

**Eötvös Loránd Tudományegyetem**  
**Természettudományi Kar**

**Inaktív részecskék és radon leányelemek légúti  
transzportjának numerikus modellezése**

**(A Sztochasztikus Tüdőmodell fejlesztése és alkalmazása)**

*Doktori értekezés tézisei*



Készítette:

**Füri Péter**

ELTE Környezettudományi Doktori Iskola hallgatója

Témavezető: Balásházy Imre, az MTA doktora

**Környezettudományi Doktori Iskola**

**Környezetfizika Program**

**Vezető: Jánosi Imre, az MTA doktora**

**Budapest, 2018**

# 1. Bevezetés

A környezeti levegőben általában igen nagyszámú aeroszol részecske található. A légzés során ezek a tüdőbe kerülve irritálhatják a légutakat alkotó szövetet, melynek következtében gyulladási folyamatok indulhatnak meg, ami miatt például asztma, emfizéma vagy COPD alakulhat ki. A légrézzel biológiailag aktív, toxikus és karcinogén anyagok is a szervezetbe kerülhetnek. Az ionizáló sugárterhelés közel fele származik a radon 222-es tömegszámú izotópja belélegzett leányelemeinek légzőrendszeri kiülepedéséből és bomlásából. E leányelemek a 218-as tömegszámú polónium, amelyik alfa-bomló, valamint a 214-es tömegszámú ólom és bizmut béta bomlásából keletkező 214-es tömegszámú polónium, amelyik szintén alfa-bomló.

Számos epidemiológiai tanulmány bizonyítja, hogy szoros összefüggés van a nagy beltéri radonkoncentráció és a tüdőrák kialakulásának valószínűsége között (ICRP 66, BEIR VI, UNSCEAR 2009).

Kijelenthető, hogy a környezeti ártalmak jelentős része a légzéshez kapcsolódik. Így mind a fizika, a biológia, az orvostudomány és az egészségvédelem fontos feladata a belélegzett aeroszolok egészségre gyakorolt hatásának vizsgálata. Ennek egyik első lépése az inhalált részecskék légzőrendszeri kiülepedésseloszlásának jellemzése.

A légúti kiülepedésseloszlás vizsgálható kísérleti úton, például radioaktívan nyomjelzett részecskék belélegzése után gamma kamerás vagy SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography) analízissel. Ezen eljárásoknak azonban számos hátrányuk, vagy nehézségük van. Ilyen a felbontásuk elégtelensége, ugyanis például nem alkalmasak a 2 mm átmérő alatti, úgynevezett kis légutak vizsgálatára, valamint drágák és körülményesek, ezenkívül etikai engedélyhez kötöttek.

A belélegzett aeroszolok légzőrendszeri kiülepedésseloszlása ma már elemezhető számítógépes modellekkel is, mint amilyenek a numerikus tüdőmodellek.

A tüdőmodellek fő előnye, hogy felbontásuk gyakorlatilag tetszőlegesen finomítható, flexibilisek, a szimulációk reprodukálhatók, alkalmazásuk nincs etikai engedélyhez kötve, és költségvonzatuk általában sokkal kisebb, mint a kísérleti eljárásoké.

A belélegzett részecskék **légzőrendszeri kiülepedésseloszlásának** modellezésére szolgál az úgynevezett **Sztochasztikus Tüdőmodell**. E modell és szoftver segítségével meghatározható a belélegzett aeroszolok légúti kiülepedésseloszlása a teljes légzőrendszerben

és annak gyakorlatilag bármely régiójában. Felbontása pedig igen finom, légúti generáció szintű.

Doktori feladataimban, számos területen javítottam, továbbfejlesztettem és alkalmaztam e modellt.

## 2. Célkitűzések

Doktori munkám során az alábbi célokat tűztem ki:

- (i) A Sztochasztikus Tüdőmodell és szoftverének fejlesztése, hogy az a légzőrendszeri kiülepedéssűrűség meghatározására is alkalmas legyen.
- (ii) A modell további fejlesztése majd alkalmazása, hogy ezen eszköz az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának vizsgálatára is minél alkalmasabb legyen.
- (iii) A modell további fejlesztése majd alkalmazása, hogy a légutak geometriája asztmás, emfizémás és COPD-s betegek speciális légútjainak és légzési módjainak jellemzésére is alkalmas legyen.
- (iv) A modell további fejlesztése és alkalmazása, hogy leírásmódja az inhalált radon-leányelemek légúti aktivitáseloszlásának és sejtmag dózis-eloszlásának jellemzésére is megfelelő legyen.
- (v) A modell további fejlesztése és alkalmazása, hogy az a belélegzett radon-leányelemek terhelés-eloszlásának meghatározásánál a szimultán nyáktisztulás hatását is figyelembe vegye.

## 3. Alkalmazott módszerek

Számos területen fejlesztettem a Sztochasztikus Tüdőmodellt és forráskódját. Ezáltal flexibilisebbé és realiztikusabbá tettem e modellt. A fejlesztés főbb lépései a következők voltak: (i) a légutak felületének számítása, (ii) az egységnyi felületre jutó terhelés számítása, (iii) a részecskék légúti trajektóriáinak számításánál azok higroszkopicitásának és párolgásának modellezése, (iv) asztmás, emfizémás, COPD-s és szilikózisban szenvedő betegek speciális légúti geometriájának és légzési módjának jellemzése és beépítése a modellbe, (v) tetszőleges belégzési hullámforma modellezése az átlagsebesség alkalmazása helyett, (vi) inhalált radon-

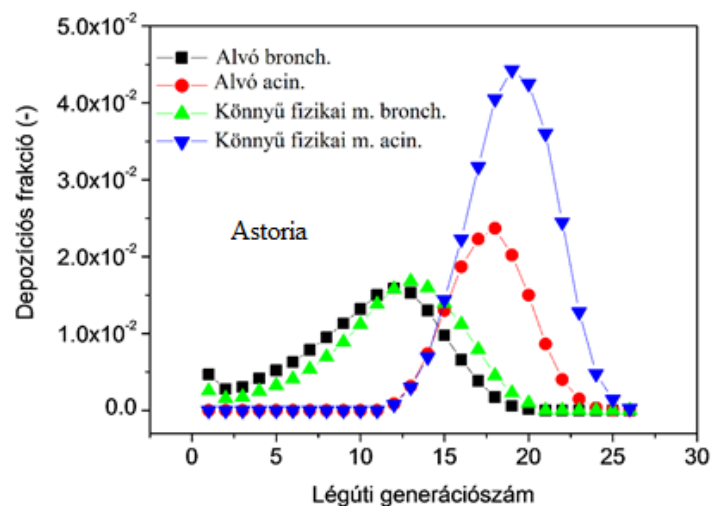
leányelemek bronchiális aktivitáseloszlásának és sejtmag dózis-eloszlásának modellezése, ahol mind a primer depozíciót, mind a nyaktisztulást figyelembe veszi a Tüdőmodell.

## 4. A kutatómunka során elért új tudományos eredmények:

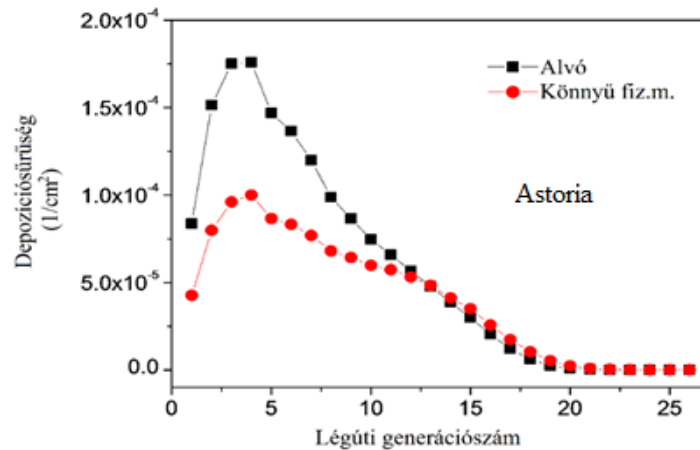
### A) Ultrafinom városi aeroszolok légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának jellemzése

A belélegzett részecskék biológiai hatásának előrejelzéséhez nem elegendő a légzőrendszeri kiülepedéseloszlás vizsgálata, hanem szükség van a depozíciósűrűség (az egységnyi felületre kiülepedett részecskehányad) vizsgálatára is. Ultrafinom városi aeroszolok vizsgálata során kimutattam, hogy a felső légúti depozíciós frakció a fizikai aktivitás növekedésével csökken 26%-ról 9%-ra. A tracheobronchiális depozíciós frakció nem volt érzékeny a fizikai aktivitásra és értéke átlagosan 12,5%. Az acináris depozíciós frakció erősen növekedett a fizikai aktivitással 14,7%-ról 34%-ra. Amíg a depozícióeloszlások maximuma minden esetben az acináris régióba esik, addig a maximális depozíciósűrűség adatok a 3-4. légúti generációban találhatóak. Irodalmi adatok alapján ebben a régióban alakul ki a legtöbb rossz indulatú tüdődaganat (Cross 1987). Ez igazolja a feltételezést, mely szerint a biológiai hatás nem a depozíciós frakció, hanem a depozíciósűrűség nagyságához köthető.

Az e témakörben végzett kutatásom néhány eredménye látható az 1-2. ábrákon.



**1. ábra** Ultrafinom városi aeroszolok bronchiális és acináris légúti depozíciós frakció eloszlása a légúti generációs szám függvényében alvó és könnyű fizikai munkának megfelelő légzési módnál, nő esetében, helyszín: Budapest, Astoria



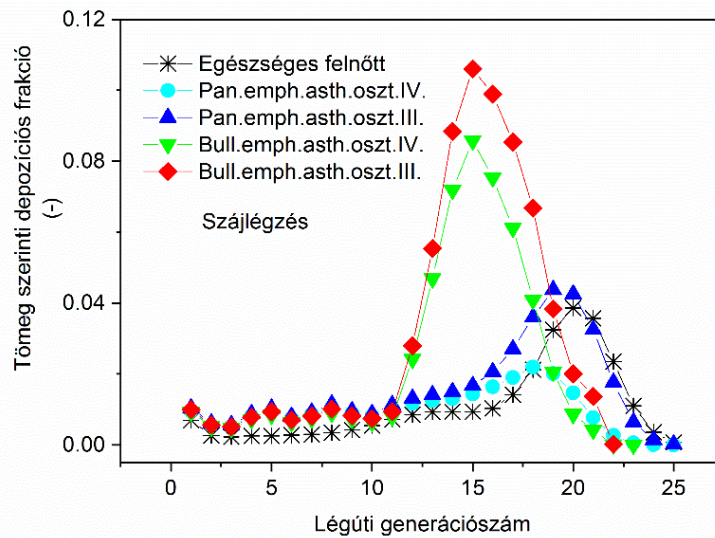
2. *ábra* Az ultrafinom városi aeroszolok kiülepedéssűrűség-eloszlása a tüdőben (bronchiális+acináris) a légúti generációk mentén alvó és könnyű fizikai munkának megfelelő légzési módnál, nő esetében, helyszín: Budapest, Astoria

## **B) Inhalált ipari aeroszolok légúti részecsketerhelés-eloszlásának leírása egészséges és légúti összehúzóással járó betegségben szenvedő dolgozók esetén**

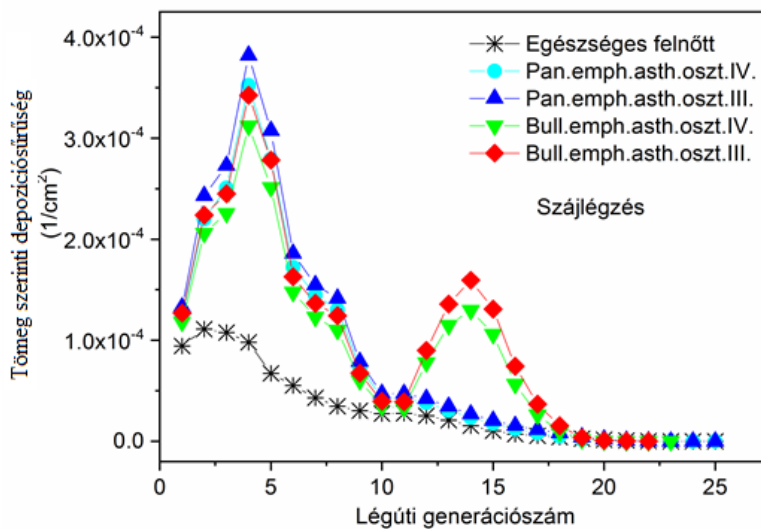
A légzőrendszeri betegség (aszma, emfizéma) miatt megváltozott légúti geometria és az egészségestől eltérő légzési mód légzőrendszeri depozícióeloszlásra gyakorolt hatását vizsgáltam egyiptomi szálló por esetében.

Létrehoztam a Sztochasztikus Tüdőmodell egy új, a beteg tüdőt is szimulálni képes változatát. Ennek segítségével kimutattam, hogy súlyosan beteg, bronchitiszes és bullózus emfizémás tüdőben a belélegzett részecskék légzőrendszeri kiülepedéseloszlásánál mind a bronchiális mind az acináris kiülepedés nagymértékben megnőtt az egészségeshez képest. Szájlégzés esetén e különbség még számottevőbb. Eredményeim alapján egyértelműen kijelenthető, hogy légúti összehúzóással járó légúti betegedésben szenvedő dolgozóknál és olyan egészséges dolgozóknál, akik szájon át lélegeznek, fokozottan veszélyes az erősen szennyezett levegőjű helyen történő munkavégzés.

Az e témakörben végzett kutatásom néhány eredménye látható az 3-4. ábrákon.



3. ábra A tömeg szerinti depozíciós frakció egészséges és emfizémás tüdőben



4. ábra A tömeg szerinti depozíciósűrűség egészséges és emfizémás tüdőben

### C) Aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlásának leírása beteg légzőrendszerekben

Az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának vizsgálatára létrehoztam a Sztochasztikus Tüdőmodell egy új változatát, amely minden tekintetben alkalmas az egyénre szabott gyógyszerválasztáshoz szükséges paraméter értékek meghatározására.

Az általunk önkéntesek segítségével elvégzett inhalációs kísérletsorozat alapján kijelenthető, hogy a légzőrendszeri kiülepedéseloszlás nagymértékben függ a gyógyszer részecskeméret-eloszlásától, az alkalmazott inhalátortól, valamint a páciens egyéni spirometriás adataitól.

E témakörben végzett kutatásom felhasználásával kidolgozásra került egy az egyénre szabott gyógyszerválasztást lehetővé tevő eljárás, amely tudomásunk szerint egyedülálló a világon.

#### **D) Belélegzett radon-leányelemek primer depozícióból és nyáktisztulásból adódó bronchiális aktivitáseloszlás-komponenseinek meghatározása**

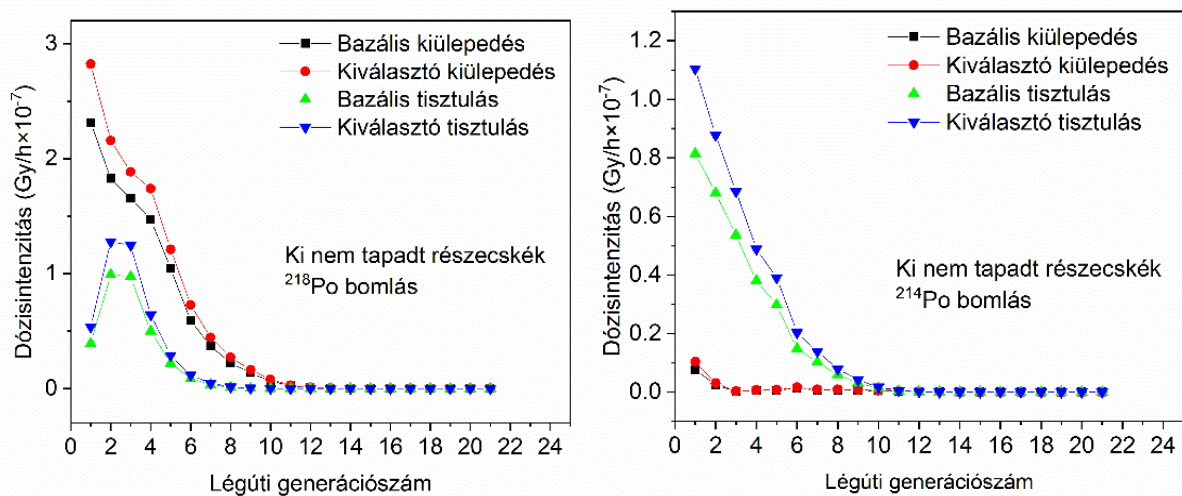
A nyáktisztulás aktivitás- és sejtmag-dózis eloszlásra gyakorolt hatásának vizsgálatára létrehoztam a Sztochasztikus Tüdőmodell továbbfejlesztésével egy numerikus modellt, amely alkalmas a kiülepedett 218-as tömegszámú polónium, valamint 214-es tömegszámú ólom, bizmut és polónium izotópok légzőrendszeri transzportjának és béta-, illetve alfa-bomlásnak szimulálására (a Sztochasztikus Tüdőmodell Radact változata). Eredményeim alapján kijelenthető, hogy a  $^{214}\text{Po}$ -é bomló izotópok nagymértékű tisztulása miatt, összességében a nyáktisztulás jelentősen megváltoztatja az aktivitáseloszlást a bronchiális légutakon belül. A bronchiális légutak nagy részén a  $^{214}\text{Po}$  bomlásának esetében a nyáktisztulás révén a mélyebb légúti generációkból felszállított izotópok aktivitása többszöröse az adott légúti generációban kiülepedett és még ott elbomló izotópok aktivitásához képest. Ennek szimulálásához azonban egy legalább légúti generációnkénti felbontású tudómodellre van szükség.

A sugárvédelemben jelenleg széleskörűen alkalmazott tudómodell a Human Respiratory Tract Model (HRTM, ICRP 1994) csak két – egy bronchiális (BB) és egy bronchioláris, (bb) régióra osztja a tracheobronchiális szakaszt. Korlátozott felbontása miatt nem alkalmas e modell a tracheobronchiális régió belüli depozíció-, aktivitás- és terheléseloszlás jellemzésére. Eredményeink alapján kijelenthető, hogy a HRTM nem képes megfelelően leírni a nyáktisztulás révén a mélyebben fekvő légutakból a centrális légutakba szállított izotópok mennyiségét és bomlását. A biológiai hatás pontosabb jellemzéséhez egy komplexebb, lehetőleg legalább légúti generációs szám szintű felbontású modellre van szükség, mint amilyen a Sztochasztikus Tüdőmodell Radact változata.

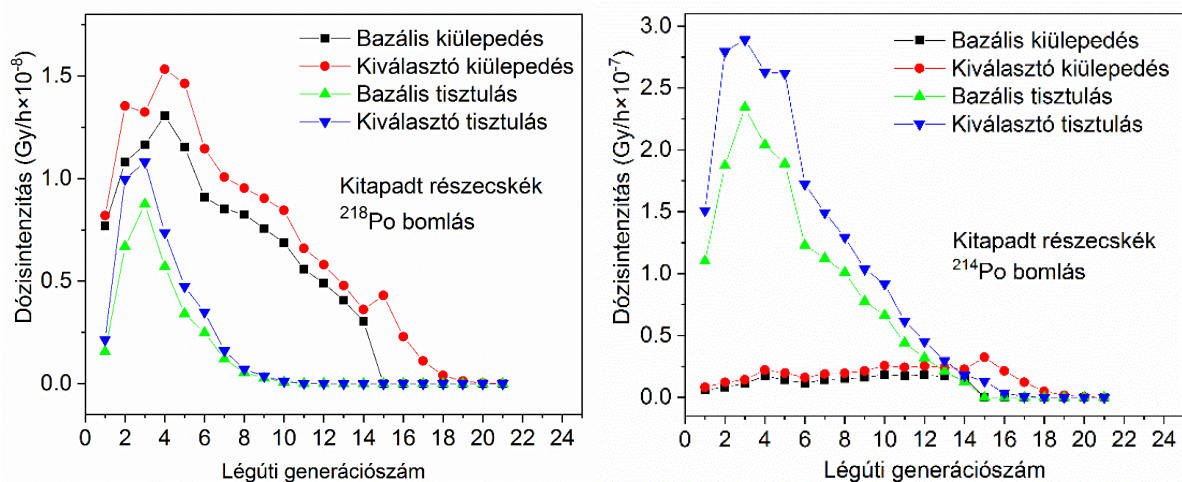
#### **E) Belélegzett radon-leányelemek primer depozícióból és nyáktisztulásból adódó bronchiális sejtmagdózis-eloszlásainak meghatározása**

Az inhalált radon leányelemek alfa-bomlásából származó, a légutak hámsejtjeinek magjában elnyelt energia mennyisége erősen inhomogén a bronchiális légúti generációs szám függvényében. Átlagos lakás mikrokörnyezetre számolva, egészséges felnőtt férfi esetében, egy adott sejttípuson belül, az elnyelt átlagos sejtmag-dózisintenzitások  $10^{-13}$  Gy/óra és  $10^{-7}$  Gy/óra között változnak a bronchiális légutak hámsejtjeiben (5. és 6. ábra). Az elnyelt sejtmagdózis-

intenzitások maximuma az első és a negyedik légúti generáció között található. A legtöbb rákos megbetegedés a tüdőben, a klinikai tapasztalatok szerint éppen itt alakul ki (Cross 1987). A sugárvédelem által leginkább alkalmazott tüdőmodell, az ICRP HRTM modellje nem alkalmas a BB (az 1-8. légúti generáció) és a bb (9-15. légúti generáció) (ICRP 1994)) régiókban a sejtmagdózis-eloszlások inhomogenitásának a kimutatására, ezáltal nem lehet igazán megfelelő a vonatkozó biológiai hatások kvantitatív jellemzésére sem. Számítási eredményeim magyarázattal szolgálnak a tüdőrák-keletkezés centrális-légúti dominanciájára.



5. ábra A 218-as tömegszámú ki nem tapadt polónium első és második alfa-bomlásából származó sejtmagdózis intenzitások a bronchiális hámszövetben, ülő légzési módnál, férfire



6. ábra A kitapadt  $^{218}\text{Po}$  bomlásából (bal panel) és az összes kitapadt részecske ( $^{218}\text{Po}$ ,  $^{214}\text{Pb}$ ,  $^{214}\text{Bi}$ )  $^{214}\text{Po}$  alfa-bomlásából (jobb panel) származó sejtmagdózis intenzitások a bronchiális hámszövetben, ülő légzési módnál, férfi esetén



## 5. A doktori dolgozathoz kapcsolódó fontosabb publikációim:

### Folyóiratcikkek:

- Salma, I., Füri, P., Németh, Z., Balásházy I., Hofmann, W., Farkas Á. 2015. Lung burden and deposition distribution of inhaled atmospheric urban ultrafine particles as the first step in their health risk assessment. *Atmospheric Environment* 104: pp. 39–49.
- Farkas, Á., Jókay, Á., Füri, P., Balásházy, I., Müller, V., Odler, B., Horváth, A. 2015. Computer modelling as a tool in characterization and optimization of aerosol drug delivery. *Aerosol and Air Quality Research* 15: pp. 2466-2474.
- Jókay Á, Farkas Á, Füri, P., Balásházy I, Horváth A, Müller V. (2015) Az asztma kezelésében néhány gyakran használt kombinált aeroszol gyógyszer (ICS-LABA) légúti kiülepedéseloszlásának numerikus modellezése. *Medicina Thoracalis* 68, 1, 46-57, 2015. február.
- Farkas, Á., Jókay, Á., Balásházy, I., Füri, P., Müller, V., Tomisa, G., Horváth, A. 2016. Numerical simulation of emitted particle characteristics and airway deposition of Simbicort® Turbuhaler® dry powder fixed combination aerosol drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 93: pp. 371-379.
- Jókay, Á., Farkas, Á., Füri, P., Horváth A., Tomisa, G., Balásházy, I. 2016. Computer modelling of airway deposition distribution of Foster Nexthaler and Seretide Diskus dry powder combination drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 88: pp. 210-218.
- Füri, P., Hofmann, W., Jókay, Á., Balásházy, I., Moustafa, M., Czitrovsky, B., Kudela, G., Farkas, Á. 2017. Comparison of airway deposition distributions of particles in healthy and diseased workers in an Egyptian industrial site. *Inhalation Toxicology* 29, 4: pp. 147-159.
- Füri, P., Balásházy, I., Hofmann, W., Winkler-Heil, R., Kudela, G., Farkas, Á., Madas, B.G. 2018. The significance of mucociliary clearance in bronchial radon dosimetry. Under submission to the journal of *Radiation Protection Dosimetry*.

### Konferencia kiadványok:

- Füri, P., Balásházy, I., Czitrovsky, A., Nagy, A., Pándics, T., Dura, Gy., Kerényi, T., Farkas, Á., Jókay, Á., Madas, B., Nikovits, T., (2013) A vörösizap por fizikai tulajdonságainak, légúti depozíció-eloszlásának és az egészségre gyakorolt hatásának elemzése. XI. Magyar Aeroszol Konferencia. Debrecen, 2013. október 28-30, Absztraktgyűjtemény 38-39.
- Füri, P., Balásházy, I., Bálint, Zs., Czitrovsky, B., Szántó, P. (2015) Az ionizáló sugárzás lepkékre gyakorolt hatása. XL. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam. 2015. április 21-23, Hajdúszoboszló, Absztraktgyűjtemény 21-22.
- Somogyi, V., Müller, V., Lázár, Zs., Jókay, Á., Füri, P., Horváth, A., Nagy, A., Bárczi, E., Erdélyi, T., Balásházy, I. Kombinációban alkalmazott inhalációs hosszú hatású-kortikoszteroid b2 antagonist (ICS-LABA) aeroszolok légúti kiülepedéseloszlásának numerikus modellezése. A Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspatológiai, valamint Légzésrehabilitációs Szekciója, illetve az MTT Társult Egyesülete Közös Tudományos Ülése és a Fialat Pulmonológusok Kazuisztikai Fóruma, Hajdúszoboszló, Programfüzet és absztraktkönyv 66. o., 2015.

- Farkas, Á., Jókay, Á., Füri, P., Horváth, A., Czitrovsky, B., Balásházy, I., Aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedésének és tisztulásának számítógépes modellezése. XII. Magyar Aeroszol Konferencia, Szeged, Kivonatok Könyve 78-79, 2015.
- Balásházy, I., Farkas, Á., Füri, P., Jókay, Á., Czitrovsky, B. Aeroszol gyógyszerek és a légzőrendszer. XII. Magyar Aeroszol Konferencia, Szeged, Kivonatok Könyve 30-31, 2015.
- Farkas, Á., Balásházy, I., Jókay, Á., Füri, P. Simulation of airway deposition of aerosol drugs. International Aerosol Conference, Busan, South Korea, Abstracts (ed. Sang Soo Kim) p. 1., 2014.
- Jókay, Á., Farkas, Á., Balásházy, I., Füri, P. Aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedésének numerikus modellezése és optimalizálása. XI. Magyar Aeroszol Konferencia, Debrecen, Kivonatok Könyve 44-45, 2014.
- Füri, P., Salma, I., Farkas, Á., Németh, Z., Balásházy, I. Ultrafinom városi aeroszolok légúti depozícióeloszlásának meghatározása (2015) Magyar Aeroszol Konferencia 2015, (Szeged, Art Hotel).
- Balásházy, I., Farkas, Á., Füri, P., Jókay, Á., Czitrovsky, B. Aeroszol gyógyszerek és a légzőrendszer (2015) Magyar Aeroszol Konferencia 2015, (Szeged, Art Hotel).
- Füri, P., Jókay, Á., Farkas, Á., Czitrovsky, B., Balásházy, I. Aerosol deposition distribution calculations with the Stochastic Lung Model, 2nd Grandmaster in Physics (BME, 2015).
- Farkas, Á., Jókay, Á. Füri, P., Madas, B., Drozdik, E., Balásházy, I. Numerical computation of internal radon doses for home and mine environments. ICRP ERPW, 2017, Párizs.
- Füri, P., Farkas, Á., Madas B., Balásházy, I., Hofmann, W. The effect of mucociliary clearance on radiation burden of the bronchial airways at radon inhalation, ERPW 2018 Párizs

## Referenciák

- Cross F.T., 1987. Health effects, in: Cothorn C.R., Smith J.E. (Eds.), Environmental Radon, Environmental Science Research. Plenum Press, New York, NY, pp. 215–248.
- ICRP Publication 66, 1994. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, Annals of the ICRP 24, Pergamon Press, Oxford, UK.
- BEIR VI REPORT.1999: Health effects of exposure to radon. National Academy Press, Washington, D.C.,
- UNSCEAR 2000 Sources and effects of ionizing radiation Report to the General Assembly, with scientific annexes, New-York.