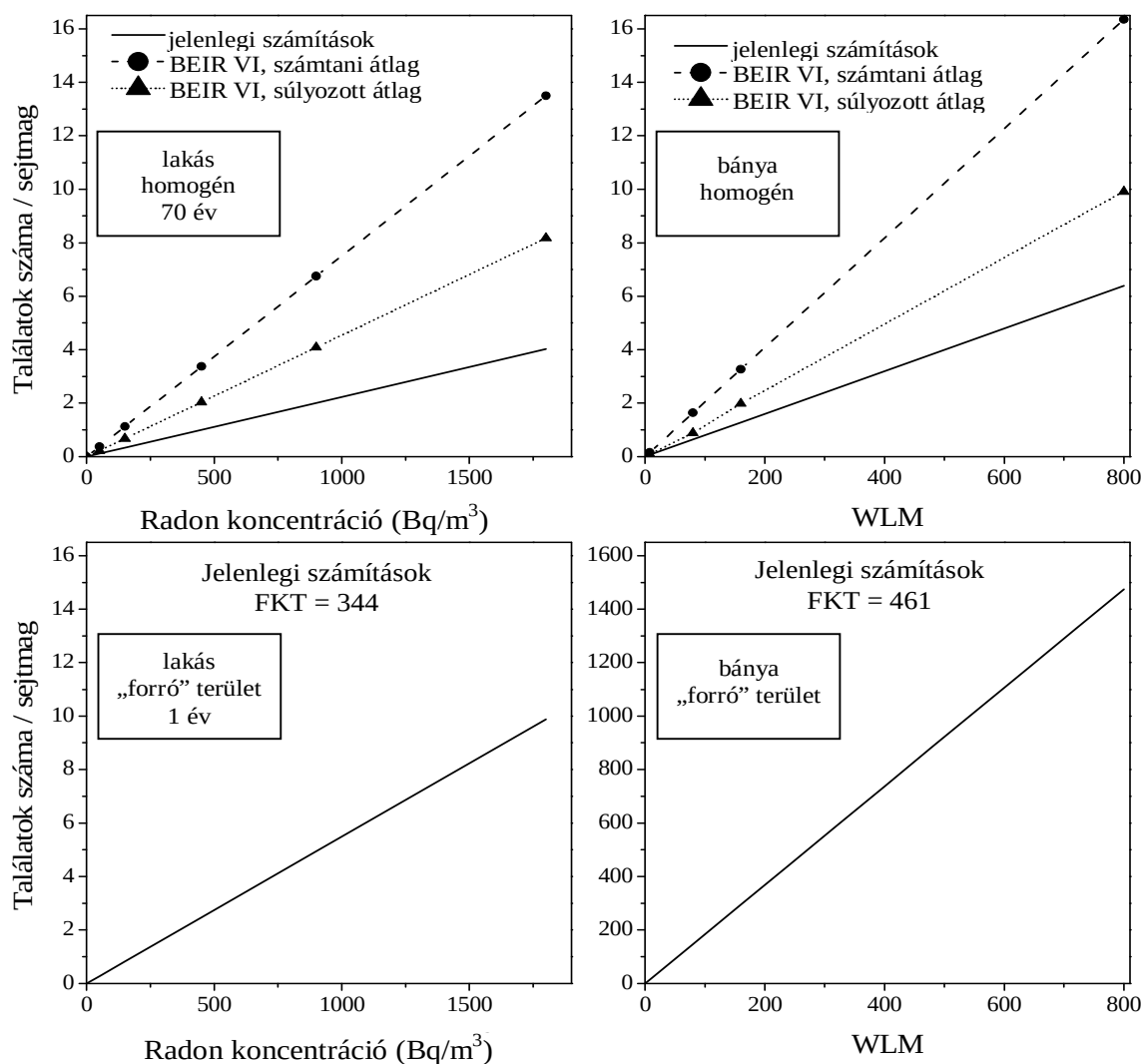
6.4. A terhelés lokális eloszlásának kiszámítása az epitheliumban — I. módszer

Azon irodalmi számítások, amelyek inhalált radonleányelemek légúti terhelését szimulálják, homogén terhelésseloszlásból indulnak ki (pl. Nikezic és mások 2002, Böhm és mások 2003, Fakir és mások 2006). E fejezetben a depozíciós forró területek terhelését összehasonlítjuk az átlagos centrális légúti terheléssel, azaz azon modellek kiszámolt terhelésértékeivel, amelyek csak a centrális légutakra vonatkoztatott átlagos terheléseket tudják modellezni. A sugárzásra érzékeny bazális és kiválasztó sejtek magjainak átlagos találati valószínűségeit a sztochasztikus tüdőmodell segítségével kiszámolt légúti generációnkénti átlagos kiülepedési sűrűségek alapján Monte Carlo módszert alkalmazva határoztuk meg. A sztochasztikus tüdőmodell megadja a légúti generációnkénti depozíciós frakciót. Egy adott centrális légutat egyenes hengernek feltételezve, elhelyeztük az adott számú kiülepedett leányelemet egy homogén háló pontjaiban úgy, hogy a depozíciósűrűség megegyezzen azzal az értékkel, amit a sztochasztikus tüdőmodell adott (95. ábra, alsó panel). Ezt követően Monte Carlo módszerrel vizsgáltuk, hogy mekkora lesz a bazális és kiválasztó sejtek magjainak alfa-találati valószínűsége. A sejtek magjait 9 μm átmérőjű gömbnek tételeztük fel, a mélységeloszlásaikat a Mercer és mások 1991, 1994 irodalmi forrásokból vettük. Az alfa-nyomok hatótávolsága levegőben és testszövetben az alfa-energia függvényében az irodalomból ismert. Az alfa-nyomok sejtmagokba belépő és kilépő energiájának különbségét osztva a sejtmag tömegével, megkapjuk a sejtmagban elnyelt abszorbeált dózist. Így a homogén depozícióeloszlásból származó találati valószínűségek és dózisok kiszámíthatók. Ezzel részletesebben a következő (6.5) alfejezetben foglalkozunk.

A légúti generációkra jellemző átlagos találati valószínűség- és dózisértékek, valamint a háromdimenziós légúti elágazásokon a depozíciós forró területeken CFD módszerrel

kiszámolt FKT (fokozott kiülepedési tényező) értékek segítségével meghatároztuk a forró területeken várható átlagos találati valószínűségeket és sejtmag dózisokat. A FKT meghatározásánál az elemi terület mérete: $410\ \mu\text{m} \times 410\ \mu\text{m}$ volt.

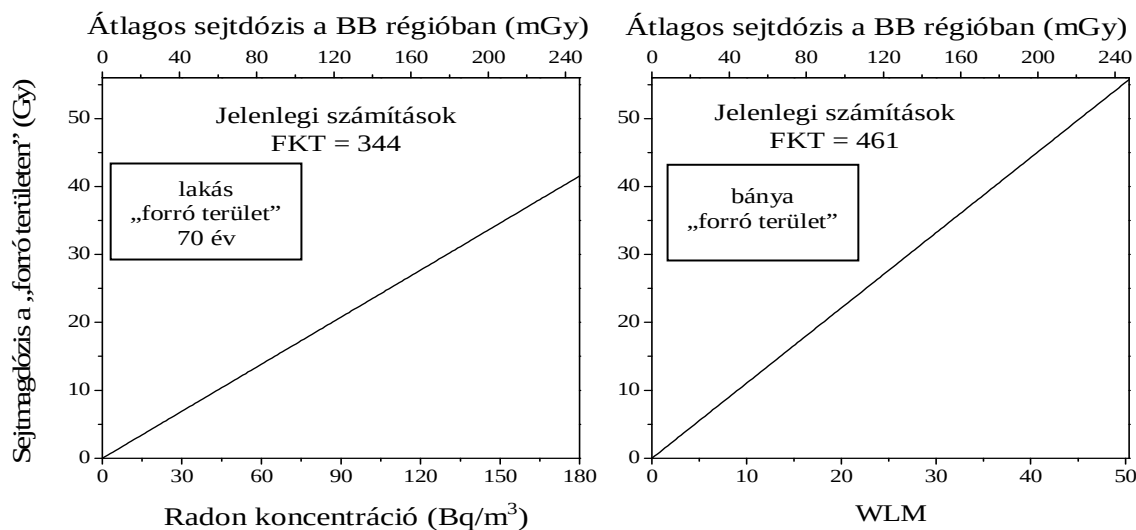
A 97. ábra a sejtmagonkénti alfa-találatok számát mutatja az expozíció függvényében lakásra (bal oldali panelek) és bányára (jobb oldali panelek) homogén aktivitáseloszlás esetén (felső panelek) és a depozíciós forró területeken (alsó panelek). Összehasonlításképpen az ábrán a BEIR VI (1999) jelentés adatai láthatók. A BEIR VI-ban közölt eredmények az ICRP Emberi Légzőrendszer-moddell (ICRP, 1994) végzett számításokon alapulnak. Az ICRP tüdőmodell erősen idealizált szimmetrikus modell. Az ICRP-moddellrel számított találatok 2–3,3-szor magasabbak a jelenlegi modellt számított átlagos értékeknél. A 97. ábra jól szemlélteti, hogy a leginkább terhelt sejt környezetben a sejtmagokat egy év alatt annyi találat éri, mint amennyi 70 év alatt érne, ha az aktivitás egyenletesen lenne eloszlva.



97. ábra Sejtmagonkénti alfa-találatok száma a radonkoncentráció (lakás) és a kumulatív terhelés (WLM, bánya) függvényében homogén kiülepedésre (felső panelek) és a „forró területeken” (alsó panelek). A felső panelek a jelenlegi eredményeknek a BEIR VI (1999) jelentés eredményeivel történő összehasonlítását is szemléltetik.

A 98. ábra a forró területeken a bronchiális sejtmag dózisokat mutatja a terhelés függvényében lakásra és bányára. A felső vízszintes skálák az adott terhelésnek megfelelő

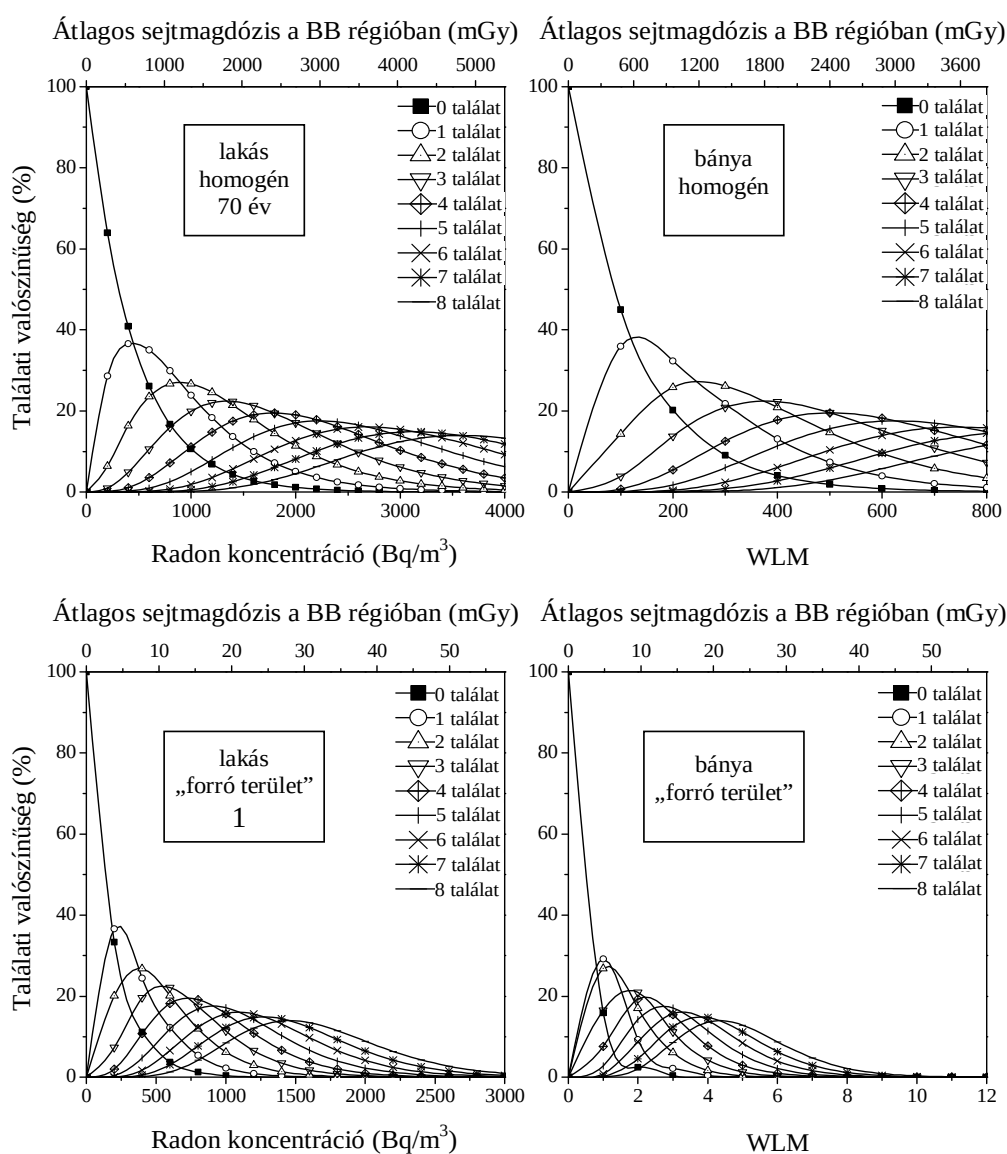
átlagos sejtmagdózt adják meg. A radonkoncentrációnak és a munkaszint hónapnak megfelelő átlagos sejtdózis kiszámításához a 4,8 mGy/WLM konverziót alkalmaztuk (lásd Balásházy és mások 2009b, Winkler-Heil és Hofmann 2002, Balásházy és társai 2002b). Az 1 WLM megfelel egy egy évig tartó 250 Bq/m³-es terhelésnek lakásban, és 1028 Bq/m³ szintű terhelésnek bányában (más az egyensúlyi faktor és az átlagos tartózkodási idő lakásban, mint bányában). Egyenletes aktivitáseloszlást feltételezve, az egy sejtmag által kapott átlagos dózis 20 munkaszint hónap (WLM) esetén 96 mGy. Ugyanekkora terhelésre a kiüledési „forró területen” a sejtmagdózis 16,5 Gy lakásra, 22,1 Gy bányára. Megjegyzendő, hogy 20 WLM sugárterhelést egy átlagos lakásban egy élet alatt, míg egy átlagos uránbányában kevesebb, mint fél év alatt lehet elszenvedni.



98. ábra A bronchiális sejtmagdózisok függése a radonterheléstől a kiüledési „forró területeken” lakásban és bányában. A felső vízszintes skálák az adott terhelésnek megfelelő átlagos sejtmagdózt jelzik. BB régió: centrális légutak.

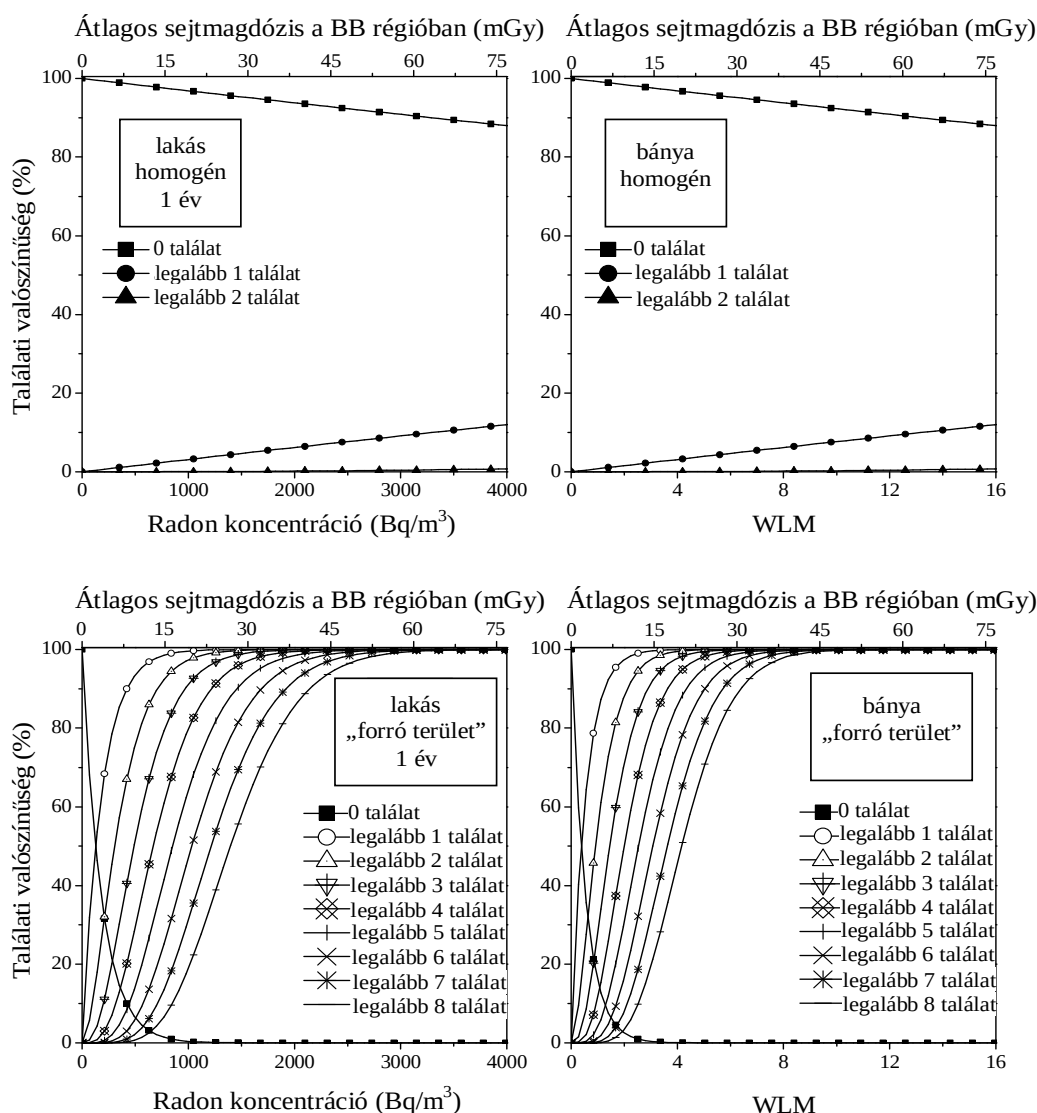
A 99. ábra annak valószínűségét mutatja, hogy egy sejtmag vagy nem kap találatot, vagy egyszeres, kétszeres stb. alfa-találatot kap különböző terhelésekre lakásban (bal panelek) és bányában (jobb panelek), egyenletes aktivitáseloszlásnál (felső panelek) és a depozíciós forró területeken (alsó panelek). A többszörös találatok fontos szerepet játszhatnak az egészségügyi hatások szempontjából. Lakásra jellemző expozíciós körülményekre 250 Bq/m³-es aktivitáskoncentráció és egyenletes részecske-depozíció esetén 70 év alatt a többszörös találat valószínűsége kisebb, mint 10 %. A kiüledési „forró területen” ugyanekkora koncentráció esetén már egy évre vetítve is 30 % körüli, de gyakorlatilag 100 %, ha az aktivitáskoncentráció magasabb, mint 1500 Bq/m³. Ha például az új-mexikói uránbánya légtérét vesszük alapul, akkor 110 WLM és egyenletes kiüledés esetén a többszörös találat valószínűsége 25 %. Ugyanakkor a „forró területen” már 0,5 WLM-re elmondható, hogy a sejtmagok egynegyede többszörös találatot kap, 4 WLM felett pedig gyakorlatilag mindegyik sejtmagot eltalálja legalább egy alfa-részecske. Ha egy sejtciklusnyi időt veszünk alapul (1 hónap, Adamson, 1985), akkor ugyanebben a bányában (5,7 WLM) a többszörös találatok valószínűsége nulla közeli, ha a kiüledés egyenletes és 100 % a „forró területen”. Leenhouts és Chadwick 1994 szerint a krónikus expozíció esetén a kritikus paraméter nem a teljes expozícióra számolt találatok száma, hanem a sejtciklus alatti találatok száma. A fenti példánál minden egyes sejtmag többszörös találatot kap, mielőtt osztódna, tehát a szövetszintű károsodás esélye nagy, de ez egyáltalán nem látszik a homogén eloszlással számoló modellek alkalmazásakor.

A 100. ábrán szintén találati valószínűségeket láthatunk lakásra és bányára, egyenletes aktivitáseloszlás (felső panelek) és a „forró” területeken (alsó panelek) inhomogén kiülepedés esetén. Az ábra a terhelésnek megfelelő átlagos sejtmagdózisokat is mutatja. A felső és alsó paneleken szereplő görbék alakja nagyon eltérő. A mai dozimetriai és kockázati modellek többsége által feltételezett egyenletes aktivitás esetében (felső panelek) a kis dózisok tartományában gyakorlatilag nem léteznek többszörös találatok, a görbék pedig lineárisak. Ezzel ellentétben, a realisztikus kiülepedés „forró területein” szinte mindegyik sejtmag többszörös találatot kap, és a dózis–találat görbék messze nem lineárisak. Ahhoz, hogy az ábrákon feltüntetett WLM terhelési szintet értelmezhezzük az effektív dózisok szintjén is, tudni kell azt, hogy 1 WLM 5,06 mSv effektív dózisnak felel meg. A lakásra vonatkozó ábrákon feltüntetett aktivitás-koncentrációk szintén átkonvertálhatók WLM-be a 98. ábra értelmezésénél megadott módon, majd innen mSv-be is. Így például a 99. ábra bal alsó paneljén a maximális aktivitás-koncentrációnak (3000 Bq/m³-nek) 12 WLM, azaz 60,72 mSv felel meg. Látható, hogy a görbék kisdózis-tartományra eső része eltér a lineáristól.



99. ábra Alfa-találati valószínűségek a radonkoncentráció (lakás, bal panelek) és a munkaszint-hónap (bánya, jobb panelek) függvényében, homogén radionuklid-kiülepedésre (felső panelek) és a depozíciós „forró területeken” (alsó panelek). BB: centrális légutak.

A fenti eredmények elemzésével néhány további következtetésre juthatunk. Nem helyes a lakásokra jellemző dózis-hatás összefüggést az uránbányász adatok direkt extrapolációjával meghatározni. Ennek egyik oka az, hogy a dózisteljesítmény a két környezetben nagyon különböző. Az általunk vizsgált esetben például, míg a tízmillió radioaktív részecskét lakásban körülbelül egy hét alatt inhaláljuk, addig bányában valamivel több mint négy perc alatt (a kettő között egy 2094-es faktor érvényes). Ezt bizonyos korrekciós faktorok alkalmazásával szokták kiküszöbölni (Cohen 2000). Amint arra a jelen számítások rámutatnak, azt is érdemes észrevenni, hogy ugyanaz a makroszkopikus dózis más terhelést jelent bányában, mint lakásban. Jelen esetben például a tízmillió inhalált radioaktív részecske összesen 70 243 080 MeV potenciális alfa-energiát ad bánya, és 66 982 520 MeV-ot lakás esetében. E különbség nem jelentős az időfaktorhoz képest, de érdemes megjegyezni. Ehhez hozzájárul még az is, hogy a leginkább terhelt sejtcsoportoknak az átlagos terheléshez viszonyított aránya (maximális fokozott potenciális alfaenergia-tényezője) más bányára, mint lakásra. Ez utóbbi szempontot nem veszi figyelembe egyetlen eddigi modell sem.

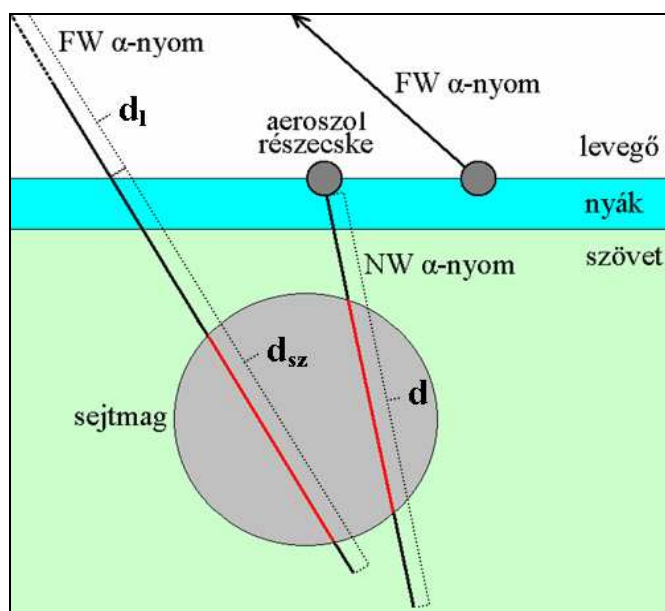


100. ábra Alfa-találati valószínűségek lakásban (bal panelek) és bányában (jobb panelek) a terhelés függvényében, homogén részecskekiülepedés esetén (felső panelek) és a kiülepedési „forró területeken” (alsó panelek). BB régió: centrális légutak.

6.5. A terhelés lokális eloszlásának számítása az epitheliumban — II. módszer

Az alfa-részecskék nyomvonalainak kiszámítása

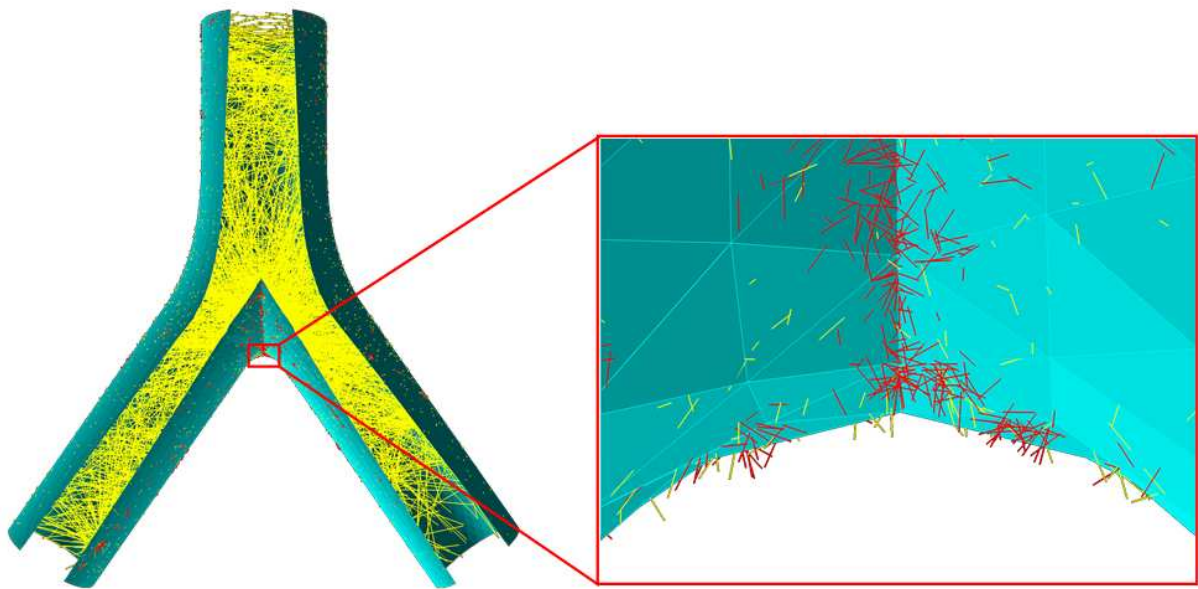
A légutakban kiülepedett radonleányelemek bomlásuk során alfa-részecskéket bocsátanak ki, amelyek rövid és egyenes vonalú utat tesznek meg, majd mozgási energiájukat leadva elnyelődnek a légúti szövetekben. Az alfa-részecskék kibocsátásának időpontja és iránya egyaránt véletlenszerű. Az izotópok bomlásakor távozó részecskék közül egyesek közvetlenül a légutak falát alkotó szövetbe hatolnak. Az ilyen részecskék által rajzolt alfa-nyomokat az irodalomban falközeli vagy near-wall (NW) nyomoknak nevezzük. Más részecskék a légutak levegővel telt részébe, a lumenbe hatolnak, és mivel az alfa-részecskék levegőben csak több cm után nyelődnek el, nagy valószínűséggel kicsit távolabb szintén a szövetbe csapódnak. Ezen részecskék útvonalait faltávoli vagy far-wall (FW) alfa-nyomoknak nevezzük (101. ábra).



101. ábra A falközeli (NW, „near-wall”) és faltávoli (FW, „far-wall”) alfa-nyomok sematikus szerkezete

A kibocsátott adott energiájú részecskék útvonalainak pontos meghatározásához ismernünk kell az alfa-részecskéknek a különböző közegekben mért hatótávolságát, amely a kezdeti energiájuktól függ. A kísérleteken alapuló szakirodalmi adatok (ICRU Report, 1993) interpolálásával megállapíthatók az alfahatótávolság-függvények. Ismerve a kibocsátott részecskék energiáit, meghatározhatjuk az alfa-nyomok pontos hosszát. A faltávoli nyomok hosszának kiszámítása előtt meg kell határoznunk az alfa-részecske levegőben leadott energiáját, ami a levegőben megtett távolságból számítható ki.

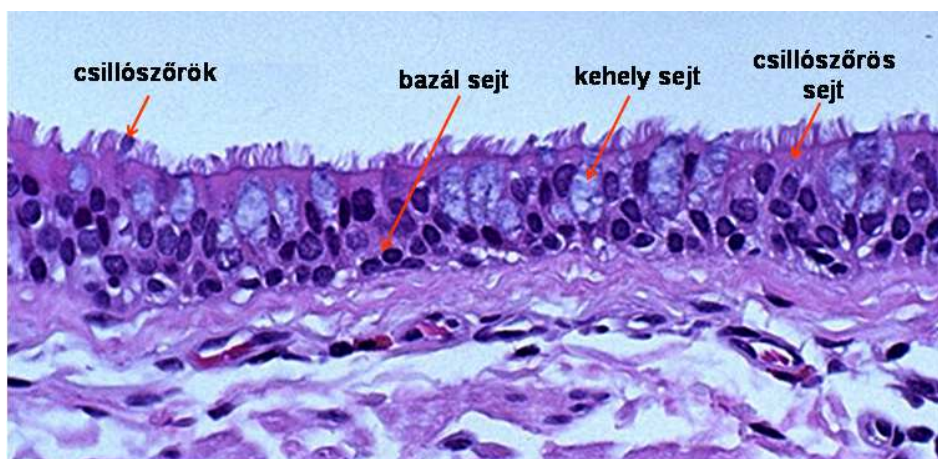
A szövetben a részecskék, kiindulási irányuktól függetlenül, elég hosszú utat tesznek meg ahhoz, hogy egy vagy több sejtmagot is eltaláljanak. A közvetlenül a szövetbe hatoló alfa-részecskék a kiülepedett radionuklidok közvetlen közelében roncsolják a szövetet. Ezzel ellentétben, a lument átszelő alfa-részecskék nyomvonalainak a szövetekbe eső szakasza elszórtabb képet mutat. A 102. ábra a falközeli (piros) és faltávoli (sárga) alfa-nyomokat ábrázolja egy 4–5. légúti generáción számolt részecskekiülepedés-eloszlásból kiindulva.



102. ábra A lument átszelő faltávoli alfa-nyomok (sárga vonalak) és közvetlenül a szövetbe hatoló falközeli alfa-nyomok (piros vonalak) egy 4–5. légúti generációnak megfelelő elágazásban. A kinagyított képen a nyomvonalaknak a szövetbe hatoló szakaszai láthatók.

Az epithelium sejtmagszerkezetének matematikai leírása

A rákkeletkezést meghatározó folyamatok lokális jellege miatt szükséges az epithelium sejtszerkezetének háromdimenziós numerikus előállítása. A 103. ábrán a légúti epithelium keresztmetszetének mikroszkópos felvétele látható.



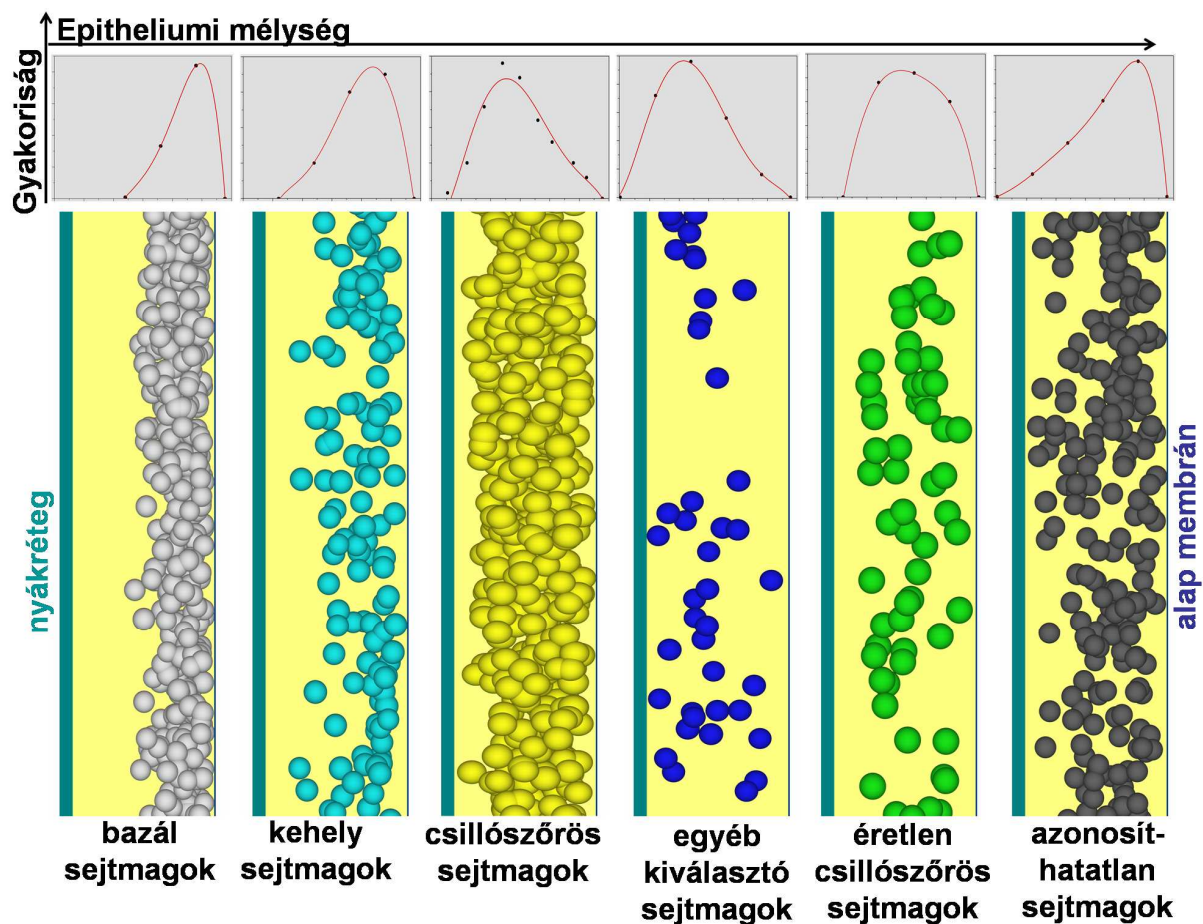
103. ábra A centrális légúti epithelium vékony metszetének mikroszkópos felvétele. A felvételen könnyen azonosítható a három fontosabb sejtípus (bazális, kehely-, csillószőrös).

Az epitheliumot többféle sejt alkotja. Az erősen lapult bazális sejtek az epithelium legmélyebb részein helyezkednek el. A kehelysejtek legfőbb feladata a légutakat borító nyák termelése. Kisméretű sejtmagjuk az alapmembrán közelében található, a sejtmag fölötti térfogatuk nagy részét pedig nyákgranulátumok töltik ki. A kehelysejtek termelte nyák

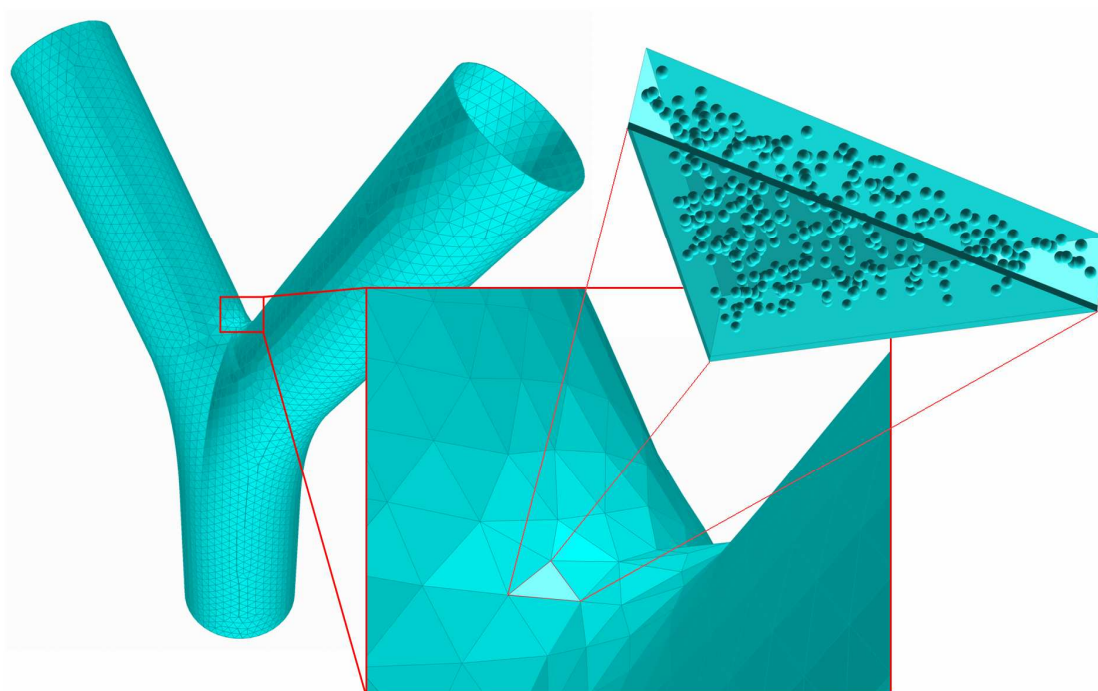
áramlását a csillószőrös sejtek biztosítják. Ezek az erősen elnyúlt alakú sejtek alkotják az epithelium felszínének nagy részét. A csillószőrös sejtek egyenként 300–400 apró csillószőrrel rendelkeznek, amelyek monoton csapkodása folyamatos mozgásban tartja a nyákréteget. Az epithelium a fent említett sejtípusokon kívül néhány más sejtet is tartalmaz (Farmer és Hay 1990). A szakirodalomból ismert adatok alapján megalkotható az epithelium sejtmszerkezetének és sejtmszerkezetének matematikai modellje. A rák kialakulásában a sejtmagoknak valószínűleg kulcsszerepe van. A sejtmagok meglehetősen kompakt, bár kissé szabálytalan, de matematikailag viszonylag könnyen közelíthető idomok. A szakirodalomban található mérési adatok között a sejtmagok alakjára vonatkozóan átlagos magátmérőket (d_0), valamint az epithelium síkjára merőleges irány mentén mért magátmérőket (d_1) találhatunk (Mercer és mások 1991, 1994). Ezen adatok felhasználásával az epithel sejtmagok alakja gömbökkel és ellipszoidokkal közelíthető. Az epithelium metszeteiről készült mikroszkópos felvételek elemzésével meghatározható a sejtmagátmérők átlagtól való maximális eltérése is. A sejtmagok közelítésére létrehozott ellipszoidok átlagos átmérői egyenletes eloszlást követnek a megadott határokon belül. A Mercer és mások 1994-es publikáció szerint a centrális légutak epitheliuma alapvetően hat sejtípusból épül fel. Ezek a következők: bazális (basal), kehely- (goblet), csillószőrös (ciliated), más kiválasztó (other secretory), éretlen csillószőrös (preciliated) és azonosíthatatlan (indeterminate) sejtek. A sejtmagok az epitheliumot alkotó, a nyákréteg alsó részétől a bazális membránig terjedő 4–5. légúti generációk szintjén, nagyjából 58 μm vastagságú szövetrétegben helyezkednek el. A különböző sejtmagok háromdimenziós generálásához szükséges néhány adatot a 14. táblázat foglalja össze. Az előfordulási gyakoriság itt az epithelium egységnyi felületére eső adott típusú sejtmag relatív számát jelenti százalékban, a méreteloszlás szórása pedig az átlagátmérőtől lehetséges maximális eltérés mértékét adja meg. A 14. táblázatban szereplő paramétereken kívül még ismernünk kell a különböző típusú sejtmagok mélység szerinti eloszlását is, amely a Mercer és mások 1994 cikkben megtalálható. A 104. ábra mind a hat bronchiális epithel sejtmag mélységeloszlását (felső panelek), illetve a numerikusan generált sejtmagokat (alsó panelek) mutatja. A 105. ábrán egy centrális légúti elágazáson generált felületi matematikai hálót, a háló egy elemi cellájában előállított nyákréteget, kehelysejtmagokat és az alapmembránt láthatjuk. A modell a sejtmagok pozícióit véletlenszerűen választja ki úgy, hogy az epithelium felülete mentén vett eloszlás egyenletes legyen, a mélység menti eloszlás pedig megfelelően a fent említett mélységfüggvénynek az adott sejtre (18. ábra felső panelek).

14. táblázat A bronchiális epithelium hat sejtípusának a sejtmagokra vonatkozó felhasznált paraméterérték-listája. Alakparaméter: a forgási ellipszoid alakú sejt tengelyeinek aránya.

sejtípus	előfordulási gyakoriság (%)	átlagos sejtmag-átmérő (μm)	a méreteloszlás szórása (μm)	alakparaméter
bazális	17,1	8,8	0,5	0,98
kehely-	5,3	9,3	0,4	1
csillószőrös	17,9	10,9	0,6	1,27
más kiválasztó	1,8	9,1	0,3	1,12
éretlen csillószőrös	2,2	10,9	0	1
azonosíthatatlan	9,6	8,8	0	1



104. ábra A különböző sejtípusoknak megfelelő sejtmag-mélységeloszlások (felső panelek) és a háromdimenzióban generált epithel sejtmagok (alsó panelek)



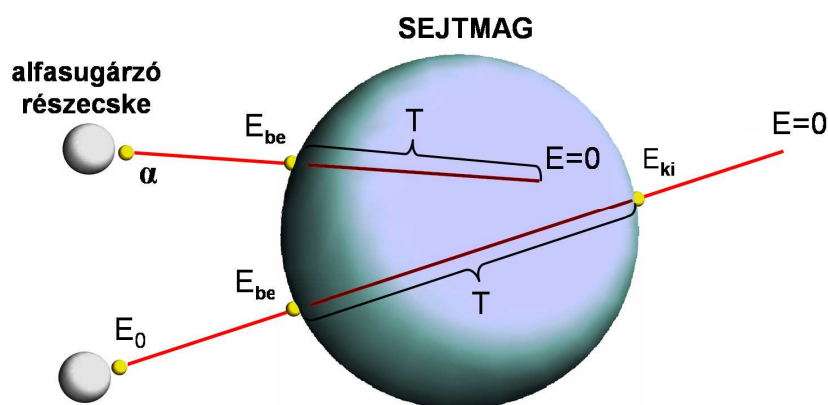
105. ábra Az epithelium kehelysejtmagjai a felületi háló egy matematikai celláján

Az alfa-részecskék és az epithel sejtek kölcsönhatása

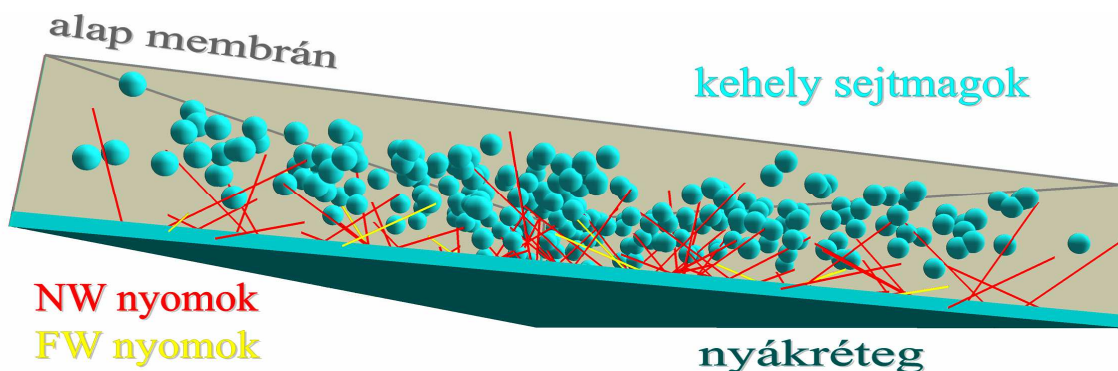
Irodalmi kísérleti tanulmányok arra mutatnak, hogy a káros sejtszintű folyamatok elindításában a többszörös sejttalálatoknak fokozott szerepük lehet (Miller és mások 1999). Az itt ismertetendő numerikus modellel a többszörös találatok viszonylag egyszerűen tanulmányozhatók. A légutakban kiülepedett alfa-sugárzó izotópok okozta biológiai hatások modellezéséhez érdemes megvizsgálnunk az egyes sejtmagok terhelését jellemző mikrodozimetriai paramétereket. Elsősorban ismernünk kell a sejtmagok által elnyelt dózist, a sejtmagokat ért találatok számát, továbbá az alkalmazott mikrodozimetriai modelltől függően olyan paramétereket, mint a húrhossz (az alfa-részecske által a sejtmag belsejében megtett útvonal hossza), az elnyelt energia és a LET (linear energy transfer). Adott kezdeti energiájú alfa-nyomok és a sejtmagok metszéspontjai segítségével könnyedén meghatározható az alfa-részecske energiája a sejtmagba való belépéskor (E_{be}), illetve távozáskor (E_{ki}). Ha m a sejtmag tömege és T a húrhossz, akkor az elnyelt energiára (ΔE), a sejtmag által elnyelt dózisra (D) és a LET értékeire az alábbi egyszerű összefüggések érvényesek (106. ábra):

$$\Delta E = E_{be} - E_{ki} \quad D = \frac{\Delta E}{m} \quad LET = \frac{\Delta E}{T}. \quad (27)$$

A mikrodozimetriai paraméterek számítására a fenti elveknek megfelelően egy számítógépes program készült (Szöke és mások 2006, 2007). Az epithel sejtek száma egy légúti elágazás mentén milliós nagyságrendű. A 107. ábra a program által generált sejtmagokat és alfa-nyomvonalakat mutatja a numerikus felületi rács egy felületelemén.

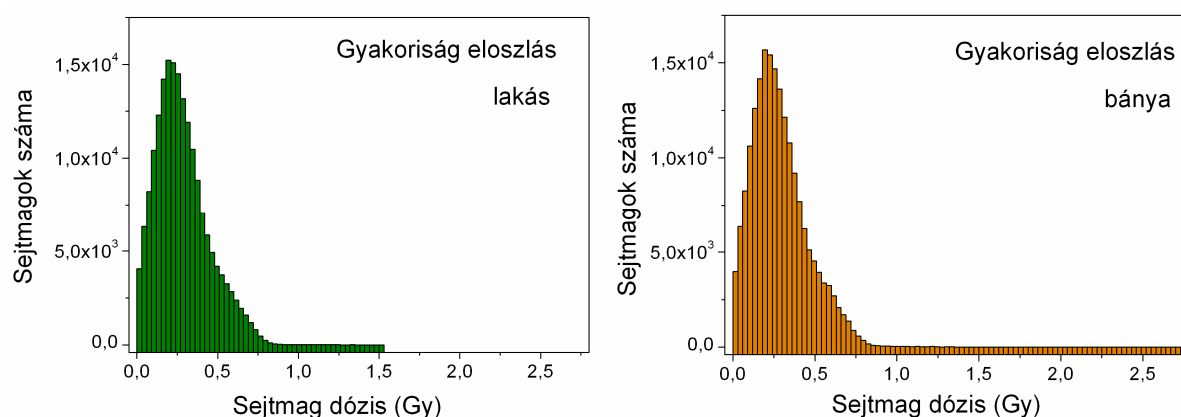


106. ábra A mikrodozimetriai számításokban alkalmazott néhány fontos paraméter sematikus bemutatása. E_{be} : belépési energia, E_{ki} : kilépési energia, T : húrhossz.

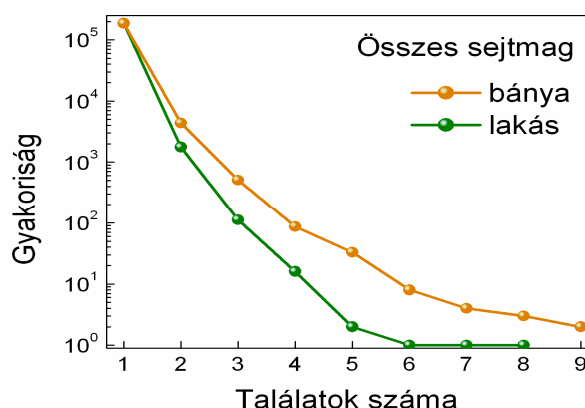


107. ábra A numerikusan generált kehelysejtmagok, valamint a falközeli (NW, piros) és a faltávoli (FW, sárga) alfa-nyomvonalak egy felületi cellán

A itt bemutatott modellt felhasználva megvizsgáltuk, hogy milyen különbségek tapasztalhatók a mirodózimetriai eredményekben, ha a 89. b) ábrán látható centrális légutak ugyanazon terhelést lakásnak, illetve bányának megfelelő körülmények között kapják. Ennek érdekében 10^7 radonleányelemet hordozó részecskét sorsoltunk ki a légső bejáratánál. A légzési módot lakásban ülő pozíciónak, bányában pedig könnyű fizikai munkának megfelelően állítottuk be. A 10^7 radonleányelemet lakásban 30 Bq/m^3 -es radonaktivitáskonzentráció és 0,4-es egyensúlyi tényező mellett 1 hét alatt lélegzünk be. Ugyanennyi részecskét az egykori új-mexikói uránbányában 4,6 perc alatt inhaláltak, ahol az egyensúlyi tényező 0,3 volt. A 108. ábrán a sejtmag dózisok eloszlását láthatjuk lakásnak és bányának megfelelő körülmények eseteire. Az ábrák alapján az eloszlás igen hasonló, de lényeges különbség tapasztalható a kis százalékbán megjelenő magas (több mint 1 Gy) sejtmag dózisokat illetően. E sejtmag dózisok kizárólag többszörös találatokból származhatnak, mivel egyszeres találatokból a sejtmagok mérete és alakja miatt nem származhat 1 Gy feletti terhelés. A 109. ábra jól szemlélteti, hogy valóban, a bányának megfelelő körülmények között a többszörös találatok gyakorisága lényegesen nagyobb. Ugyanakkor a többszörös találatok gyakorisága mindkét esetben lényegesen kisebb az egyszeres találatokhoz képest a vizsgált összdózis esetében. A következő fejezetben látni fogjuk, hogy a fent említett különbségek hogyan befolyásolják a biológiai hatást lakás és bánya esetében.

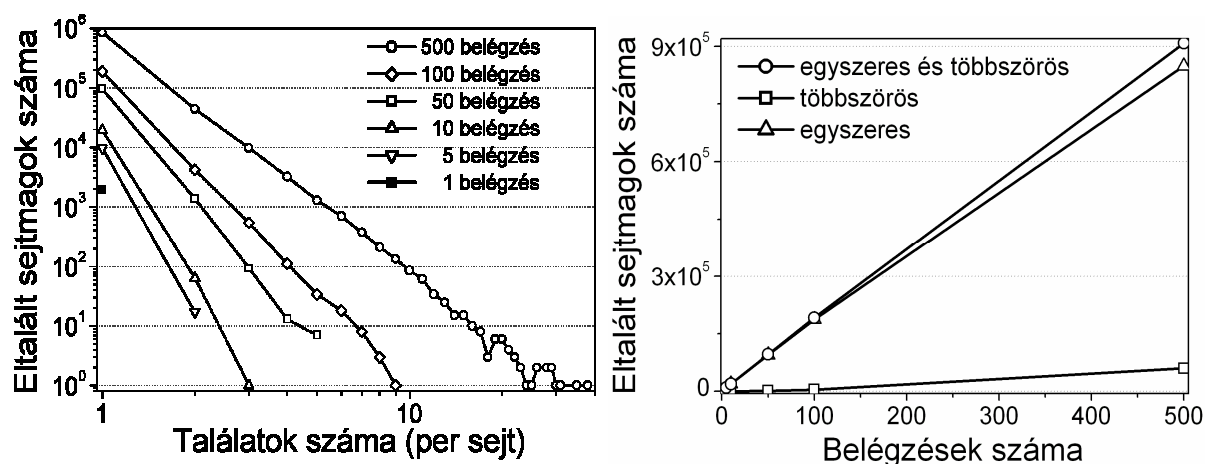


108. ábra A sejtmag dózisok eloszlása lakásnak, illetve bányának megfelelő körülmények között ugyanazon terhelés mellett (10^7 sorsolt részecske)

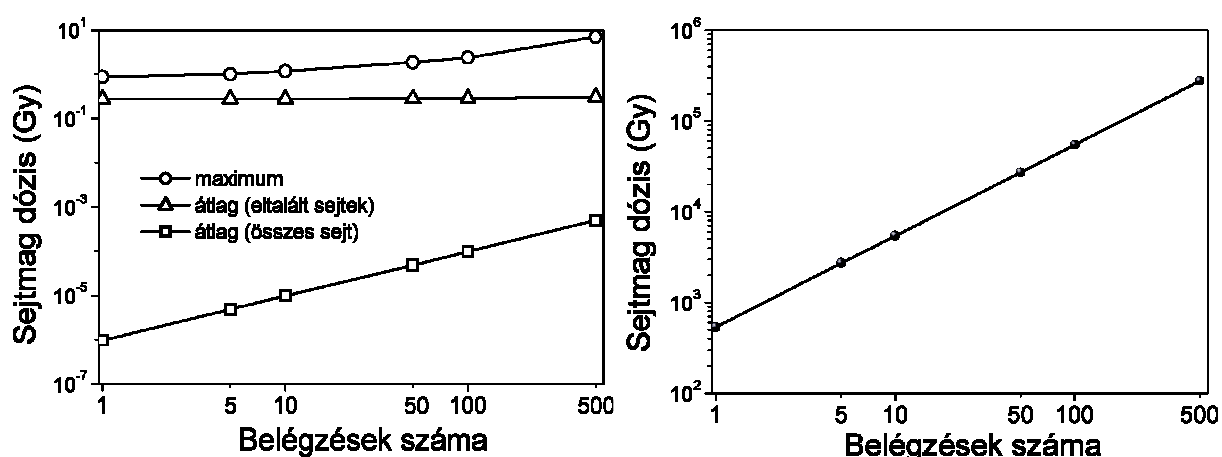


109. ábra A 89. b) ábrán bemutatott geometria sejtmagjainak alfatalálatszám-eloszlása 10^7 sorsolt radonleányelem esetén

A továbbiakban azt elemezzük e modellel, hogy az új-mexikói uránbányában 1, 5, 10, 50, 100 és 500 légzést követően hogyan alakul a felső jobb lebenybe vezető első öt légúti generációban (89. b ábra) néhány mikrodozimetriai paraméter értéke. A 110. ábra bal panelja a 89. b) ábrán bemutatott centrális légutak sejtmagjainak eloszlását szemlélteti a találatok száma szerint. Az ábra jobb oldalán pedig az egyszeres és többszörös találatok számának változását láthatjuk a terhelés (belégzések száma) függvényében. Elmondható, hogy az összes görbe jó közelítéssel lineáris. Az egyszeres találatokat ábrázoló görbe mutat némi szublineáris jelleget. Érdekes megfigyelni, hogy a többszörös találatok gyakorisága jóval alacsonyabb az egyszeres találatokéhoz képest, de a terhelés növekedésével a különbség természetesen folyamatosan csökkenne.



110. ábra Az eltalált sejtmagok számának eloszlása a sejtet ért találatok száma szerint (bal panel), valamint az egyszeres és többszörös találatok száma (jobb panel) az 1–5. légúti generációt tartalmazó 89. b) ábrán bemutatott geometrián 1, 5, 10, 50, 100 és 500 légzést követően az egykori új-mexikói uránbánya légterében

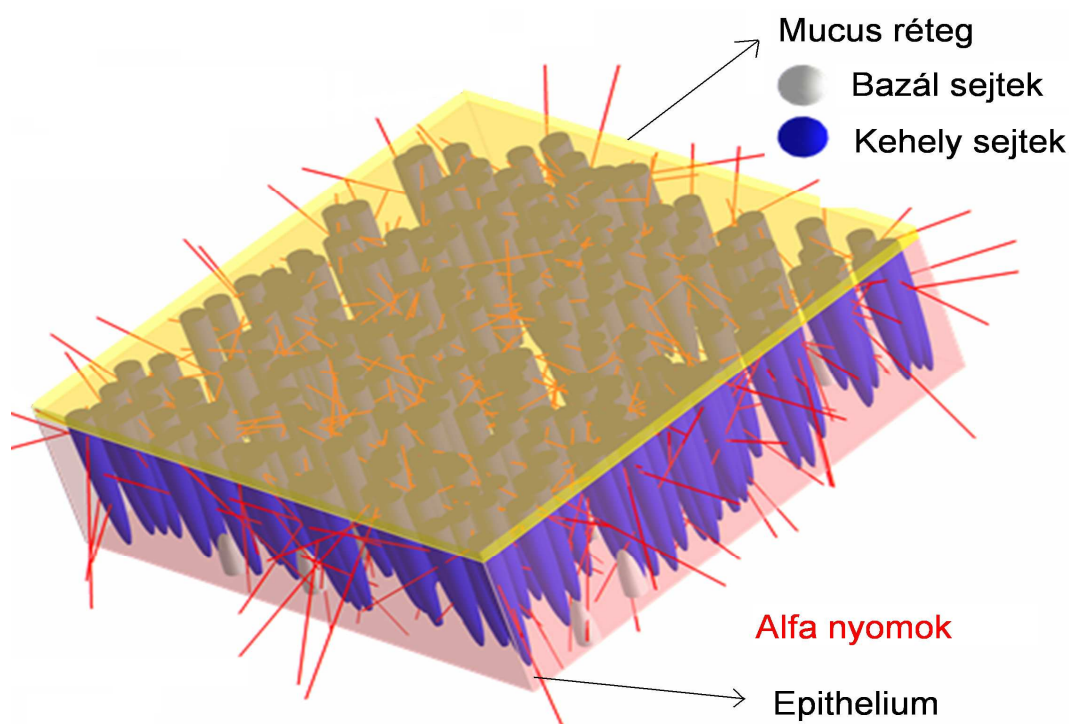


111. ábra Sejtmagdózisok alakulása a 89. b) ábrán bemutatott geometrián a terhelés függvényében az egykori új-mexikói uránbánya légterében: maximális és átlagértékek (bal panel), integrált értékek (azaz a sejtmagdózisok összege, jobb panel)

A 111. ábra a 89. b) ábrán bemutatott légutak különböző sejtmagdózisait ábrázolja az új-mexikói uránbánya légterére vonatkozó belégzések számának függvényében. A bal oldali panel az átlagos sejtmagdózisokat (az eltalált sejteket és az összes sejtet illetően), valamint a maximális sejtmagdózisokat mutatja. A jobboldali panel pedig az összes sejtnek leadott

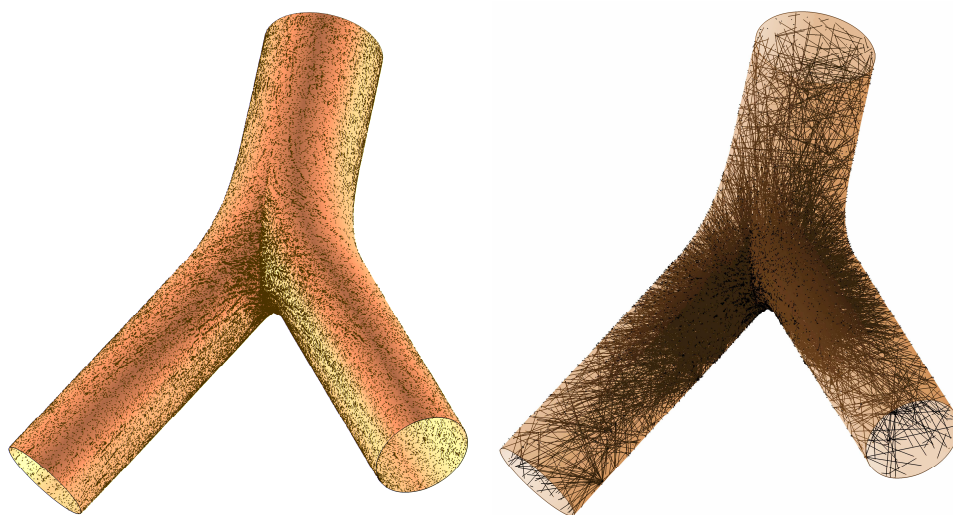
összdózist szemlélteti. Leszámítva a maximális dózisokat ábrázoló görbét, a dózisgörbék log-log skálán lineárisak. A belégzések száma effektív dózisban is kifejezhető: 1 belégzés megfelel $1,34 \times 10^{-4}$ mSv-nek. Ennek értelmében a 111. ábrán szereplő 500 légzés csupán 67 nSv effektív dózist jelent. A 111. ábra alapján említésre méltó, hogy az eltalált sejtekre vonatkozó átlagdózis gyakorlatilag nem változik a terheléssel, aminek oka, hogy a terhelés növekedtével általában új sejtek kapják a találatot e kisdózisú tartományban. Megjegyzendő még, hogy a többszörös találatok miatt a maximális dózis számottevően növekszik a terheléssel (Szőke, Farkas, Balásházy és Hofmann 2008, Szőke, Farkas, Balásházy és Hofmann 2009). A következő, 7. fejezetben, a 110. és 111. ábrákhoz hasonlóan, látni fogjuk, hogy a biológiai válaszok (pl. sejthalál, sejtranszformáció) hogyan változnak a terhelés, azaz a belégzések számának függvényében.

Az újabb sejtbioológiai kutatások alapján a sejt citoplazmáját ért alfa-találatok hasonló valószínűséggel váltanak ki mutációt és transzformációt, mint a sejt magját ért találatok. Ezért a sejtmagok modellezésére kidolgozott módszerhez hasonlóan modelleztük az epithelium sejtjeit is. A sejtek alakját vagy ellipszoiddal, vagy félellipszoiddal írtuk le. A „nem-meghatározható” („indeterminate”) és az „egyéb kiválasztó” („other secretory”) sejtek a sejtmagokhoz hasonlóan ellipszoid alakúak, a többi sejt viszont az alapmembránhoz vagy az epithelium felszínéhez tapadó félellipszoid. Mikroszkópos felvételek alapján ez az alakzat elfogadhatóan közelíti a sejtek valós alakzatát. A felhasznált kísérleti adatok (térfogat, hossz, felszínhez vagy alapmembránhoz kapcsolódó felület stb.) a sejtmagoknál elmondottakhoz hasonlóan a Mercer és mások 1991, 1994 cikkekből származnak. A 112. ábra az epithelium egy kis darabján, a modell által generált bazális és kehelysejteket, valamint a nyákréteg felszínéről kiinduló és az epitheliumba hatoló alfa-nyomvonalakat ábrázolja. A kehelysejtek az epithelium felszínéhez, a bazális sejtek az alapmembránhoz tapadó félellipszoidok. Az epithelium és a nyák (mucus) rétegvastagsága az irodalomból származó adatok. Jelen esetben a 4–5. légúti generációnak megfelelően 58 μm és 5 μm vastagok.

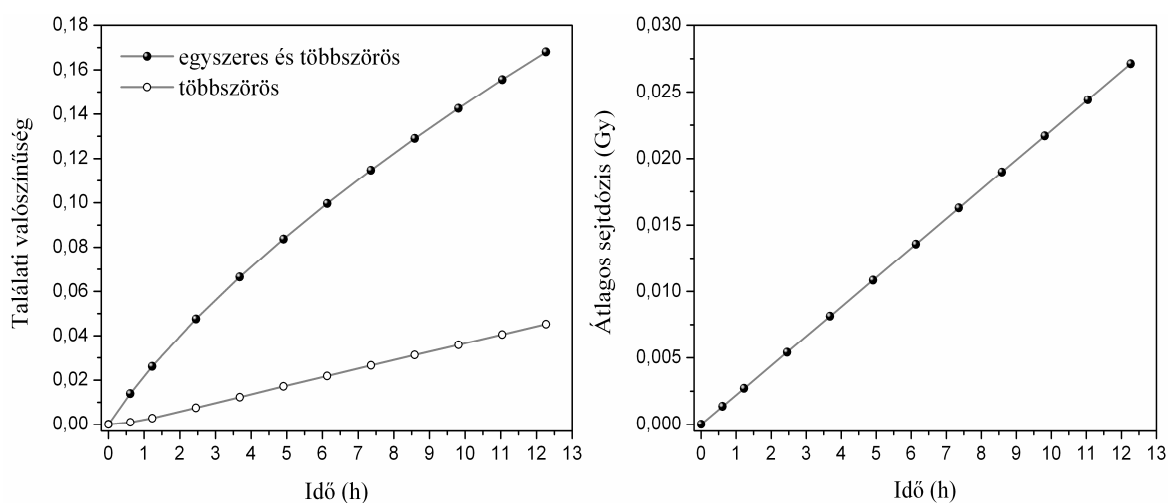


112. ábra Kehelysejtek (kék) és bazális sejtek (fehér) geometriája az epithelium (rózsaszín) egy kis darabján a 4–5. légúti generációban. A nyákréteg (sárga) felületéről az epitheliumba hatoló alfa-nyomvonalakat (piros) is feltüntettük.

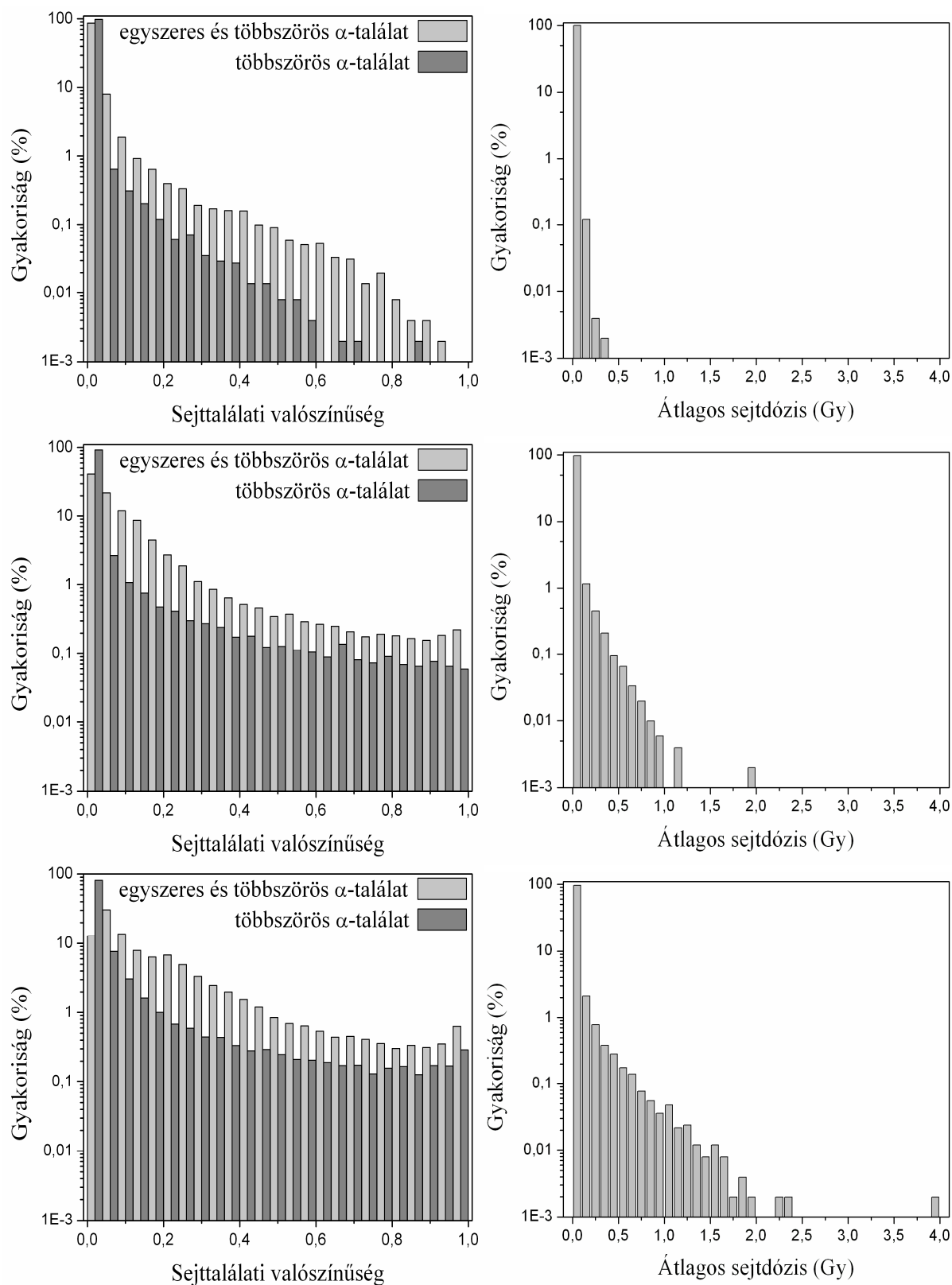
E fejezet további részében bemutatott számítások egy a 4–5. légúti generációkra jellemző légúti elágazásban közel egymillió kiülepedett radonleányelem által okozott terhelésre vonatkoznak. A közel egymillió részecske a 200 millió 4. generációba belépő részecskéből ülepedett ki ebben az egyetlen bifurkációban. Ezen légúti szakasz az új-mexikói uránbányában 12,3 óra könnyű fizikai munkával töltött idő alatt kapja meg ezt a terhelést. Orrlégzés mellett a felső légutakban a 4. bronchiális generáció előtti résszel együtt az aeroszoláteresztő-képességet a sztochasztikus tüdőmodellel számítottuk ki. A 113. ábra bal panelje e 4–5. légúti generációra jellemző elágazásban, 500 belégzés alatt kiülepedett közel egymillió radonleányelem depozícióeloszlását szemlélteti. Jól kivehető a karina régióban kialakuló depozíciós „forró terület”. A ki nem tapadt hányadba tartozó nanorészecskék okozzák a karina régiótól távolabb eső kiülepedés nem elhanyagolható részét. Az ábra jobb panelje a kibocsátott alfa-részecskék nyomvonalait ábrázolja. A geometria belsejében, a hosszú nyomvonalak a már korábban említett faltávoli nyomok, amelyek a falközeli nyomvonalakhoz képest csökkentik az aktivitáseloszlás inhomogenitását. Ennek ellenére az aktivitáseloszlás sokkal intenzívebb a karina régióban, mint máshol.



113. ábra A 4–5. légúti generációkra jellemző elágazás szimmetrikus modelljében kiülepedett közel egymillió részecske (balra) és a kibocsátott alfa-részecskék nyomvonalai (jobbra)



114. ábra Az egyszeres és többszörös találatok valószínűsége (bal panel) és az összes sejtre vonatkozó átlagos sejt dózis (jobb panel) mint az új-mexikói bányában töltött idő függvénye



115. ábra A felületi cellákra számolt egyszeres és többszörös találatok valószínűségének gyakoriságeloszlásai (bal panelek), valamint a felületi cellákra számolt átlagdózisok gyakoriságeloszlásai (jobb panelek) 1,2 órás (felső panelek), 6,1 órás (középső panelek) és 12,3 órás (alsó panelek) expozíció esetén. Az elemi felületi cella mérete: $0,012 \text{ mm}^2$.

Megvizsgáltuk, hogy a maximális részecskekiülepedés 5, 10, 20, 30, 40, ... és 100 százaléka esetében, hogyan alakulnak a terhelést jellemző különböző mikrodozimetriai paraméterek. E terhelések rendre 0,6; 1,2; 2,4; 3,7; 4,9; 6,1; 7,4; 8,6; 9,8; 11,0 és 12,3 óra bányában töltött időnek felelnek meg. A 114. ábra az az összes sejtre vonatkoztatott legalább egyszeres (egyszeres és többszörös) illetve többszörös sejttalálati valószínűségnek és az átlagos sejtdózisnak a változását mutatja a bányában töltött idő függvényében. Az új-mexikói uránbányáknak megfelelően az ábrán 1 óra terhelés 0,16 mSv effektív dózist jelent. A kapott görbék közel lineáris jelleget mutatnak egy adott dózisérték felett. A legalább egyszeres találatok, és ezáltal az eltalált sejtek számának változását jellemző görbe szupralineáris jellege abból adódik, hogy a terhelés növekedésével egyre csökken a még nem eltalált sejtek száma. A terhelés további növekedésével az eleinte gyorsabban emelkedő görbe nyilvánvalóan aszimptotikusan közeledne a maximális 1 valószínűséghez. A többszörös találatok valószínűsége a görbe legelején csak nagyon lassan emelkedik, hiszen a terhelés növekedésével újabb és újabb, még nem eltalált sejteket ér találat. A karina régióban kialakuló magas lokális terhelés következtében azonban körülbelül 1 óra elteltével már a többszörös találat valószínűsége is gyorsabban kezd emelkedni. A terhelés (idő) nagymértékű növekedésével (figyelmet kívül hagyva, hogy a sejtek folyamatosan elhalnak és újraképződnek) a többszörös találatokat jellemző görbe „utoléri” az egyszeres találatokat leíró görbét. A kiülepedés erős inhomogenitása miatt viszont „mindig” lesznek olyan területek, amelyek csak kis terhelést kapnak, és ezért a többszörös találatok valószínűsége aszimptotikusan fogja közelíteni az egyszeres találatok valószínűségét. A 111. ábrával összehasonlítva elmondható, hogy mind az átlagos sejtmag dózis, mind az átlagos sejtdózis lineárisan emelkedik a terheléssel. Az egyszeres és többszörös találatok számának változása szintén hasonló tendenciát mutat sejtmagokra és sejtekre, de nem szigorúan lineárisan növekednek a terheléssel. A sejtek esetében (114. ábra) tapasztalható szupralineáris jelleg nem látható a sejtmagok esetében (110. ábra, jobb oldali panel és 111. ábra), aminek az az oka, hogy a 110. és 111. ábrákon az 500 belégzés mint maximális terhelés mindössze 23 percnél felel meg a 114. ábrán.

A 100. ábrán található görbék a kisdózis-tartomány sokkal nagyobb intervallumára vonatkoznak, mint az előzőek. A forró területeket leíró görbék kezdeti szakaszát felnagyítva azonban nagyon hasonló görbéket kapunk, mint amit a 110. ábra jobb panelje, a 111. ábra vagy a 114. ábra mutat. Azaz a legalább egyszeres találatok szupralineáris, a többszörös találatok pedig szublineáris (lineáris-kvadrátikus) jelleggel indulnak.

A 113. ábrán látható légúti elágazás kb. 50 ezer háromszögletűből áll (felületi cella). A 115. ábra ezen a geometrián a felületi cellákra számolt egyszeres és többszörös találatok valószínűségének gyakoriságeloszlásait (bal panelek), valamint a felületi cellákra számolt átlagdózisok gyakoriságeloszlásait (jobb panelek) mutatja 1,2 órás (felső panelek), 6,1 órás (középső panelek) és 12,3 órás (alsó panelek) expozíció esetén. Az elemi felületi cella mérete: $0,012 \text{ mm}^2$. Mivel az elágazás felületét borító matematikai háló cellái közel azonos méretűek ($0,012 \text{ mm}^2$), ezért a 115. ábra arról is ad információt, hogy egy adott találati (és többszörös találati) valószínűséggel, illetve sejtdózissal jellemezhető terület a teljes felület hány százalékát teszi ki. Mint láthatjuk, az eloszlások inhomogének. Jól észrevehető, hogy mind a találati valószínűségek, mind a sejtdózisok eloszlásában a terhelés növekedésével ugyanaz a tendencia tapasztalható. Az idő növekedésével kis mértékben csökken a kis valószínűségek, illetve dózisok gyakorisága, míg ezzel egyidőben a nagyobb valószínűségek, illetve dózisok gyakorisága növekszik. A terhelés által kiváltott biológiai válaszra vonatkozó számításokat a következő fejezetben mutatom be.

7. A belélegzett radonleánytermékek okozta biológiai hatások modellezése

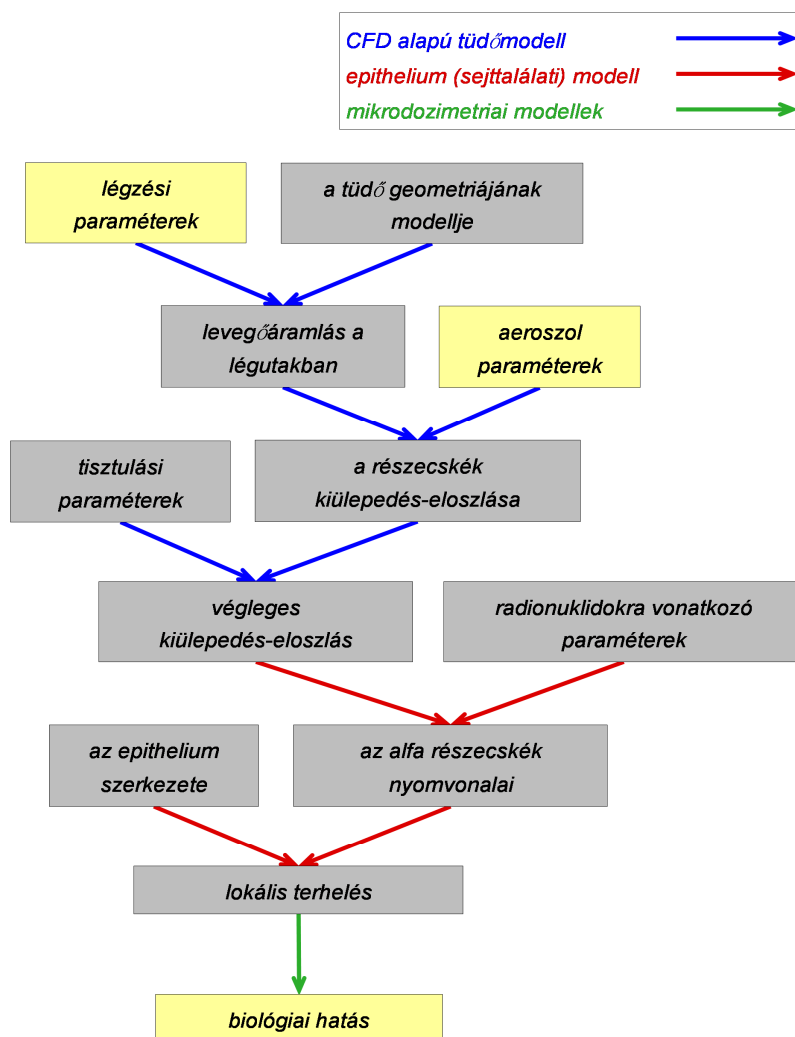
7.1. A radoninhalációból származó tüdőrák kockázatának becslése

Az előző fejezetben ismertetett mikrodozimetriai paraméterek alkalmazhatók a sugárzás hatására kialakuló biológiai változások jellemzésére (Crawford-Brown és Hofmann 1991, Hofmann és Ménache 2000b). A sejtek szintjén végbemenő folyamatokat számtalan egyéb tényező is befolyásolhatja. Az élő szervezeteknek a sugárterhelésre történő reakcióját oly sok tényező irányítja, illetve befolyásolja, hogy ezeknek együttes hatása a kis dózisok tartományában elnyomhatja az itt számolt mikrodozimetriai paraméterek hatását. Ezt bizonyítja az a tény is, hogy a különböző, a sugárzás biológiai hatásait vizsgáló felmérések adatai egy bizonyos átlagdózis alatt értékelhetetlenné válnak.

E disszertáció szerzője már több konferencián és meghívott előadáson elmondta (pl. European Radiation Research Conference, 2004: Dose as a key parameter and the LNT hypothesis in radiation research; LOWRAD Conference, 2007: Risk of radon progenies and the LNT hypothesis), hogy az ionizáló sugárzás kis dózisainak biológiai hatására vonatkozó LNT (linear non-threshold, lineáris küszöb nélküli) dózis-hatás hipotézis nem az epidemiológiai felmérések statisztikus korlátai, sem pedig a biofizikai alapfolyamatok leírására szolgáló numerikus modellek korlátai miatt nincs eldöntve, hanem elsősorban azért, mert a biológiai hatás nem csak a dózistól függ. Így pedig elvben sem létezik a dózis-hatást leíró egyetlen görbe, mert a biológiai hatást egy sokdimenziós felület írhatja le. Az egyéb paraméterek egy része fizikai jellegű, mint például a sugárzás fajtája, a sugárzás térbeli és időbeli eloszlása, vagy a korábbi besugárzások fizikai jellemzői. Egy másik része kémiai, mint a különböző antioxidánsok sejtbeli koncentrációja. Harmadik része biológiai jellegű, pl. a sejtípus, a sejt sejtciklusbeli állapota, az onkogének, tumorszuppresszor gének, DNS-javításért felelős gének kifejeződésének intenzitása, az ezekhez tartozó fehérjék koncentrációja, az egészségi állapot vagy éppen az életkor. Ilyen paraméterből 20–30 is felírható. Ezeken kívül magasabb szinten rendeződő paraméterek is befolyásolhatják a hatást, mint pl. idegrendszeri vagy pszichés faktorok. Egy adott dózisérték alatt az egyéb tényezők szerepe lényegesen nagyobb lehet, mint az elnyelt dózisé. Ezt felismerve nem szabad a LNT hipotézistől egyetlen dózis-hatás görbét várnunk, különösen a nagyon kis dózisok tartományában nem. Fontos viszont megtalálni azt a dózisértéket vagy dózistartományt, amely felett az adszorbeált dózis hatása már kiemelkedik a többi hatás közül.

Az *in vivo* körülmények között végzett kísérleteket nyilvánvaló etikai akadályok korlátozzák. Az *in vitro* sejtbiológiai kísérletek hasznos információt szolgáltathatnak arról, hogy milyen összefüggések állnak fenn az egyes mikrodozimetriai mennyiségek és a biológiai válaszok között, ha egy sor fizikai és biológiai paraméter rögzített. Felvetődik a kérdés, hogy hogyan lehet felhasználni az *in vitro* eredményeket arra, hogy a hasonló terhelést elszenvedett élő szervezetben következtessünk a biológiai válaszra. Ennek a kérdésnek a pontos megválaszolása a kis dózisok tartományában – a tudomány jelenlegi szintjén – igencsak nehéz feladat. Ugyanakkor az *in vitro* kísérletek adatai mindenképpen közelebb visznek a feladat megoldásához, ugyanis ezek, egyebek mellett, felhasználhatók a sugárbiológiai modellezésben is. A szakirodalomban több olyan matematikai modell is létezik, amely a sugárzás biológiai következményeit hivatott felmérni. Ezek a modellek általában egy sejt-re vagy sejt-környezetre vonatkoznak, és bizonyos mikrodozimetriai paraméterek függvényében a sejtttranszformáció, a sejthalál vagy a rákkeletkezés valószínűségére adnak becslést. Adott sugárterhelésnek megfelelő biológiai végpontok (pl. sejtttranszformáció, sejthalál) eloszlásainak meghatározására három ismert modellt is alkalmaztunk. A három modell bemutatása, illetve a modellek segítségével számolt eredmények leírása a következő három

alfejezetben szerepel. A fent bemutatott közelítések segítségével létrehozható egy olyan összetett kockázati modell, amely egy teljes légzőrendszeri tüdőmodell, egy numerikus áramlástan (CFD) alapú tüdőmodell (Farkas, Hofmann, Balásházy, Szőke 2006), egy mikrodozimetriai modell és egy sejtbiológiai folyamatokat leíró modell integrálásából jön létre (Szőke, Farkas, Balásházy, Hofmann 2009). Később majd egy tumorfejlődési modellt is hozzá kívánunk illeszteni. Az integrált modell új eszköz a kis dózisok biológiai hatásainak vizsgálatára. Olyan integrált modellel, úgy tűnik, egyedül mi rendelkezünk, amely képes az inhalált radionuklidok lokális kiülepedéseloszlását és tisztulását jellemezni. Ezért azokat a biofizikai hatásokat és biológiai válaszokat, amelyekben a realisztikus eloszlásoknak szerepe van, elsőként tudjuk modellezni.



116. ábra Az inhalált radonleányelemek sejtszintű terhelésmeghatározásának lépései, valamint a sejtbiológiai modellekhez kapcsolódás

Modellünk fontosabb input paraméterei a következők: (i) az inhalált részecskék adatai, pl. sűrűség, méreteloszlás, koncentráció és esetenként egyéb, a részecskék tulajdonságait jellemző adatok, pl. alakparaméterek, (ii) a légzésre vonatkozó paraméterek, pl. száj- vagy orrlégzés, a légzés periódusideje, légzési térfogat, (iii) a légzőrendszer adatai, pl. egészséges vagy beteg, utóbbi esetben a betegség főbb jellemzői, életkor, (iv) a radonleánytermékekre vonatkozó adatok, pl. aktivitáskoncentráció a levegőben, az expozíció ideje, egyensúlyi tényező. A belélegzett részecskék kiülepedésének meghatározásához természetesen szükség

van a légutak digitalizált geometriájára is. Ismerve a kiüledett részecskék által hordozott radioaktív izotópok tulajdonságait és az alfa-részecskék hatótávolságait légúti szövetben, illetve levegőben, kiszámoljuk a kibocsátott alfa-részecskék nyomvonalait. Az epithel sejtek sűrűségét, mélységeloszlását és alakját jellemző irodalmi adatok alapján felépítjük az epithelium sejtszerkezetét. Ennek ismeretében meghatározzuk az alfa-találatot kapott sejtek és sejtmagok alfatalálat- és dóziseloszlásait. Végül a mikrodozimetriai paraméterek ismeretében sejtbíológiai, rákkeletkezési és kockázati modellek segítségével jellemezzük a biológiai hatást. Az alkalmazott biológiai modellek egy része a bystander hatást mint nem célzott vagy közvetett hatást is képes kvantifikálni. A modell biológiai részének még nagyon sok alapvető gyengesége van, mert *in vitro*, ráadásul általában nem is emberi tüdőhámsejtekre vonatkozó adatokat alkalmaz, és természetesen hiányoznak belőle az egyént jellemző paraméterértékek. A sejtszintű terheléssel való meghatározásának fontosabb állomásait és a biológiai modellhez való kapcsolódását a 116. ábra szemlélteti.

7.2. Az egység-úthossz-modell

Az egység-úthossz-modell (unit-track-length model) (Crawford–Brown és Hofmann 1991, 2001; Hofmann és mások 2000b; Böhm és mások 2003) ún. egysejtmodell, amely egy adott sejt esetében, bizonyos mikrodozimetriai paraméterek függvényében megadja a sejt halálának és transzformációjának valószínűségét. A modell bemenő adatai a sejt magján áthaladó alfa-részecskék útvonalainak hossza (húrhossz), illetve minden húr esetén az egységnyi útvonalon átadott energia (LET) értéke. A számítások azon biológiai megfontolásokból eredő feltételezésen alapulnak, hogy a sejtmagon belül számos sejtranszformációra és számos sejthalálra érzékeny célpont van. A C3H10T1/2 sejteken végzett kísérletek alapján (Miller és mások 1995) megállapítható, hogy egy alfa-részecske a sejtmagon belül egységnyi úthossz alatt átlagosan hány sejtranszformációra, illetve sejthalálra érzékeny célpontot talál el. Ezeket az értékeket a LET függvényében az alábbi képletek segítségével fejezhetjük ki a sejtranszformáció (P_T) és a sejthalál (P_d) esetében:

$$p_{\text{transz}} = 10^{-4,75 + 5,12 \log_{10}(\text{LET}) - 0,97 (\log_{10}(\text{LET}))^2} / \text{cm} , \quad (28)$$

$$p_{\text{halál}} = 10^{-0,14 + 2,03 \log_{10}(\text{LET}) - 0,21 (\log_{10}(\text{LET}))^2} / \text{cm} . \quad (29)$$

A fenti értékeket megszorozva a nyomvonal húrhosszával (T), kiszámítható, hogy az alfa-részecske egy sejtmagon belül hány sejtranszformációra, illetve hány sejthalálra érzékeny célpontot talál el. Ha feltételezzük, hogy a találatok száma Poisson-eloszlást követ, akkor ebből meghatározható annak a valószínűsége, hogy pontosan n sejtranszformációra ($P_T(n)$), illetve sejthalálra ($P_H(n)$) érzékeny célpontot ér találat. Ehhez az alábbi kifejezéseket használjuk:

$$P_T(n) = \frac{(T \cdot p_{\text{transz}})^n}{n!} e^{-T \cdot p_{\text{transz}}} , \quad (30)$$

$$P_H(n) = \frac{(T \cdot p_{\text{halál}})^n}{n!} e^{-T \cdot p_{\text{halál}}} . \quad (31)$$

Biológiai megfontolások alapján egy eltalált sejt túlélésének a valószínűsége megegyezik annak a valószínűségével, hogy legfeljebb egy sejthalálra érzékeny célpontot ér találat. Ennek a komplementere (vagyis annak a valószínűsége, hogy legalább két célpontot ér találat) adja meg a sejthalál valószínűségét. Hasonlóan, a sejt transzformálódásának valószínűségét a legalább két transzformációra érzékeny célpont eltalálásának valószínűsége adja meg. A

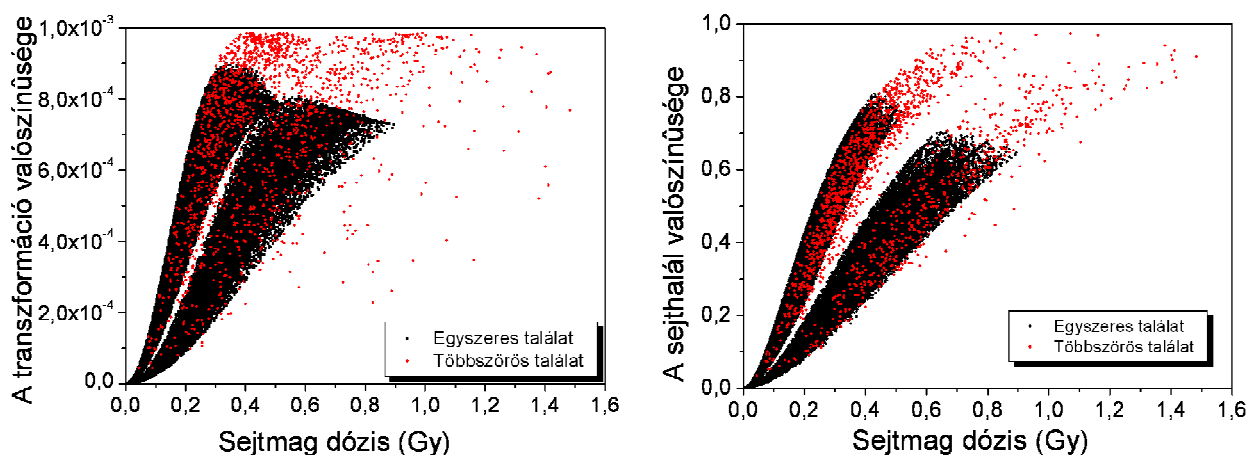
transzformációhoz az így kapott valószínűséget még meg kell szorozni a sejt túlélésének a valószínűségével. Az említett valószínűségek a következő kifejezésekkel adhatók meg:

$$P_{\text{halál}} = 1 - P_{\text{túlélés}} = 1 - [P_T(0) + P_T(1)], \quad (32)$$

$$P_{\text{transz}} = P_{\text{túlélés}} \{1 - [P_H(0) + P_H(1)]\}. \quad (33)$$

Többszörös találatok esetén a fent említett valószínűségeket kiszámolhatjuk a különböző találatokból származó húrhosszok összegére.

A modell egy alkalmazását mutatja a 117. ábra. Az előző fejezetben bemutatott 4. és 5. légúti elágazás-geometrián [„morfológiailag realiztikus bifurkáció” (MRB)] parabolikus belépési sebességprofil feltételezve, könnyű fizikai munkának megfelelő légzési mód mellett, harmincezer, az anyaaág bejáratán a parabolikus sebességprofilnak megfelelően sorsolt 1 nm és 200 nm átmérőjű részecskére a FLUENT CFD kóddal kiszámítottuk a radonleánytermékek kiülepedéseloszlását állandó sebességű belégzést feltételezve. A kétféle részecske aránya megfelelt az új-mexikói uránbányára jellemző aránnyal (lásd 13. táblázat). Az előző fejezetben ismertetett módon előállítottuk az alfa-nyomokat, az epithelium hatféle sejtjének sejtmagjait, és az ott leírt módon számítottuk ki a sejttalálatokat és sejtdózisokat, majd alkalmaztuk az egység-úthossz-modellt. A kapott eredményeket szemlélteti a 117. ábra, ahol a sejttanszformáció (bal oldali panel) és a sejthalál (jobb oldali panel) alakulását elemizzük a sejtmagdózis függvényében, megkülönböztetve az egyszeres és a többszörös találatokat.

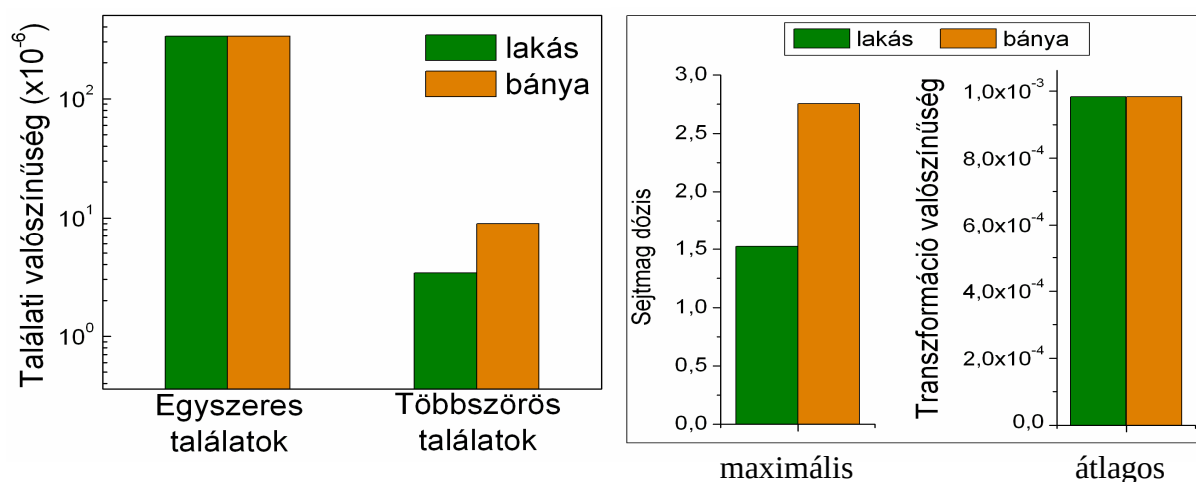


117. ábra A sejtmagdózis és a sejttanszformáció (bal panel), valamint a sejtmagdózis és a sejthalál (jobb panel) közötti összefüggés az egység-úthossz-modell alapján a 4. és 5. generáció közötti légúti elágazás geometriáján harmincezer részecskére

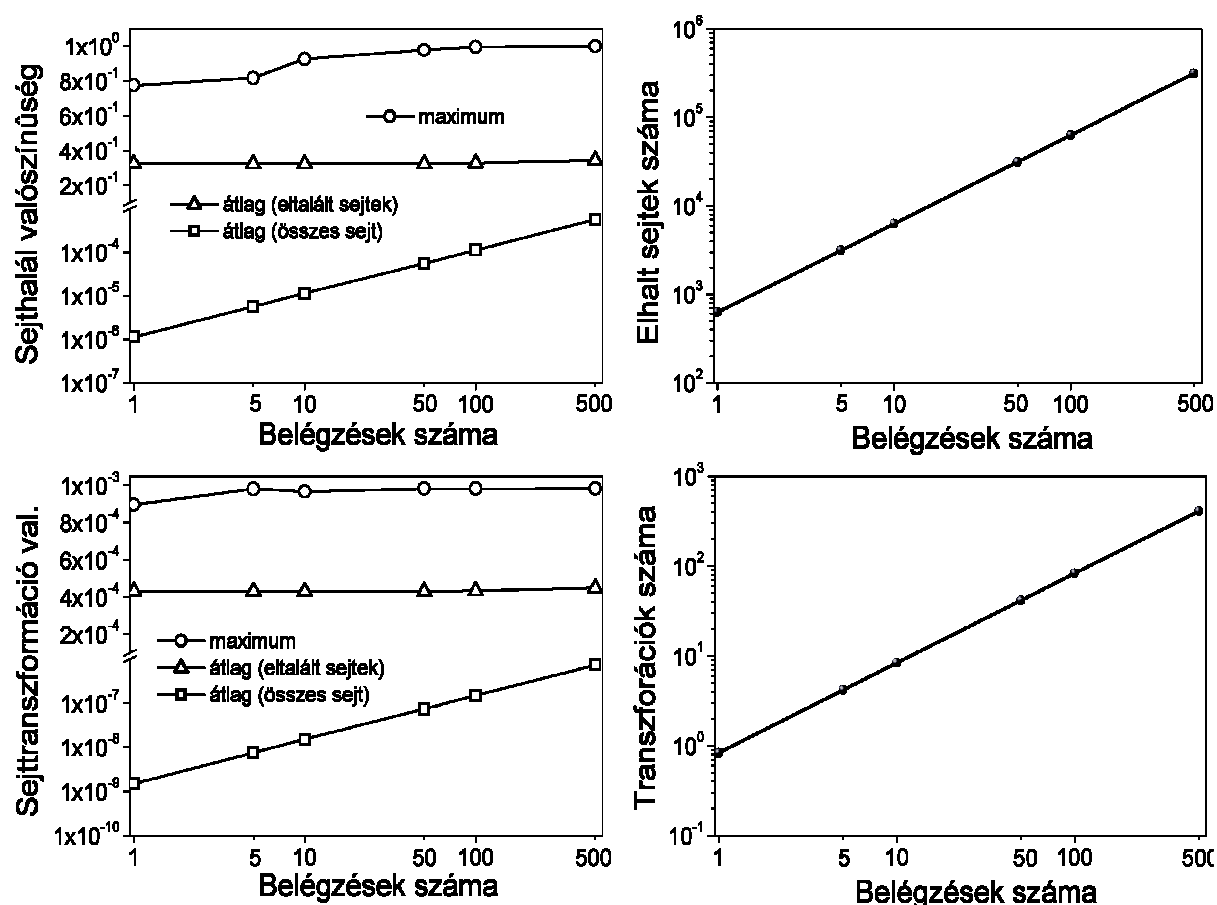
Az ábrán a fekete pontok az egyszeres, a piros pontok a többszörös találatokat reprezentálják. Az ábrán látható „csóvák” kettéosztódása azzal magyarázható, hogy az epitheliumot alkotó hat sejtípus mérete alapján két csoportba sorolható. Az alsó csóva a kisebb és kompaktabb alakú bazális és meghatározhatatlan („indeterminate”) sejtekből származik, a felső pedig a további négy sejtípusból.

A 6. fejezetben átlagos lakásra és bányára vonatkozó mikrodozimetriai paraméterek eloszlásait hasonlítottuk össze ugyanolyan terhelés mellett. A 118. ábrán a vonatkozó sejtmagtalálási valószínűségeket, a sejtmagdózisokat és a sejttanszformáció-valószínűségeket vetettük össze. Az ábrán jól látható, hogy az egyszeres sejtmagtalálatok száma gyakorlatilag azonos, a többszörös találatok valószínűsége, és ennek következtében a maximális sejtmagdózis jóval magasabb bányában, azonban az átlagos transzformáció-valószínűség szintén azonos. Ennek az az oka, hogy a többszörös találatokból származó nagy

sejtmagdózisok (több mint 1 Gy) igen nagy valószínűséggel megölik az eltalált sejteket és azok így már nem transzformálódhatnak (Szőke, Balásházy, Farkas, Hofmann 2007).



118. ábra Az egyszeres és többszörös találatok gyakoriága (bal panel), valamint a maximális sejtmag dózis és az átlagos sejtranszformáció valószínűsége (jobb panel) ugyanazon összterhelés mellett (10⁷ sorsolt részecske) a 89. b) ábrán látható öt centrális légúti generációt magába foglaló geometrián



119. ábra A sejthalál-valószínűségek (felső panelek) és a transzformáció-valószínűségek (alsó panelek) alakulása az 1–5. légúti generációt tartalmazó 89. b) ábrán bemutatott geometrián a terhelés függvényében az egykori új-mexikó uránbánya légterében. A baloldali panelek maximális és átlagértékek, a jobboldali panelek integrált értékeket mutatnak.

A továbbiakban e modellel azt elemezzük, hogy az új-mexikó uránbányában a terhelés függvényében (1, 5, 10, 50, 100 és 500 légzést követően) hogyan alakul a felső jobb lebenybe vezető első öt légúti generációban (89. b ábra) a terhelés által kiváltott biológiai válasz. Mint ahogy azt korábban már említettük, azért választottuk a felső jobb lebenyt, mert az uránbányászok tüdejére vonatkozó szövettani elemzések eredménye alapján e lebeny 2–5. légúti generációjának karina régióiban (csúcsaiban) fordul elő a legtöbb neoplasztikus sérülés. A 119. ábra felső két panelje az egység-úthossz-modell segítségével számolt sejthalál-valószínűségeket szemlélteti. A görbék menete nagyon hasonló a dózisokéhoz (111. ábra). Ugyanakkor számottevő különbség, hogy a maximális sejthalál-valószínűségek a maximális dózisoktól eltérően egy adott érték után már nem növekednek. Ennek egyszerű oka az, hogy egy adott dózisérték felett a sejtek már biztosan meghalnak. Az alsó két panel a megfelelő sejtranszformációk alakulását szemlélteti, ami szintén nagyon hasonló lefutású görbéket eredményez, mint a sejthalál görbéje (felső panelek). E görbék az igen kis dózisokra érvényesek. Nyilvánvalóan elég nagy dózisoknál, ahol minden sejt eltalált sejt, már nem térhet el az eltalált sejtmagokra és az összes sejtmagra vonatkozó görbék menete, hiszen a két görbének azonosnak kell lennie.

7.3. A jelzés–válasz-modell

A jelzés–válasz-modellben a találatot kapott sejtek azon túl, hogy meghalhatnak vagy transzformálódhatnak, olyan jeleket is kibocsáthatnak, amelyek elősegítik az eltalált sejt közelében lévő sejtek halálát vagy transzformációját. A jelzés kibocsátásának valószínűsége az eltalált sejt által elnyelt dózistól függ. Sejtkísérletek alapján az eltalált sejt által kibocsátott jelzés erőssége a sejt közelítőleg 1 milliméteres körzetében állandó, azután hirtelen nullára csökken. Ennek alapján a modellben egy eltalált sejt által kibocsátott jelzés a sejt 1 milliméteres hatósugarán belül található bármely sejtben a távolságtól függetlenül azonos hatást fejt ki. A közelítés szerint a csupán közvetett hatásnak kitett sejtek halála és transzformációja a kapott jelzések számától függ. A fent említett eseményeket a modell valószínűségi eseményeknek tekinti. Az események bekövetkezéseinek valószínűségeit megadó összefüggések levezetése megtalálható Fakir és Hofmann 2009 közleményében, itt csak felsorolom azokat.

Annak a valószínűsége, hogy egy eltalált sejt meghal vagy túléli a találatot, és transzformálódik, az alábbi képletek szerint fejezhető ki az elszenvedett találatok számával és a sejtdózissal:

$$P_{\text{halál}}(n_{\text{találat}}) = 1 - q^{n_{\text{találat}}}, \quad (34)$$

$$P_{\text{transzf}}(D) = (1 - P_{\text{halál}}) \cdot (1 - e^{-\gamma \cdot D}), \quad (35)$$

ahol q az egy alfa-találat túlélésének a valószínűsége, γ pedig az egységnyi dózis hatására jelentkező sejtranszformáció gyakorisága (jelen számításokban $q=0.8$ és $\gamma=6.3 \times 10^{-4} \text{ Gy}^{-1}$). Annak a valószínűsége, hogy egy eltalált sejt sejthalált, illetve setranszformációt okozó jelzést bocsát ki, a

$$P_{\text{jel-halál}}(D) = 1 - e^{-\sigma_{\text{halál}} \cdot D}, \quad (36)$$

illetve a

$$P_{\text{jel-transzf}}(D) = 1 - e^{-\sigma_{\text{transzf}} \cdot D} \quad (37)$$

képletekkel adható meg, ahol D a sejt dózis, $\sigma_{\text{halál}}$ és σ_{transzf} pedig azon elváltozásoknak az átlagos száma, amelyek egységnyi dózis mellett szükségesek a sejthalálra vagy sejttanszformációra vonatkozó bystander jel kibocsátásához. Végül annak a valószínűsége, hogy egy alfa-találatot nem kapott, de más eltalált sejtek jeleit receptáló sejt meghal, illetve életben marad és transzformálódik, a

$$P_{\text{halál-Byst}}(n_{\text{jel-halál}}) = 1 - (1 - \eta_{\text{halál}})^{n_{\text{jel-halál}}} \quad (38)$$

és a

$$P_{\text{transzf-Byst}}(n_{\text{jel-transzf}}) = 1 - (1 - \eta_{\text{transzf}})^{n_{\text{jel-transzf}}} \cdot (1 - P_{\text{halál-Byst}}) \quad (39)$$

képletekkel adható meg, ahol $\eta_{\text{halál}}$ és η_{transzf} az egy jelet kibocsátó sejt hatására elhalt, illetve transzformálódott sejtek hányada.

Az *in vitro* sejt kísérletekben a sejttanszformáció valószínűségét mindig a látható (mikroszkóppal észlelhető) gócok számából határozzák meg. Ez megközelítőleg 300 sejtből álló klasztert jelent. Ezért a modellben is meg kell határozni, hogy mi annak a valószínűsége, hogy egy transzformálódott sejt 300 sejtől álló kolóniát hoz létre. Ezt a valószínűséget az alábbi képlettel számoljuk:

$$P_{\text{fókus}} = \frac{(h - g)^{n-1}}{h^n}, \quad (40)$$

ahol

$$g = e^{-R \cdot (1 - \chi) \cdot T} \quad (41)$$

és

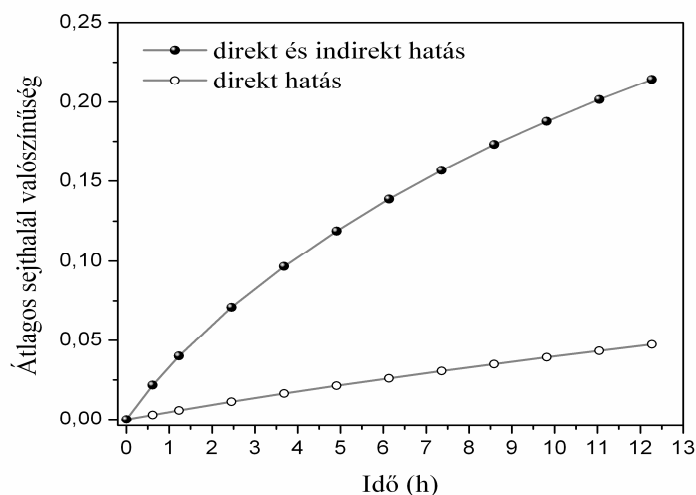
$$h = g - \left(\frac{1}{1 - \chi} \right) \cdot (g - 1). \quad (42)$$

A 40–42. képletben n az észlelhető méretű sejt kolónia sejtjeinek száma (jelen esetben 300), R ($= 1$) a sejt születési ráta, T a sérülés óta eltelt idő (jelen esetben az átlagos sejtciklus hossza, 30 nap), χ pedig egy nulla és egy között változó önkényes paraméter, értéke itt 0,79.

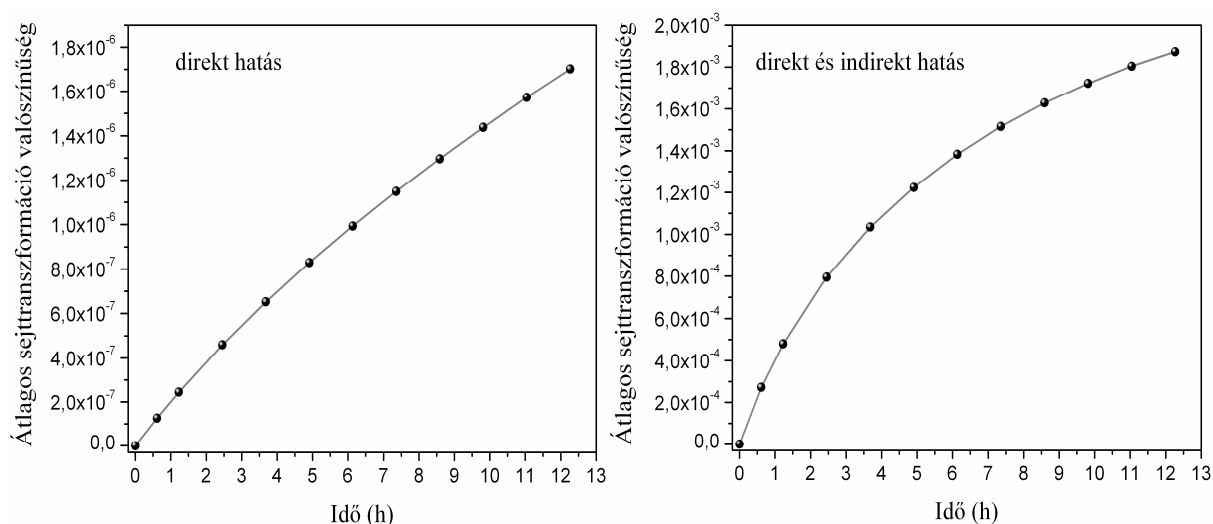
A fent bemutatott modell segítségével elemezzük az előző fejezetben a 113. ábrán bemutatott radonleányelem-terhelésből eredő sejtszintű elváltozásokat. A dózis mértéke vagy az eltelt idő hossza és a biológiai hatás közötti összefüggések tanulmányozása érdekében az előző fejezethez hasonlóan megvizsgáljuk a biológiai hatás alakulását a maximális dózis 10, 20, 30, ... 90 és 100 százaléka esetében, ami rendre 1,2, 2,4, 3,7, 4,9, 6,1, 7,4, 8,6, 9,8, 11,0 és 12,3 óra új-mexikói uránbányában töltött időnek felel meg. A tíz megvizsgált eset alapján dózis-hatás görbéket határoztunk meg. A 120. ábra a közvetlen, illetve a közvetlen és közvetett hatások összegéből származó átlagos sejthalál valószínűségek változását szemlélteti a bányában töltött idő függvényében.

A 120. ábra alapján a direkt hatásból származó sejthalál az LNT hipotézissel összhangban közel lineáris összefüggésben áll a terheléssel. A direkt és indirekt hatásokból származó átlagos sejthalál-valószínűség görbéje viszont határozottan szupralineáris tendenciát mutat. Észrevehető továbbá, hogy a közvetett hatásokból származó sejthalál-valószínűség

jelentősen nagyobb, mint a közvetlen hatásokból származó. A 121. ábra a terhelés és az átlagos sejtttranszformáció-valószínűség közötti összefüggést szemlélteti.

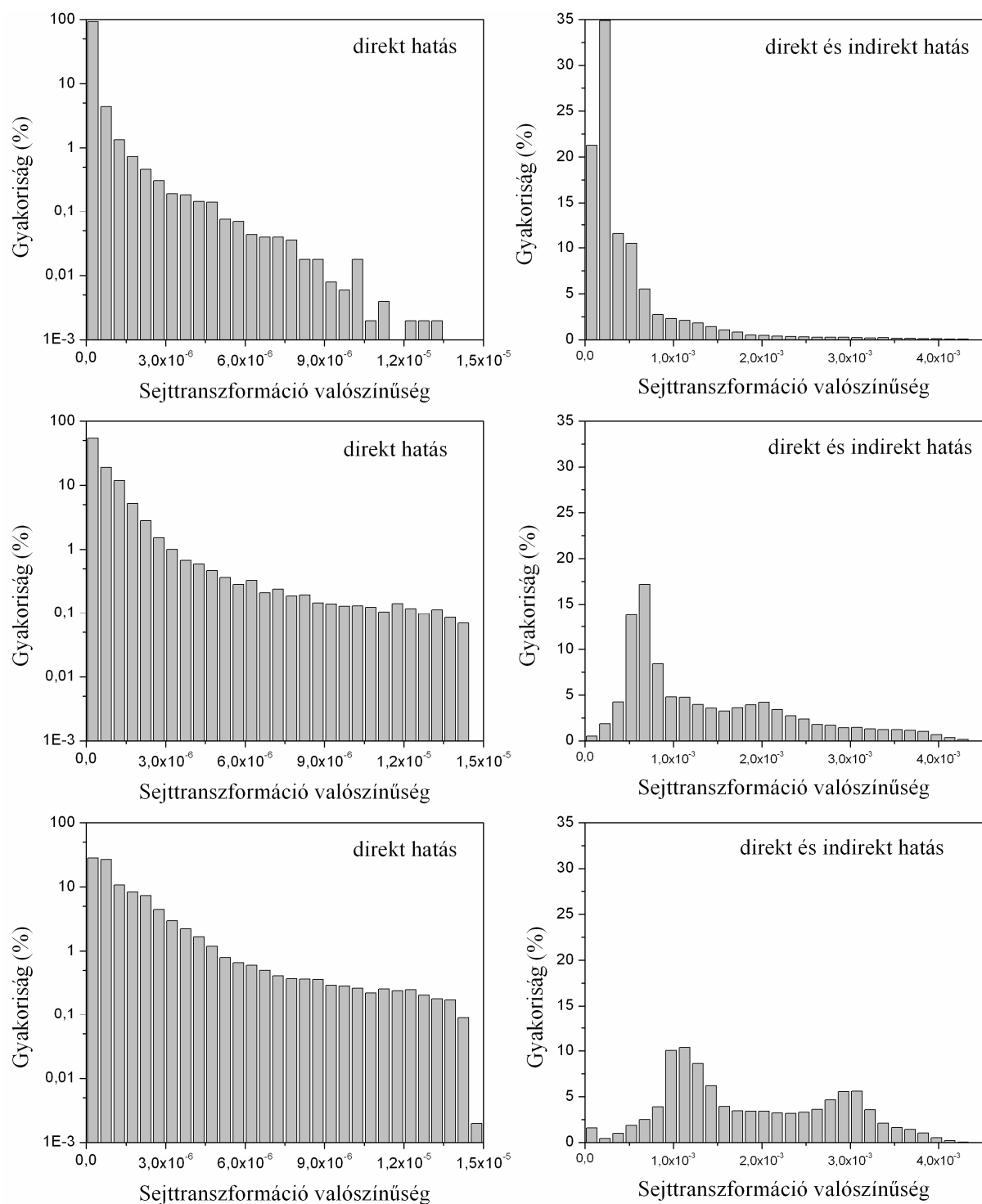


120. ábra A közvetlen, valamint a közvetlen és közvetett hatások összegéből származó átlagos sejthalál-valószínűség változása az új-mexikói uránbányában eltöltött idő függvényében



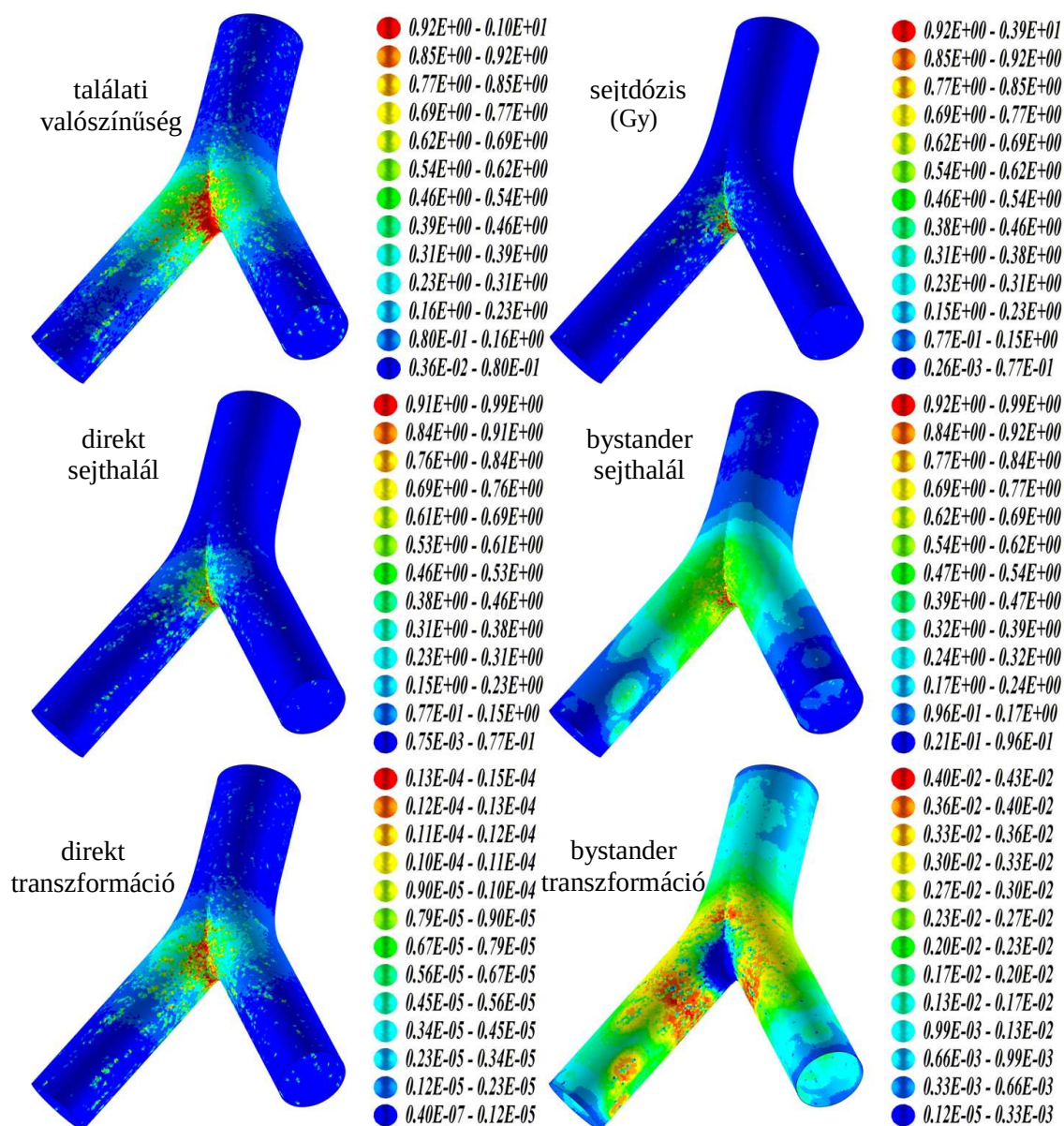
121. ábra A közvetlen (bal panel), valamint a közvetlen és közvetett hatások összegéből (jobb panel) származó átlagos sejtttranszformáció-valószínűség változása az új-mexikói uránbányában eltöltött idő függvényében

A közvetlen hatásokból származó transzformáció-valószínűség enyhén szupralineáris, azaz a görbe a vizsgált időintervallumban kissé a lineáris felett fekszik. A közvetlen és közvetett hatások összegéből származó transzformáció valószínűsége viszont erősen szupralineáris. Fontos megjegyezni, hogy a közvetlen hatásokból származó átlagos sejtttranszformáció-valószínűség átlagosan három nagyságrenddel alacsonyabb, mint a közvetlen és közvetett hatások összegéből származó valószínűség. Ez azzal magyarázható, hogy a sejtvonalakon végzett *in vitro* kísérletekből nyert, a sejtek közötti kommunikációra és közvetett hatásokra vonatkozó paraméterértékek (34–42. képlet) a háromdimenziós, nagy sejtsűrűségű epithelium-modellben igen nagy sejthalál- és sejtttranszformáció-valószínűségi értékeket eredményeznek. Ezen meglepő eredményeket a jövőben lehetőleg kísérletileg validálni kell. Arra azonban már most is alkalmasak, hogy rámutassanak a közvetett hatások (bystander-effektusok) esetleges kulcsszerepére a rákkeletkezés folyamatában.

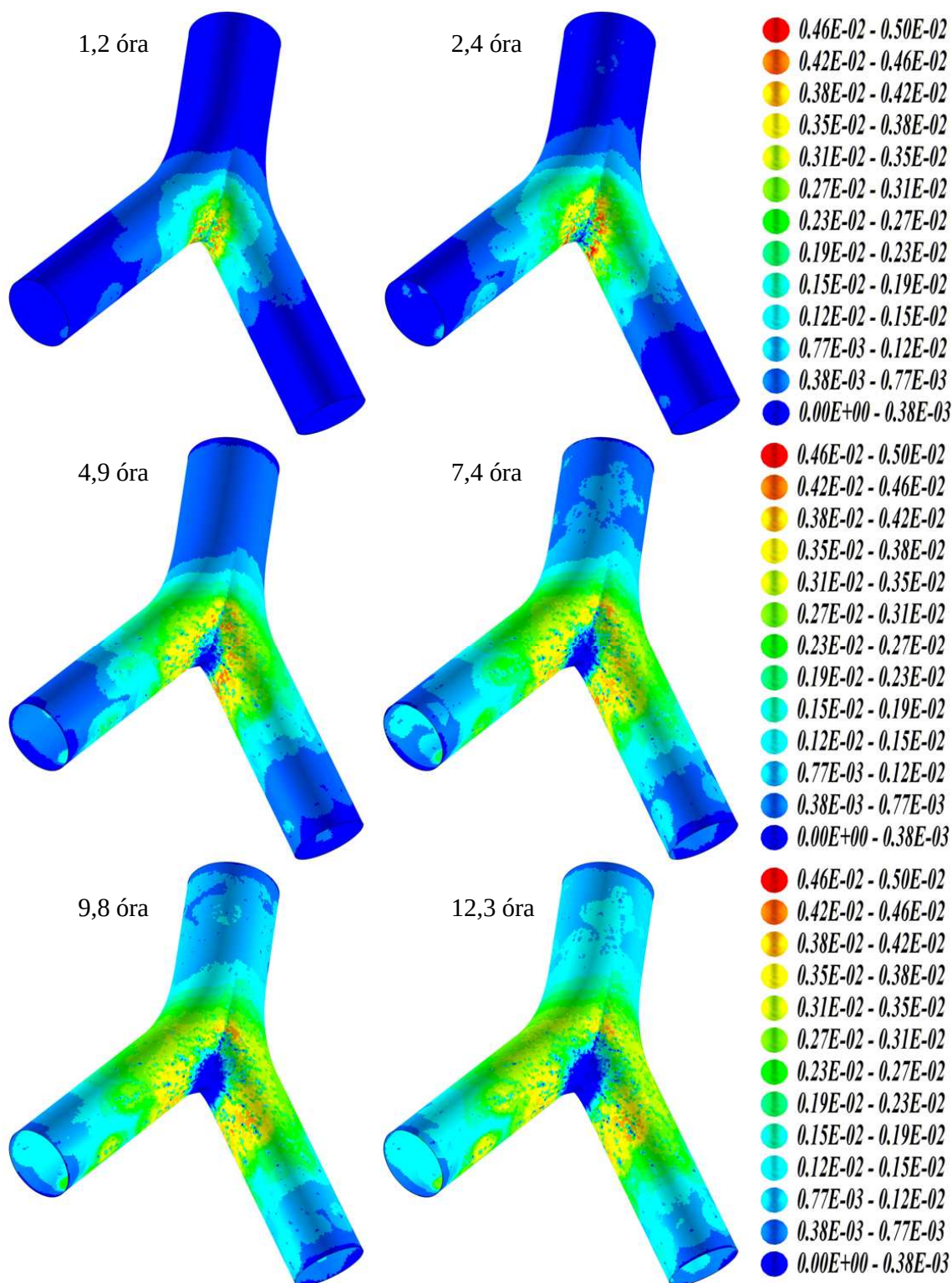


122. ábra Sejttranszformáció-valószínűségek eloszlása közvetlen (bal oldali panelek), illetve közvetlen és közvetett (jobb oldali panelek) hatások esetén 1,2 (felső panelek), 6,1 (középső panelek) és 12,3 (alsó panelek) órás terheléseknél. A vízszintes tengely arról ad információt, hogy a felületi matematikai rács egy-egy elemi területén mekkora az átlagos sejttranszformáció valószínűsége, a függőleges pedig arról, hogy az elágazás felületének hány százalékában érvényes ez a sejttranszformációs valószínűség-érték.

Megvizsgáltuk a transzformáció-valószínűségek eloszlását is a fent említett tíz esetben. A 122. ábrán a közvetlen hatásokra kapott eloszlásokat összehasonlítottuk a közvetlen és közvetett hatások összegére kapott eloszlásokkal 1,2, 6,1 és 12,3 óra bányában töltött időt feltételezve. A direkt hatások mennyisége (bal oldali panelek) az idővel nő, és így az eloszlás a nagyobb sejtranszformáció-valószínűségek felé tolódik el. A direkt és indirekt hatások összege (jobb oldali panelek) bonyolultabb összefüggést mutat, de az nyilvánvaló, hogy a bystander hatás miatt sokkal nagyobb valószínűségek is nagy számban előfordulnak, mint a direkt hatások esetében (A jobb oldali panelek ordinátája nem logaritmikus skálájú.) A kiterjedt bystander jel miatt transzformáció a felület jelentős hányadán már százalékos gyakorisággal is előfordulhat.



123. ábra A találati valószínűség (bal felső), az átlagos sejtdózis (jobb felső), a közvetlen (bal középső), illetve a közvetlen és közvetett hatásokból (jobb középső) származó sejthalál-, valamint a közvetlen (bal alsó), illetve a közvetlen és közvetett hatásokból (jobb alsó) származó sejtranszformáció-valószínűségek eloszlása a 4–5. légúti generációban 200 millió sorsolt radioaktív részecskére könnyű fizikai munkának megfelelő légzés mellett



124. ábra A közvetlen és közvetett hatások összegéből származó sejtranszformáció-valószínűségeloszlások, ha az új-mexikói uránbányában eltöltött idő 1,2 (bal felső), 2,4 (jobb felső), 4,9 (bal középső), 7,4 (jobb középső), 9,8 (bal alsó) vagy 12,3 (jobb alsó) óra. Könnyű fizikai munkának megfelelő légzés mellett, a 4–5. légúti generációban, 200 millió sorsolt, a bányára jellemző radonleányelem esetében.

A terhelés, azaz az idő növekedtével a gyakorisággörbe természetesen jobbra, a nagyobb valószínűségek felé tolódik el. A hisztogram jellege azonban itt szétkentebb, laposabb, mint a

direkt hatásnál, hiszen egyetlen alfa-találat bystander jele 1 mm sugarú körben terjed a felületen.

A 123. ábra a találati valószínűség, az átlagos sejtdózis, a közvetlen, illetve a közvetlen és közvetett hatásokból származó sejthalál- és sejtranszformáció-valószínűségeloszlásokat szemlélteti a légúti geometria felülete mentén. Az ábrán jól láthatóak a mikrodozimetriai paraméterek karina régióban megjelenő forró területei. A fent említett forró területek hatására a direkt effektusokból származó biológiai elváltozások mértéke is természetes módon jóval magasabb ezeken a területeken. A direkt és indirekt hatásokból származó megnövekedett átlagos sejthalál-valószínűséggel jellemezhető terület kiszélesedésének mértéke arányos a bystander jelek hatótávolságának nagyságával. A legnagyobb sejthalál-valószínűségek ugyanakkor az elvárásoknak megfelelően továbbra is a karina régió környezetében található. A karina környéki elhalt területnek köszönhetően a sejtranszformációnak nem a karina közvetlen közelében lesz a forró területe, hanem attól kifelé egy gyűrűt alkot ott, ahol már nem hal el a sejtek túlnyomó többsége, de még viszonylag nagyobb terheléseket kapnak. Ennek természetes következménye a közvetlen és közvetett hatások összegéből származó sejtranszformáció-valószínűségeloszlás esetén a karina régióban megjelenő alacsony valószínűségekkel jellemezhető terület.

A forró terület kialakulását és kiszélesedését a 124. ábra szemlélteti az összterhelés növekedésének függvényében. A szóban forgó területen a sejtek túlnyomó többsége elpusztul, tehát nem transzformálódhat. Ez látszólag ellentmond annak, hogy többnyire a karina környékén találták a neoplasztikus sérüléseket és a daganatkezdeményeket. Vegyük figyelembe azonban, hogy ez a modell csupán biológiai végpontokat, és nem rákkockázatot becsül. A valóságban az intenzív sejthalál következtében a túlélő össejtek osztódási rátája fokozódik, ami önmagában karcinogén, mert gyorsított sejtosztódásra készíti a szomszédos osztódásra képes sejteket. Ezenkívül az intenzív sejtpusztulás gyulladást okozó tényező lehet, amelynek daganatkialakulást elősegítő szerepe van. Egy mind az elsődleges károsodást, mind pedig annak promócióját figyelembe vevő modell felépítését és alkalmazását a következő alfejezetben mutatom be.

7.4. A inicializáció–promóció-modell

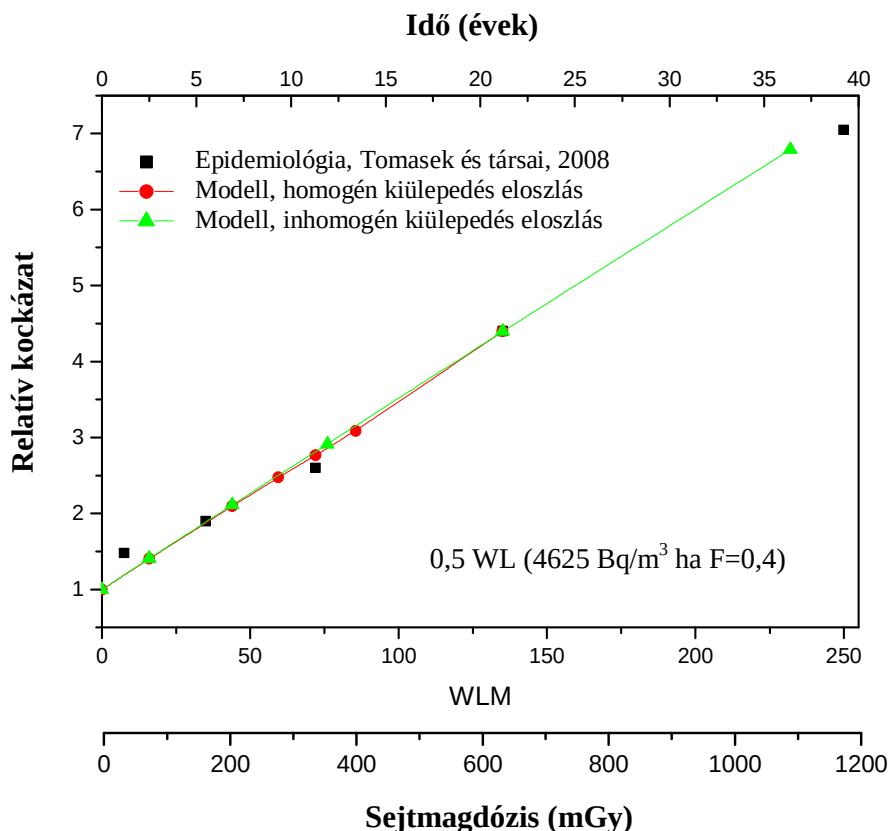
A legtöbb rákkeletkezési modell úgy tekinti, hogy a rák a sejtek szintjén végbemenő genetikai és epigenetikai események sorozatának eredménye. Miközben lezajlanak a folyamatok, a sejt sajátos állapotokon megy keresztül. E kitüntetett állapotokat és az állapotok közötti átmeneteket matematikailag leíró modelleket többlépcsős rákkeletkezési modelleknek nevezzük. A többlépcsős modellek biológiai hátterének és matematikai apparátusának részletes leírásával többek között a Tan és Hanin által szerkesztett, nemrég megjelent könyv foglalkozik (Tan és Hanin 2008). Az egyik legegyszerűbb ilyen modell a „két állapot” modellje, amely szerint a sejtek az inicializáció és a promóció révén jutnak el a rákos állapotba. Ilyen megközelítés a Truta-Popa és társai (2008) által levezetett inicializáció–promóció (IP) -modell is, amelyet ők az inhalált radonleánszervek kiváltotta tüdőrákkeletkezés leírására fejlesztettek ki. A 6. fejezetben bemutatott módon számított sejtdózis-eloszlások input adatként szolgálnak a rákkeletkezés IP-modellje számára. Az IP-modell voltaképpen olyan tüdőrák-kockázati modell, amely adott makroszkopikus terhelésre (a számított sejtdózisokon keresztül) egy a rákkeletkezési valószínűséggel arányos mennyiséget szolgáltat, amelyet ha az epidemiológiai adatok segítségével normálunk és a terhelés függvényében ábrázolunk, akkor megadja a dózishatás-görbét. Az IP-modellben az inicializáció maga a sejtranszformáció. A modell szerint egy alfa-találatot kapott sejt az

$$I(D) = \alpha \cdot D \cdot \exp(-\gamma \cdot D) \quad (43)$$

összefüggés szerint megadott valószínűséggel inicializálódik, ahol D a sejtdózist jelöli, α egy arányossági tényező, γ pedig a túlélési görbe szemilogaritmikus skálán vett meredeksége, értékét sejtbíológiai kísérletek alapján lehet megbecsülni (jelen számítások esetében értéke $1,3 \text{ Gy}^{-1}$). A modellben a második lépést a promóció jelenti, ami abban nyilvánul meg, hogy a magas sejthalálozás miatt a túlélő sejtek a szokásosnál lényegesen rövidebb élettartam után osztódnak, hogy pótolják az elhalt sejteket. A promóció valószínűségét a

$$P(D) = \lambda_1 + p \cdot \lambda_2 \cdot [1 - \exp(-\gamma \cdot D)] \quad (44)$$

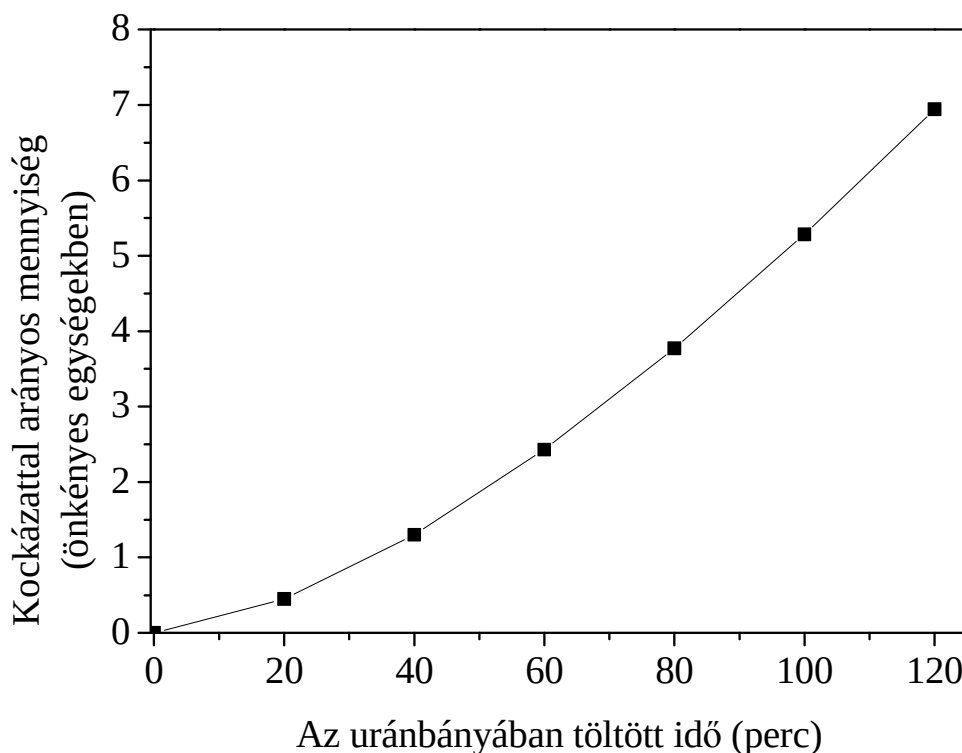
képlet adja meg, ahol λ_1 és λ_2 a normál, illetve a sugárzás hatására lerövidült sejtciklus időtartamának reciprok értékeit fejezik ki ($1/\text{nap}$ egységben). A jelenlegi szimulációk esetében e mitotikus ráták 30 nap^{-1} és 1 nap^{-1} -nak felelnek meg, a p tényező értéke pedig 1. A rákkeletkezési valószínűséggel arányos mennyiséget az egyes sejtekre számított $I(D)$ és $P(D)$ értékek szorzatának összege adja meg. Mivel a tüdő hámsejtjeinek nem mindegyike képes osztódásra, ezért a modellben csak a bazális és a kehelysejtek inicializálódhatnak. Emellett a teljesen differenciált sejtek is serkenthetik a promóciót, mivel pusztulásuk rövidíti az osztódásra képes sejtek ciklusidejét.



125. ábra Relatív rákkeletkezési kockázat a terhelés függvényében. Az aktivitáskoncentráció a cseh uránbánya sugárexpozíciós szintjének felel meg. F - egyensúlyi tényező

A saját mikrodozimetriai modellünkbe (lásd 6. fejezet) integrált IP-modellel kapott rákkockázatot a terhelés függvényében a 125. ábra szemlélteti. Az ábra a modellszámítások eredményeit homogén és valós (inhomogén) radio-aeroszol kiülepedéseloszlásra is feltünteti, valamint irodalmi epidemiológiai értékeket is bemutat (Tomasek és társai 2008). A számított értékek jól egyeznek az epidemiológiai adatokkal, melyek a cseh uránbányára vonatkoznak

(0,5 WL). Megjegyzendő, hogy ezen az ábrán nincsenek nagyon kis dózisokra kiszámolt értékek, mert itt csak az epidemiológiai adatokkal kívántuk összehasonlítani a modell eredményeit. A 126. ábra már jóval kisebb dózisokra mutatja a kockázattal arányos mennyiség mértékét a terhelés függvényében. Az effektív dózis egy perc alatt $2,7 \times 10^{-3}$ mSv-nek felel meg az új-mexikói uránbányában. Látható, hogy a kockázat a nagyon kis dózisokra eltér a lineáristól. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a görbe a direkt hatás adta kockázatnak felel meg, az indirekt effektusok járulékát nem tartalmazza.



126. ábra A rákkeletkezési kockázattal arányos mennyiség függése a terheléstől. A számítások az 1–5. légúti elágazást magába foglaló geometrián történtek (3. b ábra).

7.5. Következtetések

Az inhalált radonleányelemek légzőrendszeri kiüledésének több nagyságrendbeni inhomogenitása azt eredményezi, hogy vannak olyan sejtkörnyezetek, amelyek már az úgynevezett kisdózis-tartományban (kevesebb, mint 100 mSv effektív dózis) is igen nagy dózisokat kapnak. Nem igaz az a korábbi irodalmi állítás, miszerint a természetben csak kis dózisokban érheti az emberi szöveteket alfa-sugárzás. Ebből az is következik, hogy a radoninhaláció biológiai hatását és kockázatát leíró biofizikai modelleknek a nagy dózisok biológiai hatásait is tudniuk kell jellemezni (Balásházy és társai 2002b).

E kutatásoktól azt várjuk, hogy belátható időn belül adatokat nyújtanak a sejttalálatok, a sejtmag- és a sejtdózisok, a sejthalál, a sejtranszformáció és számos egyéb mikrodozimetriai és sugárbiológiai paraméter értékeire a terhelés függvényében egészen a nagyon kicsiny dózisoktól az igen nagy dózisokig. Az, hogy a modellek a kisdózis-tartományban mennyire hasznos információkat adnak majd az LNT hipotézisre vonatkozóan, elsősorban beépített biológiai adatok megbízhatóságától és pontosságától függ.

Összefoglalás

A belélegzett aeroszolkok egészségre gyakorolt hatásának felméréséhez ismernünk kell a részecskék légzőrendszeri kiülepedésének mértékét és eloszlását. A kísérleti lehetőségek korlátozottsága miatt célszerű numerikus modelleket kidolgozni, hogy a légszennyezés, a kis dózisok vagy az aeroszol gyógyszerek hatását kellő pontossággal lehessen jellemezni.

A dolgozat első részében a nyolcvanas években megjelent sztochasztikus tüdőmodell azon fejlesztéseit mutattam be, amelyek hozzám kötődnek. E modell megalkotása óta a legflexibilisebb és legpontosabb teljes légzőrendszeri aeroszoldepozíciós tüdőmodell, amely a teljes és regionális aeroszolkiülepedésen túl tetszőleges légzési mód mellett képes a légúti generációs szám szerinti depozíció és depozícióűrűség meghatározására is, felnőttekre és gyermekekre egyaránt. Az újabb fejlesztéseknek köszönhetően ez az egyetlen olyan tüdőmodell, amely a beépített asztma-, COPD- és emphysema-modellek segítségével képes gyakori légúti betegségek hatásait elemezni az aeroszolkok légzőrendszeri kiülepedésére vonatkozóan.

A dolgozatban a fejlesztések leírásán túl néhány alkalmazást is bemutatam, mint például azt, hogy hogyan lehet jellemezni a belélegzett részecskekiülepedés-eloszlásokat különböző légzési módoknál a teljes inhalábilis részecskeméret-tartományban egészséges felnőttél, valamint asztmás és emphysemás betegeknél. Elemeztem vírusok, baktériumok, gombák és pollenek légútkiülepedés-eloszlását, valamint aeroszol gyógyszerek bevételi módjának és részecskeméretének optimalizációját is.

A légzőrendszeri aeroszolkiülepedés lokális, légúti elágazáson és alveoluson belüli eloszlásának meghatározása szintén fontos feladat, mert az eloszlás inhomogenitásának mértéke több nagyságrend lehet, káros biológiai hatás pedig feltételezhetően olyan terheléseknél jelentkezik, amelyek meghaladják a sejtek védekezőkapacitását. Bemutattam a légúti elágazáson belüli kiülepedéseloszlás leírását be- és kilégzés esetén szimmetrikus és aszimmetrikus elágazásokban, valamint a gravitáció szerepének elemzését az általam fejlesztett, annak idején egyedülálló, háromdimenziós numerikus áramlástan kóddal. A számítások során alkalmazott módszer akkoriban úttörőnek számított. A program impakciót és Brown-mozgást leíró egysége mind a mai napig pontosabb az azóta megjelent, kereskedelembe kapható CFD-kódokénál.

Az úgynevezett fokozott kiülepedési tényezők meghatározásával, melyeket a lokális és átlagos depozícióűrűségek hányadosaként definiáltam, lokálisan, akár sejtkörnyezetszinten elemeztem a depozícióeloszlást.

Vázoltam a légúti elágazások háromdimenziós geometriájának matematikai leírását, valamint a felső és centrális légutak realisztikus geometriájának komputertomográfias módszerrel történő előállítási lehetőségét is.

A dolgozat utolsó két fejezetében megmutattam, hogyan alkalmazhatók az eddigi eredmények a kis dózisú ionizáló sugárzások biofizikai hatásainak elemzésére az inhalált radonleányelemek légzőrendszeri terheléseloszlásának kvantifikálása, az alfa-nyomok és az epithelium sejtmagjainak, illetve sejtteinek előállítása révén. Továbbá biofizikai és rákkeletkezési modellek beépítésével tárgyaltam a sejthalál, a sejtttranszformáció és a rákkockázat valószínűségének alakulását a terhelés függvényében, végül elemeztem a dózis-hatás összefüggéseket a kisdózis-tartományban közvetlen és bystander hatások figyelembevételével is.

A bemutatott modellek bármely olyan területen alkalmazhatók, amelyek aeroszolkok légzőrendszeri hatásának elemzésével kapcsolatosak, mint a sugárvédelem, a környezetvédelem vagy az aeroszol gyógyszeripar.

Az értekezés, mint ahogy arra a bevezetésben utaltam, nem foglalja össze valamennyi, a témához tartozó fontosabb publikációt, hanem csak hét lényegesnek ítélt eredményt mutat be.

Köszönetnyilvánítás

Az értekezésben összefoglalt kutatási eredmények jórészt hazai és nemzetközi együttműködések keretében születtek. Munkámat számos kolléga és külső munkatárs segítette. Az együttműködésükért ezúton fejezem ki köszönetemet mindazoknak, akik hozzájárultak ahhoz, hogy ezen eredmények létrejöhetnek.

Hálás köszönettel tartozom közvetlen kollégáimnak, akik a jelenben és a múltban hatékonyan segítik és segítették munkámat. Itt feltétlenül meg kell említenem jelenlegi csoportunk munkatársait Farkas Árpádot, Szőke Istvánt és Madas Balázs Gergelyt, valamint korábbi kollégáim közül Koblinger Lászlót, Fehér Istvánt és Hegedűs Csabát.

Köszönet illeti főnökeimet: Török Szabinát, a Sugárvédelmi és Környezetfizikai Laboratórium vezetőjét, valamint Intézetünk, az MTA KFKI Atomenergia Kutatóintézet igazgatóját, Gadó Jánost, akik lehetővé tették, hogy ezen a tématerületen dolgozhassam, illetve hogy csoportunk kutathasson, biztosítva számunkra a munkához szükséges tárgyi és anyagi feltételeket.

Köszönöm Krebsz Istvánnénak a sok adminisztratív, szerkesztői és szervezői tevékenységet, amely a publikációk és a dolgozat elkészítésében egyaránt nagyon hasznosak voltak.

Köszönöm a külső kollégáknak és kutatóknak a feladatokhoz való pozitív hozzáállást, amely nélkül az eredmények jelentős része meg sem születhetett volna. Itt emelem ki Kudela Gábornak, Dobos Eriknek és Werner Hofmannak a numerikus modellek fejlesztésében vállalt igen fontos tevékenységét.

Végezetül és elsősorban köszönetet mondok Feleségemnek, aki az élet számtalan feladatát átvállalva biztosította, hogy a dolgozatban és a publikációkban összefoglalt eredmények megvalósulhassanak, valamint köszönöm lányaimnak, hogy a családi fészektől való esetenkénti késői vagy éppen hétvégi távollétemet nem rótták fel nekem.

Balásházy Imre

Irodalomjegyzék

- Adamson I.Y.R. (1985) Cellular kinetics of the lung. *Toxicology of Inhaled Materials* ed H P Witischi and J D Brain (Berlin: Springer-Verlag) pp 289-317.
- Alföldy B., Török Sz., Balásházy I., Hofmann W., Winkler-Heil R. (2002) EPMA and XRF characterisation of therapeutic cave aerosol and their deposition in the respiratory system. *X-Ray Spectrometry* 31, 363-367.
- Asgharian B., Ménache M.G., Miller F.J. (2004) Modeling age-related particle deposition in humans. *Journal of Aerosol Medicine* 17, 3, 213-224.
- Auerbach O., Stout A.P., Hammond E.C., Garfinkel L. (1961) Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *New England Journal of Medicine* 265, 253-267.
- Balásházy I. (1981) Radioaktív aeroszolok lecsapódásának vizsgálata a légzőtraktusban. *Izotóptechnika* 24, 268.
- Balásházy I., Fehér I., Lancsarics Gy. (1983) Csőben áramló aeroszolok kicsapódása. VIII. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam. Balatonkenese, április 13-15, Absztraktgyűjtemény 11.
- Balásházy I. (1985) Áramló aeroszolok lecsapódásának modellvizsgálata, Egyetemi doktori dolgozat, *Magyar Fizikai Folyóirat* 33, 2, 127-180.
- Balásházy I., Martonen T.B., Hofmann W. (1990) Fiber deposition in airway bifurcations. *Journal Aerosol Medicine* 3, 243-260.
- Balásházy I., Hofmann W., Martonen (1991) Inspiratory particle deposition in airway bifurcation models. *Journal of Aerosol Science* 22, 15-30.
- Balásházy I., Hofmann W. (1993a) Particle deposition in airway bifurcations – I. Inspiratory flow. *Journal of Aerosol Science* 24, 745-772.
- Balásházy I., Hofmann W. (1993b) Particle deposition in airway bifurcations – II. Expiratory flow. *Journal of Aerosol Science* 24, 6, 773-786.
- Balásházy I. (1994a) Simulation of particle trajectories in bifurcating tubes. *Journal of Computational Physics* 110, 1, 11-22.
- Balásházy I., Koblinger L. (1994b) Deposition and clearance of aerosols in human and rat lungs. KFKI Atomic Energy Research Institute, Progress Report on Research Activities in 1994. Budapest, March 1995, 66-67.
- Balásházy I., Hofmann W. (1994c) Simulation of the local deposition pattern within airway bifurcations for expiratory flow. Inhaled Particles VII, *Annals of Occupational Hygiene* 38, Suppl. 47-53.
- Balásházy I. (1994d) Simulation of particle trajectories in bifurcating tubes. *Journal of Computational Physics* 110, 11-22.
- Balásházy I., Hofmann W. (1995a) The effect of gravity on particle deposition patterns in bronchial airway bifurcations. *Journal of Aerosol Science* 26, 7, 1181-1168.

- Balásházy I., Hofmann W. (1995b) Deposition of aerosols in asymmetric airway bifurcations. *Journal of Aerosol Science* 26, 2, 273-292.
- Balásházy I., Hofmann W., Heistracher T. (1995c) Ultrafine and large particle deposition in human and rat bronchial airway bifurcations. *Journal of Aerosol Science* 26, S535-536.
- Balásházy I., Heistracher T., Hofmann W. (1996) Air Flow and particle deposition patterns in bronchial airway bifurcations: The effect of different CFD models and bifurcation geometries. *Journal of Aerosol Medicine* 9, 3, 287-301.
- Balásházy I., Hofmann W. (1999a) Correlation between aerosol deposition patterns and preferential sites of lung cancers in human and rat lungs. *Lung Cancer* 25, S1, 38-39.
- Balásházy I., Hofmann W., Heistracher T. (1999b). Computation of local enhancement factors for the quantification of particle deposition patterns in airway bifurcations. *Journal of Aerosol Science* 30, 2, 185-203.
- Balásházy I., Andrási A., Hofmann W., Szabó P. P., Koblinger L. (1999c) Deposition of radon and its progenies in human alveoli. IRPA Regional Congress on Radiation Protection in Central Europe, Budapest, Hungary, August 22-27. Proceedings 467-475. ISBN 963 8051 88 4. [5]
- Balásházy I., Hofmann W. (2000a) Quantification of local deposition patterns of inhaled radon decay products in human bronchial airway bifurcations. *Health Physics* 78, 147-158.
- Balásházy I., Hegedűs Cs., Szabó P.P., Németh I., Hofmann W., Pálfalvi J., Alföldy B. (2000b) Inhomogeneity of deposition patterns of inhaled radionuclides in human airways. *Science and Technology in Hungary*, Special issue on "Nuclear Energy in the New Millennium" 10, 150-153
- Balásházy I., Németh I., Alföldy B., Szabó P.P., Hegedűs Cs., Hofmann W., Pálfalvi J., Fehér I., Török Sz. (2000c) Aerosol deposition modeling in human airways and alveoli. *Journal of Aerosol Science* 31, S1, 482-483.
- Balásházy I., Hofmann W. (2000d) Simulation of aerosol deposition in human alveoli. American Association for Aerosol Research, AAAR, Conference. St. Louis, MO, USA, 6-10 November. Book of Abstract 67.
- Balásházy I., Hofmann W., Pálfalvi J., Koblinger L. (2000e) Deposition of aerosols in human alveoli. Conference: Aerosols and Health, organised by Forschungszentrum Karlsruhe and GaeF and ISAM. 28-29 June, Karlsruhe, Germany. Book of Abstract.
- Balásházy I., Hofmann W., Pálfalvi J., Hegedűs Cs., Koblinger L. (2000f) Local deposition patterns of inhaled radioactive aerosols in different regions of the lung. XXV. Hungarian Health Physics Conference, Balatonkenese, May 30 - June 2, Book of Abstracts 39-40 and 47-48.
- Balásházy I., Németh I., Alföldy B., Szabó P.P., Hegedűs Cs., Hofmann W., Pálfalvi J., Fehér I., Török Sz. (2001) Local distribution of aerosol deposition in different regions of the human lung. *Journal of Aerosol Science* 32, 8, 1022.
- Balásházy I., Hofmann W., Farkas Á. (2002a) Numerical modelling of deposition of inhaled particles in central human airways. *Annals of Occupational Hygiene* 46, 353-357.
- Balásházy I., Hofmann W., Farkas Á., Szőke I. (2002b) Modelling carcinogenic effects of low doses of inhaled radon progenies. *Journal of Radiological Protection* 22, A89-A93.

- Balásházy I., Hofmann W., Heistracher T. (2003a) Local particle deposition patterns may play a key role in the development of lung cancer. *Journal of Applied Physiology* 94, 5, 1719-1725.
- Balásházy I., Farkas Á., Szőke I., Hofmann W., Sturm R. (2003b) Simulation of deposition and clearance of inhaled particles in central human airways. *Radiation Protection Dosimetry* 105, 129-132
- Balásházy I., Ahmed M., Hofmann W., Szőke R., El-Hussein A., Abdel-Rahman A. (2005a) Deposition and health effects of inhaled fibers in bronchial airways. *Inhalation Toxicology* 17, 717-727.
- Balásházy I., Szőke I., Szabó J., Karlinger K., Kerényi T., Alföldy B., Szigethy D., Nagy J.Z. (2005b) Numerical generation of the tracheobronchial airway geometry applying medical image techniques for aerosol deposition computations in the lung. European Aerosol Conference, Ghent, Belgium, 28 August – 2 September 2005. Book of Abstract 764.
- Balásházy I., Ahmed M., Hofmann W., Szőke R., El-Hussein A., Abdel-Rahman A. (2005c) Deposition and health effects of inhaled fibers in bronchial airways. *Inhalation Toxicology* 17, 717-727.
- Balásházy I., Farkas Á., Czitrovsky A., Szigethy D., Nagy J.Z. (2005d) Modelling local deposition patterns of inhaled aerosols in bronchial human airways. *Journal of Aerosol Medicine* 18, 1, 98.
- Balásházy I., Farkas Á., Szőke I., Kerényi T., Karlinger K., Dobos E., Molnár A.J., Varga I., Horváth A., Horváth I., Németh G., Kudela G., Barcsa G., Schréter J., Szigethy D. (2006a) Development of a CFD based aerosol deposition and clearance total respiratory tract model. VIII-th Hungarian Aerosol Conference. Siófok, Hungary, 25-26 May 2006, Book of Abstracts 47-48. ISBN 963-463-858-859.
- Balásházy I., Farkas Á., Szőke I., Kerényi T., Karlinger K., Dobos E., Molnár A.J., Varga I., Horváth A., Horváth I., Németh G., Kudela G., Barcsa G., Schréter J., Szigethy D. CFD Alapú Egész Légzőrendszeri Aeroszol Depozíciós és Tisztulási Modell Kifejlesztése. In: Salma I (szerk.) VIII. Magyar Aeroszol Konferencia: Siófok-Szabadifürdő, 2006. május 25-26. Budapest: Magyar Aeroszol Társaság, 2006b. ISBN 963-463-858-9 pp. 47-48.
- Balásházy I., Alföldy B., Molnár A.J., Hofmann W., Szőke I., Kis E. (2007a) Aerosol drug delivery optimization by computational methods for the characterization of total and regional deposition of therapeutic aerosols in the respiratory system. *Current Computer-Aided Drug Design* 3, 1, 13-32.
- Balásházy I., Szőke I., Farkas Á., Tatár L.G., Madas B.G. (2007b) Radon és az LNT hipotézis. IV. Magyar Radon Fórum, Veszprém, Magyarország, 2007. Április 5. Proceedings, Pannon University Publisher, Veszprém, Hungary.
- Balásházy Imre, Kudela Gábor, Zichler Szilvia, Dobos Erik, Horváth Alpár, Szőke Réka, Horváth Ildikó (2008a) Inhalált aeroszolok légzőrendszeri kiülepedése. Könyv: *Környezet és Egészség. Tanulmányok egyes környezeti, fizikai és kémiai tényezők hatásairól*. Szerkesztő: Köteles Gy. és Tompa A., Possum Kiadó, Budapest, ISBN 978-963-87453-3-4.
- Balásházy I., Farkas Á., Szőke I., Konyicska-Egresi J., Karlinger K., Kerényi T., Nagy J. (2008b) A radonterhelés sejtszintű modellezése. Könyv: *Környezet és Egészség*.

Tanulmányok egyes környezeti, fizikai és kémiai tényezők hatásairól. Szerkesztő: Köteles Gy. és Tompa A., Possum Kiadó, Budapest ISBN 978-963-87453-3-4.

- Balásházy I., Hofmann W., Farkas Á., Madas B.G. (2008c) Three-dimensional model for aerosol transport and deposition in expanding and contracting alveoli. *Inhalation Toxicology* 20, 611-621.
- Balásházy I., Horváth A., Sárkány Z., Farkas Á., Hofmann W. (2009a) Simulation and minimisation of airway deposition of airborne bacteria. *Inhalation Toxicology* 21, 12, DOI:10.1080/08958370902736646.
- Balásházy I., Farkas Á., Madas B.G., Hofmann W. (2009b) Non-linear relationship of cell hit and transformation probabilities in low dose of inhaled radon progenies. *Journal of Radiological Protection* 29, 147-162.
- Beeckmans J.M. (1965) Correction factor for size-selective sampling results, based on a new computer alveolar deposition curve. *Annals Occupational Hygiene*, 8, 221-231.
- BEIR VI REPORT: Health effects of exposure to radon.* National Academy Press, Washington, D.C., 1999.
- Boér K., Sárkány Z., Horváth A., Balásházy I., Hofmann W. (2005) Investigating the possibility of individualized aerosol therapy applying a stochastic lung model, *Bulletin of Medical Sciences* 78, 1, 82-85.
- Bolch W.E., Farfan E.B., Huh C., Huston T.E. (2001) Influences of parameter uncertainties within the ICRP 66 respiratory tract model: particle deposition. *Health Physics* 81, 378-394.
- Böhm R., Nikodémová D., Holý K. (2003) Use of various microdosimetric models for the prediction of radon induced damage in human lungs. *Radiation Protection Dosimetry* 104, 127-137.
- Brown J.S., Bennett W.D. (2004) Deposition of coarse particles in cystic fibrosis: model predictions versus experimental results. *Journal of Aerosol Medicine* 17, 3, 239-248.
- Cassee F.R., Freijer J.I., Subramaniam R., Asgharian B., Miller F.J., Bree Van L., Rombout P.J.A. (1999) Development of a model for human and rat airway particle deposition: implications for risk assessment. *RIVM, Research for Man and Environment*, Report 650010018, 1999 December.
- Churg A., Vedal, S. (1996) Carinal and tubular airway particle concentration in the large airways of nonsmokers in the general population: evidence for high particle concentration at airway carinas. *Occupational and Environmental Medicine* 53, 553-558.
- Cohen B.L. (2000) Validity of the linear no-threshold theory of radiation carcinogenesis at low doses. *Energy and Environment* 11, 149-166.
- Cooper J.A., Jackson P.O., Langford J.C., Petersen M.R., Stuart B.O. (1973) *Characteristics of attached radon-222 daughters under both laboratory and field conditions with particular emphasis upon underground mine environments.* Report to the U.S. Bureau of Mines under contract H0220029, Richland.
- Crawford-Brown D.J., Hofmann W. (1991) An effect-specific track length model for radiations of intermediate to high LET. *Radiation Research* 126, 162-170.

- Crawford-Brown D.J., Hofmann W. (2001) Correlated hit probability and cell transformation in an effect-specific track length model applied to in vitro alpha irradiation. *Radiation Environment Biophysics* 40, 317-323.
- Cross F.T. (1988) Radon Inhalation Studies in Animals. *Report DOE/ER-0396*. US Department of Enrgy, Washington DC.
- Dobos E., Borbély K.I., Balásházy I., Kertész Zs., Hofmann W. (2005) Development of the stochastic lung model for asthma and emphysema. European Aerosol Conference., Ghent, Belgium, 28 August-2 September.
- Darby S., Hill D., Auvinen A., Barros-Dios J.M., Baysson H., Bochicchio F., Deo H., Falk R., Forastierre F., Hakama M., Heid I., Kreinbrock L., Kreuzer M., Lagarde F., Mäkeläinen I., Muirhead C., Oberaigner W., Pershagen G., Ruano-Ravina A., Ruosteenoja E., Schaffrath Rosario A., Tirmarche M., Tomášek L., Whitley E., Wichmann H.E., Doll R. (2004) Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 330: 223-226.
- EPA (2003) *Assessment of risks from radon in homes*. United States Environmental Protection Agency, Air and radiation 6608J, EPA 402-R-03-003, Washington, DC.
- Fakir H., Hofmann W., Aubineau-Laniece I. (2006) Modelling the effect of non-uniform radon progeny activities on transformation frequencies in human bronchial airways *Radiation Protection Dosimetry* 121, 221-35.
- Fakir H., Hofmann W, Tan W.Y., Sachs R.K. (2009) Triggering-response model for radiation-induced bystander effects. *Radiation Research*, 171,3,320-331.
- Farmer S.G., Hay D.W.P. (1990) The airway epithelium: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Lung Biology in Health and Disease* 55.
- Farkas Á., Balásházy I., Szöcs K. (2006) Characterization of regional and local deposition of inhaled aerosol drugs in the respiratory system by computational fluid and particle dynamics methods. *Journal of Aerosol Medicine Deposition Clearance and Effects in the Lung* 19, 3, 329-343.
- Farkas Á, Hofmann W, Balásházy I, Szöke I (2007) CFD as a tool in risk assessment of inhaled radon progenies. *Rad. Prot. Dosim.* 122, 537-539.
- Farkas Á., Balásházy I. (2008) Quantification of particle deposition in asymmetrical tracheobronchial model geometry. *Computers in Biology and Medicine* 38, 4, 508-518.
- Farkas Á., Balásházy I., Szöke I., Madas B.G. (2009) Computer modelling of transport and deposition of detrimental and therapeutic aerosols in three-dimensional realistic airways. European Aerosol Conference, EAC 2009, Karlsruhe, Germany, 6-11 September 2009, Abstract CD: T101A05.
- Field R.W. (2001) A Review of Residential Radon Case-Control Epidemiologic studies Performed in the United States. *Reviews on Environmental Health* 16, 3.
- Findeisen W. (1935) Über das Absetzen kleiner in der Luft susperdierten Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung. *Pflügers Archiv Ges. Physiologie* 236, 367-379.
- Finlay W.H., Stapleton K.W., Yokota J. (1996) On the use of computational fluid dynamics for simulating flow and particle deposition in the human respiratory tract. *Journal of Aerosol Medicine* 9, 329-41.
- FLUENT Manual 2001, Lebanon: Fluent Inc.

- Haefeli-Bleuer B., Weibel E.R. (1988) Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anatomical Records* 220, 401-414.
- Haninger T. (1997) Size distributions of radon progeny and their influence on lung dose. Radon and Thoron in the Human Environment, Proceedings of the 7th Tohwa University International Symposium, Editors: Katase A. and Shima M., World Scientific: Singapore.
- Hegedűs CS.J., Balásházy I., Farkas Á. (2004) Detailed mathematical description of the geometry of airway bifurcations. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 141, 1, 99-114.
- Hofmann W., Koblinger L. (1990) Monte Carlo modeling of aerosol deposition in human lungs. Part II: Deposition fractions and their sensitivity to parameter variations. *Journal of Aerosol Science* 21, 5, 675-688.
- Hofmann W., Koblinger L. (1992) Monte Carlo modeling of aerosol deposition in human lungs. Part III: Comparison with experimental data. *Journal of Aerosol Science* 23, 1, 51-63.
- Hofmann W., Balásházy I., Koblinger L. (1995) The effect of gravity on particle deposition patterns in bronchial airway bifurcations. *Journal of Aerosol Science* 26, 7, 1161-1168.
- Hofmann W., Balásházy I., Heistracher T., Koblinger L. (1996a) The significance of particle deposition patterns in bronchial airway bifurcations for extrapolation modelling. *Aerosol Science and Technology* 25, 305-327.
- Hofmann W., Mainelis G., Mohamed A., Balásházy I., Vaupotic J., Kobal I. (1996b) Comparison of different modeling approaches in current lung dosimetry models. *Environment International* 22, S1, 965-976.
- Hofmann W., Bergmann R., Balásházy I. (2000a) Variability and inhomogeneity of radon progeny deposition patterns in human bronchial airways. *Journal of Environmental Radioactivity* 51, 21-136.
- Hofmann W., Ménache M.G., Crawford-Brown D.J., Caswell R.S., Karam L.R. (2000b) Modelling energy deposition and cellular radiation effects in human bronchial epithelium by radon progeny alpha particles. *Health Physics* 78, 4, 377-393.
- Hofmann W., Balásházy I., Heistracher T. (2001) The relationship between secondary flows and particle deposition patterns in airway bifurcations. *Aerosol Science and Technology* 35, 958-968.
- Hofmann W., Golser R., Balásházy I. (2003) Inspiratory deposition efficiency of ultrafine particles in human airway bifurcation model. *Aerosol Science and Technology* 37, 988-994.
- Hofmann W., Sturm R. (2004) Stochastic model of particle clearance in human bronchial airways. *Journal of Aerosol Medicine* 17, 1, 73-89.
- Hofmann W., Winkler-Heil R., Balásházy I. (2006) The effect of morphological variability on surface deposition densities of inhaled particles in human bronchial and acinar airways. *Inhalation Toxicology* 18, 10, 809-819.
- Horváth A., Sárkány Z., Balásházy I., Szász L. (2004) Examination of airway deposition and health effects of industrial toxic aerosols. *Bulletin of Medical Sciences* 77, 2, 206-212.

- Horváth A., Balásházy I., Alföldy B., Sárkány Z., Major T. (2006) Modelling the deposition probabilities of bacteria-infected aerosols in the respiratory tract. *Medicina Thoracalis* 59, 3, 80-86.
- Horváth A., Balásházy I., Farkas Á., Sárkány Z., Dobos E., Hofmann W. (2009) Computerized simulation of airway deposition of intact and fragmented pollens. Submitted to *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*.
- IARC (2002) *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Man-Made Vitreous Fibres*, Vol. 81, Lyon, France.
- ICRP Publications 9 (1966) *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Pergamon Press, Oxford, UK.
- ICRP Publication 66 (1994) *Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection*, Annals of the ICRP 24, Pergamon Press, Oxford, UK.
- ICRU Report 49 (1993), Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles, *Medical Physics* 21, 709-710.
- Jäckel M., Sáfrány Á., Hargittai P., Szőke R., Pott F., Kerényi T. (2005) Lung effects of conventional and biosoluble glass fibers as asbestos substitutes. An experimental study. *AARMS* 4 (2), 275-283.
- Johnston J.R., Isles K.D., Muir D.C.F. (1977) Inertial deposition of particles in human branching airways. In: *Inhaled Particles IV* (Edited by Walton W.H.) 61-73. Pergamon Press, Oxford, England.
- Kertész Zs, Balásházy I., Borbély-Kiss I., Hofmann W., Hunyadi I., Salma I., Winkler-Heil R. (2002) Composition, size distribution and lung deposition distribution of aerosols collected in the atmosphere of a speleotherapeutic cave situated below Budapest, Hungary. *Nuclear Instruments and Methods B* 189/1-4, 221-226.
- Kim C.S., Iglesias A.J. (1989a) Deposition of inhaled particles in bifurcating airway models: I. Inspiratory deposition. *Journal of Aerosol Medicine* 2, 1-14.
- Kim C.S., Iglesias A.J., Garcia L. (1989b) Deposition of inhaled particles in bifurcating airway models: II. Expiratory deposition. *Journal of Aerosol Medicine* 2, 15-27.
- Koblinger L., Hofmann W. (1985) Analysis of human lung morphometric data for stochastic aerosol deposition calculations. *Physics in Medicine and Biology*, 30, 541-556.
- Koblinger L., Hofmann W. (1990) Monte Carlo modeling of aerosol deposition in human lungs. Part I: Simulation of particle transport in a stochastic lung structure. *Journal of Aerosol Science*, 21, 661-674.
- Kotin P., Falk H.L. (1959) The role and action of environmental agents in the pathogenesis of lung cancer. I. Air pollution. *Cancer* 12, 147-163.
- Kulish V.V., Lage J.L., Sourin A.I. (2006) Fundamentals of alveolar gas diffusion: mathematical modelling and visualisation. In: *Human Respiration*, WIT Press: Southampton, Boston, 2006, pp 31-75.
- Landahl H.D. (1950) On the removal of airborne droplets by the human respiratory tract. I. The Lung. *Bulletin of Mathematical Biology*, 12, 43-56.

- Leenhouts H.P., Chadwick K.H. (1994) A two-mutation model of radiation carcinogenesis: application to lung tumors in rodents and implications for risk evaluation. *Journal of Radiological Protection* 14, 115-30.
- Macklin C.C. (1956) Induction of bronchial cancer by local massing of carcinogen in outdrifting mucus. *Journal of Thoracic Surgery*, 31, 238-244.
- Magyar P., Hutás I., Vastag E. (2002) *Pulmonológia*. Könyv. Medicina kiadó, Budapest.
- Martonen T.B. (1993) Mathematical model for the selective deposition of inhaled pharmaceuticals, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 82, 1191-1199.
- Maxim L.D., Hadley J.G., Potter R.M., Niebo R. (2006) The role of fiber durability/biopersistence of silica-based synthetic vitreous fibers and their influence on toxicology. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 46, 42-62.
- McGrath E.J., Irwing D.C. (1975) Random number generation for selected probability distributions. *Techniques for efficient Monte Carlo simulation. Vol. II.*, Oak Ridge National Laboratory Report, ORNL-RSIC-38, Oak Ridge, TN.
- Mercer R.R., Michael L.R., James D.C. (1991) Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. *Health Physics* 61, 117-30.
- Mercer R.R., Michael L.R., Roggoli V.L., James D.C. (1994) Cell number and distribution in human and rat airway. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 10, 613-624.
- Miller R., Marino S., Brenner D.J., Martin S., Richards M., Randers-Pehrson G., Hall E.J. (1995) The biological effectiveness of radon progeny alpha particles. II. oncogenic transformation as a function of linear energy transfer. *Radiation Research* 142, 54-60.
- Miller R., Randers-Pehrson G., Geard C.R., Hall E.J., Brenner D.J. (1999) The oncogenic transforming potential of the passage of single α particles through mammalian cell nuclei. *Proceedings of National Academy Science USA* 96, 19-22.
- Nature Medicine, Charlotte Schubert (2003) This is your lung on diesel exhaust. Vol. 9, Num. 6, 2003 June, p. 648. Summaries and advertises the Paper: Balásházy I., Hofmann W. and Heistracher T. (2003) Particle deposition patterns may play a key role in the development of lung diseases. *Journal Applied Physiology* 94, 5, 1719-1725.
- Nature, Science Update: Helen Pearson (2003) Lung hot spots concentrate carcinogens. 2003 April 18. Summaries and advertises the Paper: Balásházy I., Hofmann W. and Heistracher T. (2003) Particle deposition patterns may play a key role in the development of lung diseases. *Journal of Applied Physiology* 94, 5, 1719-1725.
- NCRP (1997). Deposition, Retention, and Dosimetry of Inhaled Radioactive Substances. *NCRP Report No. 125*, 1997, Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements.
- Nikezic D., Haque A. K. M. M., Yu K.N. (2002) Absorbed dose delivered by alpha particles calculated in cylindrical geometry. *Journal of Environmental Radioactivity* 60, 293-305.
- NRC (National Research Council) (1988) BEIR IV.: *Health Risk of Radon and Other Internally Deposited Alpha Emitters*. National Academy Press, Washington, DC.
- NRC (National Research Council) (1991) *Comparative dosimetry of radon in homes and mines*, National Academy Press, Washington, DC.

- Price A. (2000) Validation of aerosol deposition models for pharmaceutical purposes: The way forward. In *Respiratory Drug Delivery VII*, pp 197-208, Buffalo Grove, IL: Interpharm Press.
- Pritchard J.N., Layzell G.R., Miller J.F. (1996) Correlation of cascade impactor data with measurements of lung deposition for pharmaceutical aerosol, In *Drug Delivery to the Lungs VII*, pp 101-104, London: The Aerosol Society.
- Raabe O.G., Yeh H.C., Schum G.M., Phalen R.F. (1976) Tracheobronchial geometry: human, dog, rat, hamster, Lovelace Foundation Report LF-53. Lovelace Foundation, Albuquerque, NM, USA.
- Reineking A., Becker K.H., Porstendörfer J. (1988) Measurements of activity size distributions of the short-lived radon daughters in the indoor and outdoor environment. *Radiation Protection Dosimetry* 24, 245-250.
- Salma I., Balásházy I., Winkler-Heil R., Hofmann W., Záray Gy. (2002a) Effect of particle mass size distribution on the deposition of aerosols in the human respiratory system. *Journal of Aerosol Science* 33, 119-132.
- Salma I., Balásházy I., Hofmann W., Záray Gy. (2002b) Effect of physical exertion on deposition of aerosols in the human respiratory system. *Journal of Aerosol Science* 33, 7, 983-997.
- Samet J.M., Pathak D.R., Morgan M.V., Marbury M.C., Key C.R., Valdivia A.A. (1989) Radon progeny exposure and lung cancer risk in New Mexico U miners: a case-control study. *Health Physics* 56, 415-421.
- Sárákány Z., Horváth A., Boér K., Szigethy D. (2004) Simulation of transport of Pneumococcus bacteria within the respiratory system. *Journal of Aerosol Science* Vol. 2, S1139-S1140.
- Sárákány Z., Horváth A., Boér K., Ferenczi A., Balásházy I., Hofmann W. (2005) Pneumococcus in the human airways: simulation with a stochastic lung model. *Bulletin of Medical Sciences*, 78, 1, 86-89.
- Schlesinger B.R., Lippmann M. (1978) Selective particle deposition and bronchogenic carcinoma. *Environmental Research* 15, 424-431.
- Szőke I., Balásházy I., Farkas Á., Patonay L., Hrabák K., Kerényi T. (2002) Deposition of inhaled radionuclides in computer tomographically reconstructed human airways. European IRPA Congress 2002, Towards Harmonization of Radiation Protection in Europe, Florence, Italy, 8-11 October, Proceedings, 119-K, pp 1-7, ISBN 88-886-48-09-7.
- Szőke I., Balásházy I., Farkas Á., Patonay L. (2003) Deposition and mucociliary clearance patterns in airway geometries reconstructed by medical imaging techniques. European Aerosol Conference, Madrid, 31 August – 5 September, 2003, Extended Abstracts, *Journal of Aerosol Science* S417-S418. ISSN 0021-8502.
- Szőke I., Balásházy I., Szabó J., Karlinger K., Patonay L., Petneházy Ö., Kerényi T. (2004) Human airway models constructed by medical imaging techniques. *Journal of Aerosol Science* 2, S1135-S1136.
- Szőke I., Balásházy I., Farkas Á., Hofmann W., Szőke R., Fakir H., Kis E. (2006) Alpha-hit, cellular dose, cell transformation and inactivation probability distributions of radon progenies in the bronchial epithelium. *Radiation Protection Dosimetry* 122, 540-542.

- Szőke I., Balásházy I., Farkas Á., Hofmann W. (2007) Effect of inhomogeneous activity distributions and airway geometry on cellular doses in radon lung dosimetry. *Radiation Protection Dosimetry* 127 (1-4), 68-72.
- Szőke I., Farkas Á., Balásházy I., Hofmann W. (2008) Modelling of cell deaths and cell transformations of inhaled radon in homes and mines based on a biophysical and microdosimetric model. *International Journal of Radiation Biology* 84, 127-138.
- Szőke I., Farkas Á., Balásházy I. and Hofmann W. (2009) Stochastic aspects of primary cellular consequences of radon inhalation. *Radiation Research* 171, 96-106.
- Szőke R., Alföldy B., Sziklai-László I., Balásházy I., Hofmann W. (2007) Size Distribution, Chemical Composition and Pulmonary Deposition of Hungarian Biosoluble Fibrous Glasses. *Inhalation Toxicology* 19, 1-8.
- Tan W.-Y., Hanin L. (2008) *Handbook of cancer models with applications*. World Scientific: Singapore, ISBN 981-277-947-7.
- The Lancet Oncology, Newsdesk: Dorothy Bonn (2003) Computer model shows where lung carcinogens accumulate. *The Lancet Oncology* Vol. 4, June 2003. p. 330. Summaries and advertises the Paper: Balásházy I., Hofmann W. and Heistracher T. (2003) Particle deposition patterns may play a key role in the development of lung diseases. *Journal Applied Physiology* 94, 5, 1719-1725.
- Tomasek L., Rogel A., Tirmarche M., Mitton N., Laurier D. (2008) Lung cancer in French and Czech uranium miners: radon-associated risks at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiation Research* 169, 125-137.
- Truta - Popa L.A., Hofmann W., Fakir H., Cosma C. (2008) Biology based lung cancer model for chronic low radon exposures. *AIP Conference Proceedings* 1034, 78-85 (2008).
- UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) (2000) *Sources and effects of ionizing radiation*. Report to the General Assembly, with scientific annexes, Vol. 2, New-York.
- U.S. Environmental Protection Agency (2003) EPA assessment of risks from radon in homes. United States Environmental Protection Agency, EPA 402-R-03-003. Available at: <http://www.epa.gov/radon/pdfs/402-r-03-003.pdf>.
- Varga I., Kudela G., Balásházy I., Molnár A.J., Barcsa G. (2006) A sztochasztikus tüdőmodell továbbfejlesztése az emphysema leírására. VIII. Magyar Aeroszol Konferencia, május 25-26, Siófok-Szabadifürdő., Kivonatok könyve, 43-44., szerk. Salma I.
- Veeze P. (1968) *Rationale and methods of early detection in lung cancer*. Assen: Van Gorum.
- Weibel E.R. (1963) *Morphometry of the Human Lung*, Springer Verlag.
- Winkler-Heil R., Hofmann W. (2002) Comparison of modeling concepts for radon progeny lung dosimetry. *International Congress Series* 1225, 169-77.
- Yeh H.C. (1974) Use of a heat transfer analogy for a mathematical model of respiratory tract deposition. *Bulletin of Mathematical Biology* 306, 105-116.
- Yeh H.C., Schum G.M. (1980) Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition, *Bulletin of Mathematical Biology* 42, 461-480.