

**Eötvös Loránd Tudományegyetem
Természettudományi Kar**

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

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

Doktori értekezés



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

Tartalomjegyzék

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Bevezetés..... | 6 |
| 1.1. A környezeti aeroszolok..... | 6 |
| 1.2. A belélegzett aeroszolok egészségre gyakorolt hatása..... | 8 |
| 1.3. A humán légzőrendszer..... | 10 |
| 1.3.1. Az extrathorakális rendszer..... | 10 |
| 1.3.2. A tüdő..... | 11 |
| 1.4. A légzést leíró paraméterek..... | 12 |
| 1.5. A humán légzőrendszer betegségei..... | 14 |
| 1.5.1. Az asztma..... | 14 |
| 1.5.2. A COPD..... | 15 |
| 1.6. A humán légzőrendszer tisztulása..... | 16 |
| 1.7. Az ionizáló sugárzás természetes és mesterséges forrásai..... | 17 |
| 1.7.1. A természetes sugárterhelés forrása és mértéke..... | 18 |
| 1.8. Az ionizáló sugárzás biológiai hatása..... | 19 |
| 1.8.1. A kis dózisok biológiai hatása és a LNT hipotézis..... | 20 |
| 1.9. A radon..... | 22 |
| 1.9.1. A radon 222-es tömegszámú izotópjának bomlástermékei..... | 23 |
| 1.9.2. A radon-leánytermékek egészségre gyakorolt hatása..... | 25 |
| 1.10. Irodalmi áttekintés aeroszolok légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának vizsgálatáról..... | 26 |
| 1.10.1. Teljes légzőrendszeri aeroszoldepozíciós tüdőmodellek..... | 28 |
| 1.10.2. Az ICRP HRTM..... | 29 |
| 2. A Sztochasztikus Tüdőmodell és a kapcsolódó célkitűzések..... | 31 |
| 2.1. Kiülepedési valószínűségek számítása az extrathorakális régióban..... | 33 |
| 2.2. Kiülepedési valószínűségek számítása a henger alakú légutakban..... | 33 |
| 2.3. Kiülepedési valószínűségek számítása az alveolusokban..... | 35 |
| 2.4. A múltbéli alkalmazások..... | 37 |
| 2.5. A sztochasztikus Tüdőmodell előnyei az ICRP HRTM-hez képest..... | 38 |
| 3. Aeroszol gyógyszerek..... | 40 |
| 3.1. Az aeroszol gyógyszerek célterülete..... | 42 |
| 3.2. Az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlását befolyásoló tényezők..... | 43 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4. Az elvégzett modellfejlesztések..... | 46 |
| 4.1 Az időben változó részecskeméret..... | 46 |
| 4.1.1. Az időben változó részecskeméret hatása a légzőrendszeri kiülepedésseloszlásra..... | 48 |
| 4.2. A belégzési hullámformák szimulációja..... | 50 |
| 4.3. Légzőrendszeri betegségek modellezése (asztma, emfizéma, COPD)..... | 50 |
| 4.4. A modellezett légutak felületének számítása..... | 51 |
| 5. A Sztochasztikus Tüdőmodell alkalmazásai I..... | 53 |
| 5.1. Aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedésseloszlásának függése az inhalációs eszköztől és az egyéni adottságoktól..... | 53 |
| 5.2. Ultrafinom városi aeroszokok légzőrendszeri kiülepedésseloszlásának meghatározása..... | 56 |
| 5.2.1. A kiülepedő részecskefrakció nagysága..... | 59 |
| 5.2.2. A kialakuló depozíciósűrűségek..... | 62 |
| 5.3. Egyiptomi ipari eredetű szálló por légzőrendszeri kiülepedésseloszlása egészséges és szilikózisos tüdőben..... | 64 |
| 5.3.1. Egészséges dolgozó esetén..... | 67 |
| 5.3.2. Beteg dolgozó esetén..... | 70 |
| 6. Radon-leányelemek légzőrendszeri kiülepedése és tisztulása – a Radact verzió létrehozása..... | 73 |
| 6.1. A radon-leányelemek jellemző mérete..... | 73 |
| 6.2. Tisztulási modell radon-leányelemek bronchiális nyáktisztulásának leírására .. | 75 |
| 6.3. Az elnyelt sejtmagdóvizist számító modell..... | 76 |
| 7. A Sztochasztikus Tüdőmodell alkalmazásai II..... | 81 |
| 7.1. Elnyelt sejtmagdóvizisok lakás mikrokoznyezetre..... | 81 |
| 7.1.1. Sejtmagdóvizis intenzitások..... | 82 |
| 7.2. Az elnyelt sejtmagdóvizisok számításai alapján megfogalmazott főbb következtetések..... | 87 |
| 8. Modell validáció..... | 88 |
| 8.1. A Sztochasztikus Tüdőmodell aeroszol gyógyszerek kiülepedésseloszlásának meghatározására kifejlesztett változatának validációja..... | 88 |
| 8.2. A Sztochasztikus Tüdőmodell Radact változatának validálása..... | 91 |

| | |
|--------------------------|----|
| Összefoglalás..... | 94 |
| Summary..... | 95 |
| Köszönetnyilvánítás..... | 97 |
| Irodalomjegyzék..... | 98 |
| Függelék (CD lemezen) | |

1. Bevezetés

1.1. A környezeti aeroszolok

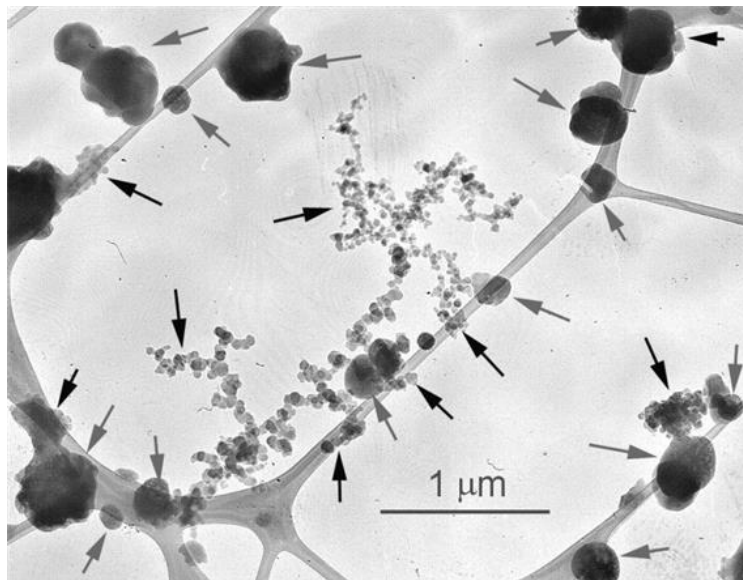
Az oxigén nélkülözhetetlen az olyan anyagcserét folytató élőlények számára, mint az ember. Az oxigén felvételére a légzés során kerül sor, azonban **belégzéskor számos szilárd részecske is a légzőrendszerbe kerül**, amelyek egészségre gyakorolt hatásának előrejelzése több tudományterület fontos feladata.

Aeroszolnak nevezzük valamely gáznemű közegben finoman elosztatott szilárd vagy folyadék halmazállapotú részecskék együttes rendszerét. A légköri aeroszolt alkotó részecskék **lehetnek természetes vagy mesterséges eredetűek**. Méretük a nm-es mérettől (néhány molekula) 100 μm feletti átmérőig terjedhet. Öt nagy csoportra oszthatjuk őket, melyek a nano (1-10 nm), az ultrafinom (10-100 nm) a finom (100 nm-1 μm) a mikron méretű (1 μm -2.5) illetve a durva (2,5 μm feletti) részecskék. Az adott mikrokörnyezetben található részecskék méreteloszlását a forrásokon kívül a légköri transzport, illetve a száraz és nedves ülepedés szabják meg. A **létrehozó mechanizmus** szerint **elsődleges és másodlagos** részecskéket különböztethetünk meg. Az **elsődleges részecskék** közvetlenül jutnak a légkörbe főleg diszperziós folyamatokon keresztül. Ilyenek például a talaj eredetű részecskék. A **másodlagos aeroszolat** nukleációs és kondenzációs folyamatok hozzák létre gáz halmazállapotú prekursorokból. A **környezeti aeroszolok** eredete túlnyomórészt természetes, ám erősen iparosodott településeken vagy nagy forgalmú utak közelében jelentős hányadot képviselhetnek az **antropogén eredetű** részecskék is.

A talaj eredetű por, a vulkáni por és az antropogén forrásokból származó elsődleges részecskék nagy része a **durva mérettartományba** tartozik, amelyek a forrás közelében ülepednek ki rövid időn (néhány órán) belül. A légkörben hosszabb ideig tartózkodó aeroszolok nagy részét a másodlagos részecskék teszik ki. Átlagos tartózkodási idejük hosszú, így a légköri áramlásokkal akár több ezer kilométer távolságra is eljuthatnak. Jól mutatja e **légszennyezők számottevő hatótávolsága**, hogy az okozott környezetvédelmi probléma többnyire nem kezelhető lokális szinten, hanem nagyobb léptékű, legalább **regionális intézkedések szükségesek**, ám számos légszennyező, mint például az

üvegházhatást okozó szén-dioxid emissziójának szabályozása, **globális léptékben** lehet csak igazán hatékony.

A légköri aeroszolok számos forrásból származhatnak. A legjelentősebb **természetes források** a talaj, a tengeri, a vulkáni por, valamint a biológiai rendszerek. A legfőbb **mesterséges források** a közlekedés, az energiatermelés, az ipar és a mezőgazdaság. A közlekedésben résztvevő gépjárművekből aeroszol részecskék nem csak az üzemanyag tökéletlen égése során keletkező finom méretű koromrészecskéként, hanem a járművek **mechanikai részeinek** (pl. fékbetétek, gumibroncs futófelületeinek) **kopása** következtében is kerülhetnek a levegőbe (Gerd 2001).



1. ábra Városi aeroszorból származó részecskék

(forrás: Digitális tankönyvtár, Levegőkörnyezet és az emberi tevékenység)

Az 1. ábrán **városi levegőből származó részecskék** láthatók. Ezen ábra is mutatja, hogy a környezeti aeroszol részecskék mérete igen változatos. A részecskék kiülepedését elsősorban az átmérőjük határozza meg (Tsuda és munkatársai 2013). Mivel a városi levegőben számos eltérő méretű részecske található, a pontos légúti kiülepedéssel meghatározásához szükséges az adott helyszínen mérhető részecskeméret-eloszlás ismerete.

A részecskék számottevő hányada tartozik az úgynevezett **PM10, illetve PM2,5 részecskefrakcióba**, amelyek a **10 µm, illetve a 2,5 µm alatti aerodinamikai átmérőjű részecskéket** jelentik. E részecskék **inhalábilisek**, azaz légzéssel könnyen a tüdőbe kerülhetnek. Leginkább e részecskék egészségre gyakorolt hatásával szükséges foglalkozni, hiszen a 10 mikrométer feletti átmérőjű részecskék túlnyomó többsége – főleg orrlégzés esetén – már a felső légutakban kiülepszik, így e részecskék nem irritálhatják a tüdő szöveteit. A légzőrendszeri megbetegedések valószínűsége epidemiológiai vizsgálatok szerint szintén függ a belélegzett részecskék méreteloszlásától (Brunekreef és munkatársai 1995, Schwartz 1994).

1.2. A belélegzett aeroszolok egészségre gyakorolt hatása

Az emberi szervezet nagy része a **bőr által a környezettől elzártan létezik**. E szövet védelmet nyújt számos, a külső térből érkező, potenciálisan káros tényező ellen, mint amilyenek a szilárd részecskék, illetve a kórokozók jelentős hányada is. A bőr felülete mindössze körülbelül két négyzetméter. A **légzőrendszer felülete azonban a bőrénél jóval nagyobb, 80-150 m², melyet nem fednek védelmet adó bőrsejtek**. A belélegzett részecskék **közvetlenül érintkezhetnek a tüdőszövettel**, mely kitűnő megtelepedési lehetőséget nyújt számos baktériumnak és vírusnak. Nagyszámú mutagén vagy karcinogén vegyi anyag kerülhet a szervezetbe a belélegzéssel. Kijelenthető, hogy a **környezeti ártalmak jelentős része a belélegzéshez kapcsolódik**.

Kína ipara robbanásszerűen fejlődött a XX. század végén és a XXI. század elején. A megnövekedett energiaigényt jórészt ma is kőszén, illetve más fosszilis energiahordozók égetésével elégítik ki, mely gyakran jelentős légszennyezést eredményez. **Több, e régióról, készült tanulmány bizonyítja a magas légköri részecske koncentráció és a megemelkedett tüdőrák, illetve egyéb légzőrendszeri betegség kialakulási valószínűsége közötti összefüggést** (például Xuexi és munkatársai 2009).

Az ultrafinom 100 nm-nél kisebb átmérőjű részecskék egészségkárosító hatása akár jelentősebb is lehet, mint a nagy részecskéké, hiszen gyulladásozó folyamatot indukálhatnak (Terzano és munkatársai 2010). A légutakat fedő nyákréteg

megakadályozza az 50 nm-es átmérőnél nagyobb részecskéknek a légutakat alkotó szövetbe jutását, még az ennél kisebb részecskék elérhetik, így irritálhatják az epitéliumot (a légutak felületét fedő hámszövetet). Jelentősen nagyobb továbbá az ultrafinom részecskék egységnyi tömegre eső felülete is. Megnö emiatt a felületi hatások szerepe. A **finom aeroszol részecskék** veszélyességét tovább növeli, hogy ezek között található szén nano-csövek és nano-szálak, melyek jelentős mértékben toxikusak lehetnek (Oberdörster és munkatársai 2015). A nano-részecskék biokinetikája eltér a nagyobb részecskékre jellemzőtől, hiszen a belélegzett nano-aeroszokok például az orrból az agyba diffundálhatnak, vagy a légutakat borító nyákon is könnyen átjuthatnak (Geiser és munkatársai 2005). A kiülepedett nagy mennyiségű részecske bizonyítottan növeli a kardiovaszkuláris, illetve a tüdőbetegségek kialakulási valószínűségét (Geiser és munkatársai 2005).

A környezeti részecskék **toxikus, illetve tüdőszövetet irritáló hatása** mellett a radon leányelemek esetén a bomlások során kibocsátott alfa- és béta-részecskék **daganatkeltő hatását** is figyelembe kell venni. **A radon és leányelemeinek belégzése a dohányzás után a második legjelentősebb oka a tüdőráknak** (US EPA, 2003). E betegség 3–14 %-áért felelősek az inhalált radon-leánytermékek (WHO, 2009). Darby és munkatársai (2005) 13 case-control kutatás eredményét elemezték és arra a következtetésre jutottak, hogy a radon leányelemek belégzése okozza a tüdőrákos esetek 9%-át, és az összes rákelőfordulás 2%-át. Így a **sugárvédelem fontos feladata** a légzőrendszerben kiülepedő **radon leányelemek biológiai hatásának vizsgálata**. A minket érő ionizáló sugárzás természetes hányadának **körülbelül fele** radon és leányelemeinek belégzéséből származik (Turai és munkatársai 2014). **Számos tanulmány bizonyítja a radon aktivitáskoncentráció és a tüdőrák előfordulási valószínűség közötti kapcsolatot** (BEIR VI, UNSCEAR 2009).

Az inhalált részecskék légzőrendszeri kiülepedésének a számos káros egészségre gyakorolt hatása mellett, **lehet előnyös hatása is**. Ilyen **az aeroszol gyógyszerek légutakba történő non-invazív bejuttatása**. **Az aeroszol gyógyszerek nagyfokú térhódítása figyelhető meg az utóbbi évtizedekben** (Marek és munkatársai 2013). A hazai tüdőgyógyászati hálózatban nyilvántartott felnőtt asztmás betegek száma 2015-ben 290 422, ami majdnem 3 % -os előfordulási gyakoriságnak felel meg (Országos Korányi TBC és Pulmonológiai intézet). Az asztma mortalitás ennél szerencsére jóval kisebb. Európa legtöbb országában és az USA-ban is 5/100 000 asztmás/év körüli érték, csak

néhány országban nagyobb ennél. (Az asztma diagnosztizálásának, kezelésének és gondozásának alapelvei- A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása (2007)). Ez az új terápiás módszerek elterjedésének köszönhető. Jelenleg az **asztma és COPD (Cronic Obstructive Pulmonary Disease) kezelésének** egyik legeredményesebb módja a hörgőtágítók és a gyulladáscsökkentők szájon át történő belégzése, hiszen ekkor a hagyományos lenyeléssel történő gyógyszerbevitelhez képest a gyógyszer a májat kikerülve **nagy mennyiségben rögtön a célterületre jut**. Emiatt jelentős mértékben megnőhet a terápiás hatás és csökkenhetnek a mellékhatások. E **gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának optimális beállítása** az orvostudomány, illetve a fizika és a biológia fontos feladata. PhD munkám során többek között ebben a feladatban vettem részt a **Sztochasztikus Tüdőmodell** célirányos fejlesztésével.

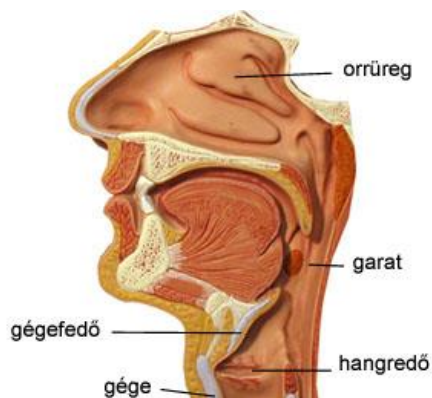
1.3. A humán légzőrendszer

A **légzőrendszer** feladata az energiatermeléshez szükséges oxigén felvétele, valamint a szervezetben keletkezett **szén-dioxid eltávolítása**. Első közelítésben, térben is jól elkülönülő két részre osztható az **extrathorakális rendszerre (felső légutakra) és a tüdőre**.

1.3.1. Az extrathorakális rendszer

A légzőrendszer felső része, azaz az **extrathorakális rendszer** (orr, száj, garat, gége) szűrő, előmelegítő és nedvesítő funkciót is ellát. **Az orr nagy határfokkal szűri ki a kicsi** (néhány nanométeres) valamint **a nagy** (több mikrométer átmérőjű) részecskéket. A száj geometriája egyszerűbb az orrénál, kevésbé bonyolult áramlási pályán kell a belélegzett részecskéknél keresztül haladniuk, így **szájlégzés esetén kisebb valószínűséggel ülepednek ki** a felső légutakban a belélegzett részecskék.

A felső légutak felépítése látható az 2. ábrán



2. *ábra* Az extrathorakális rendszer felépítése (forrás: Sulinet tudásbázis)

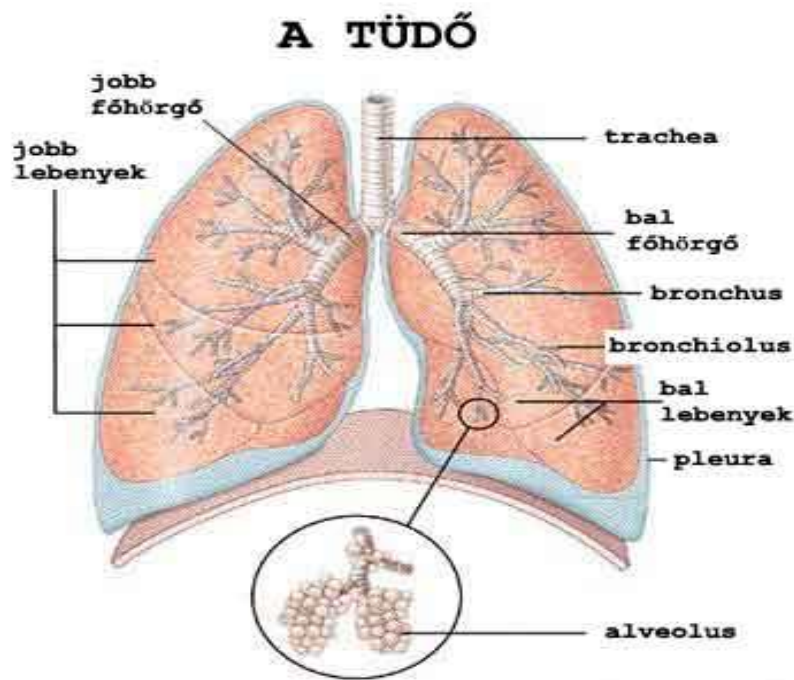
1.3.2. A tüdő

A **tüdő** az emberi légzőrendszer **lényegi része, mely légúti generációkból áll**. A légúti generáció fogalma: az első légső, azaz a trachea légúti generációs száma 1. A légső két főhögőre ágazik, azok légúti generációs száma 2. Minden egyes elágazással egyel nő az adott légúti szakasz légúti generációs száma.

A tracheától indulva a tüdő első részében csak „vezető” légutak fordulnak elő, azaz ezek a levegőt csak vezetik a mélyebb tüdőrégiók felé. Egy idő után azonban, az egyre vékonyabb csöveken megjelennek a légzőhólyagok (alveolusok), ahol a vérárammal való közvetlen gázcsere a történik. A tüdő első része, ahol még nincsenek alveolusok, az a bronchiális rész. Ahol már vannak alveolusok az az acináris rész. Az utolsó acináris generáció neve sacculus alveolaris (alveoláris zsák).

A tüdőfa szerkezete nem szimmetrikus. A légsőtől a sacculus alveolarisokig az egyes útvonalak hossza és generációs száma sem azonos. Az egymás utáni bronchiális légúti generációk száma a tracheától a bronchiális tüdőfa végéig haladva minimum 12 és maximum 21 lehet. Az egymás utáni acináris generációk száma minimum 6 és maximum 12 lehet. Így minimum 18 és maximum 33 légúti generáció fordulhat elő egy-egy útvonal mentén. Az első 4 acináris generáció még nem teljesen alveolált, azaz a falukat csak részben borítja alveolus, ezek a bronchiolus respiratorius generációk.

A tüdő felépítése a 3. ábrán látható.



3. *ábra* A tüdő felépítése (forrás: a légzőrendszer felépítése (mozaikweb))

1.4. A légzést leíró paraméterek

A légzés **spirometriás vizsgálata** során számos paramétert használnak az adott egyén tüdőkapacitásának és egyéni légzési adottságainak jellemzésére. Ezek közül több a belélegzett **aeroszlok légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának modellezéskor** is fontos paraméter. Ilyenek a **funkcionális reziduális kapacitás** (FRC, azaz nyugalmi légzésnél kilégzés állapotában a tüdő térfogata), a **légzési térfogat** (azaz respirációs térfogat, angolul tidal volume, V_{tid}), a **be- és kilégzés, illetve a benntartás ideje**. **Négyféle fizikai aktivitást** (alvó, ülő, könnyű és nehéz fizikai munka) határoz meg az International Commission on Radiological Protection (ICRP) 66-os kiadványa (ICRP (1994)). E dolgozat elkészítésekor az egészséges emberre végzett szimulációkhoz a légzési paramétereket ebből a kiadványból vettem. Ezeket az 1. táblázatban tüntettem fel.

Mint az 1. táblázatban látható a **légzési térfogat, az FRC és a légzési frekvencia értékek mások férfiak és nők esetében**. A férfiak mélyebben, de lassabban lélegeznek, míg a nők átlagosan gyakrabban, de kisebb térfogatot szívnak be.

1. táblázat Az ICRP 66 kiadványban szereplő légzési paraméterértékek (ICRP (1994))

| Fizikai aktivitás Férfi | Légzési térfogat (cm ³) | Belégzés időtartama (s) | Légzési levegőáram (cm ³ /s) |
|----------------------------|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
| Alvó | 625 | 2,5 | 250 |
| Ülő | 750 | 2,5 | 300 |
| Könnyű fizikai munka | 1250 | 1,5 | 833 |
| Nehéz fizikai munka | 1923 | 1,15 | 1672 |
| Fizikai aktivitás Nő | Légzési térfogat (cm ³) | Belégzés időtartama (s) | Légzési levegőáram (cm ³ /s) |
| Alvó | 444 | 2,5 | 177,6 |
| Ülő | 464 | 2,14 | 217 |
| Könnyű fizikai munka | 992 | 1,4 | 709 |
| Nehéz fizikai munka | 1364 | 0,9 | 1516 |

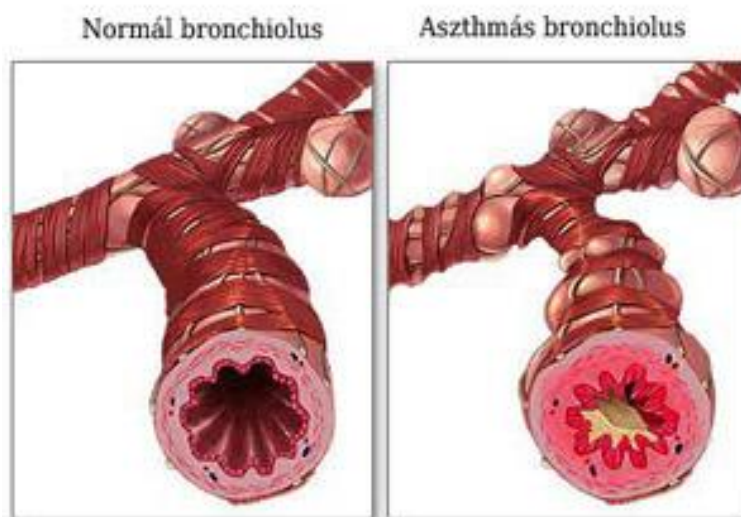
Normál, nyugodt légzés során egészséges embernél szimmetrikus a be- és kilégzés, azaz ugyanannyi ideig szívjuk be a levegőt, mint amennyi alatt kifújuk. A bent tartási idő nulla, azaz a belégzést azonnal kilégzés követi. A légúti szűkülettel járó betegségeknel az egészségeshez képest nemcsak a légúti geometria eltérő, hanem a légzés módja is, súlyosabb esetben az aszimmetrikussá válik, a kilégzés tovább tart, mint a belégzés, a funkcionális reziduális kapacitás, a légzési térfogat és a be- és kilégzés hossza is módosul. A leszűkült légút kilégzéskor már nem megfelelő átmérőjű ahhoz, hogy ugyanannyi idő alatt távozzon belőle a beszívott levegő, mint belégzéskor. A tüdő kilégzés során összeesik és belégzéskor az izmok megfeszítik, így a leszűkült átmérők kilégzéskor nagyobb gondot jelentenek, mint belégzés során.

1.5. A humán légzőrendszer betegségei

A légzőrendszernek számos betegsége ismert. Egyik leggyakoribb és szerencsére legkevésbé súlyos példa ezek közül a **közönséges megfázás**, amikor megnő a kiválasztott nyák mennyisége és a légutak kismértékű szűkülete és kis valószínűséggel elzáródása akár érezhetően nehezebbé teheti a be- és kilégzést. Gyakori légúti megbetegedés még a **hörghurut vagy bronchitisz** is. Az iparosított, ezért számos esetben igen szennyezett levegőjű nagyvárosokban, illetve a dohányzás miatt, gyakoriak a **légzőrendszer súlyos megbetegedései, mint amilyenek az asztma vagy a COPD**. A dohányzás és a radonleányelemek belégzésének hatására kialakulhat tüdőrák is.

1.5.1. Az asztma

Az **asztma** a légutak krónikus gyulladásos megbetegedése, amelynek jellemzői a légutak reverzibilis elzáródása, és a hörgőgörcs. Gyakori tünetei közé tartozik a köhögés, a mellkasi szorító érzés és a légszomj. Asztmában hozzávetőlegesen 300 millió ember szenved világszerte (Nemzetközi Asztmaterápiás Ajánlás, Global Initiative for Asthma, GINA, 2015). Évente 255 000 ember veszti életét e betegségben (Saillaja, 2014).



4. ábra Normál és asztmás bronchiolus (forrás: webbeteg - az asztma és tünetei)

Az asztma kialakulását valószínűleg öröklött tulajdonságok és környezeti tényezők együttes hatása okozza. Az **asztma esetén a légzési nehézséget a légutak simaizmainak összehúzódása okozza**. A gyulladt légutakban fokozódik a nyák kiválasztása, amely akár légúti elzáródást is okozhat (4. ábra).

1.5.2. A COPD

A krónikus obstruktív tüdőbetegség, a COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), egy gyakori, megelőzhető, kezelhető betegség, amelyet folyamatosan jelenlévő tünetek (elsősorban fulladás, köhögés, köpetürítés) és légúti áramláskorlátozottság jellemez, ezek oka az alveolusok és/vagy légutak (kiemelten kislégutak) károsodása (Nemzetközi Szakmai Ajánlás, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, (GOLD 2017)). [Régebben e betegségnek még két elnevezése is népszerű volt: COAD: *chronic obstructive airway disease*, azaz krónikus összehúzóással járó légúti betegség, illetve COLD: *chronic obstructive lung disease*, azaz krónikus obstruktív tüdőbetegség.] E betegség következménye a krónikus bronchitisz és a tüdőtágulat. Az asztmával ellentétben a szűkület nem visszafordítható és az idő múlásával rosszabbodik. A COPD gyakorisága nagymértékben nő a World Health Organization (WHO) kimutatása szerint. E betegség 2030-ra **a harmadik legjelentősebb halálalkká** válhat (World Health Statistics, 2008).

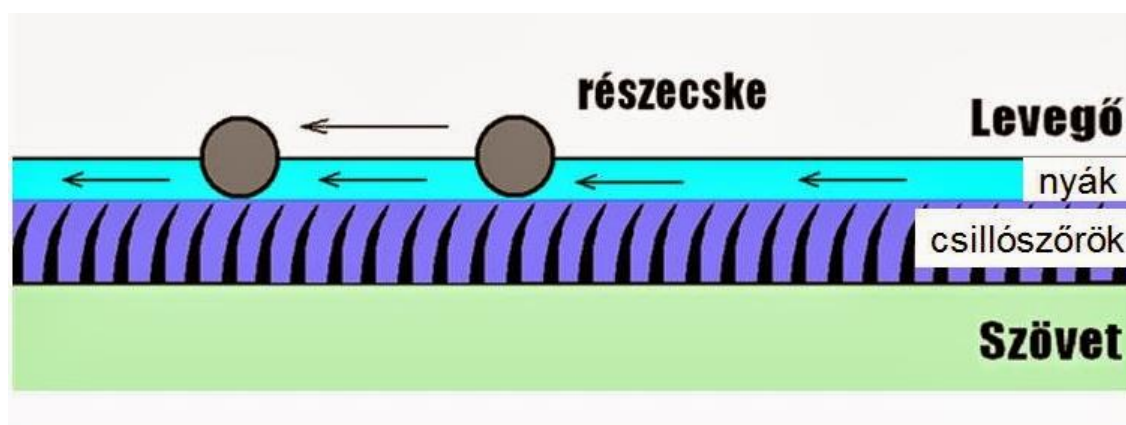
Leggyakrabban a dohányzás váltja ki, amely a nagyobb légutak gyulladásához vezet. Ezt **krónikus bronchitisznek nevezik**, és köpet felköhögésével jár. Az alveolusok fala a gyulladás hatására károsodik – **ezt nevezik emfizémának**. Az alveolusok összeolvadása miatt nagymértékben csökken a légcserére alkalmas felület. Oka főképp **légúti fertőzések és a légszennyezés**.

Az emfizéma négy fajtáját különböztetjük meg. Pánacináris emfizémának nevezzük az emfizéma azon fajtáját, amikor az egész acináris légzőrendszer érintett a betegségben. A centroacináris emfizéma a felsőbb acináris csövek emfizémája. A paraszeptális emfizéma az alsóbb acináris csövek és a léghólyagszakok (sacculus alveolus) emfizémája. A bullózus emfizéma az előző három típus végső stádiuma, amelyben az összeolvadt, felfúvódott alveolusok átmérője akár néhány centiméteres is lehet. Ezeknek a nagy léghólyagoknak, az ún. bulláknak a gázcserére alkalmas felülete nagyon kicsi az eredetileg e szövetrészhez tartozó alveolusok felületéhez képest.

1.6. A humán légzőrendszer tisztulása

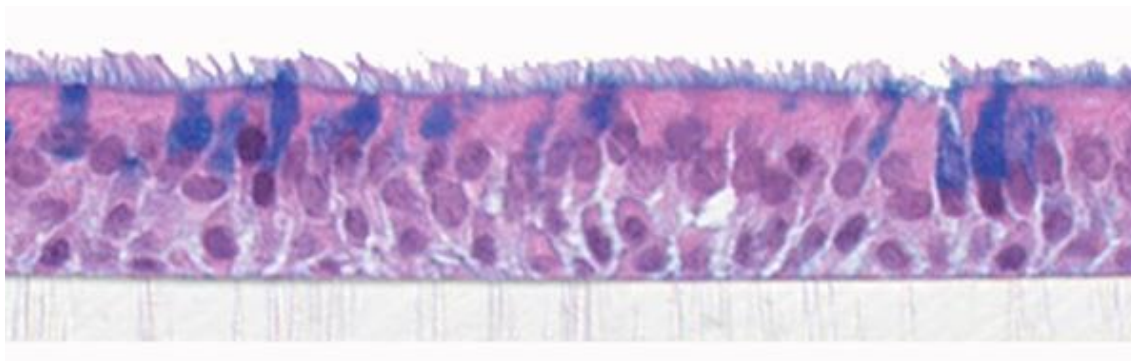
A humán légzőrendszerben még viszonylag tiszta levegő belégzése mellett is **nagy mennyiségű részecske rakódhat le**. A légutak irritációjának elkerüléséhez **szükség van a légutak tisztulására**. A légutak tisztulásának mértéke és sebessége – akárcsak az inhalált részecskék kiülepedéseloszlása – **erősen egyénfüggő** lehet (Sturm 2007, 2011).

A humán légzőrendszerre jellemző két legfontosabb tisztulási mechanizmus a **nyáktisztulás, illetve a fagocitózis**. A **nyáktisztulás** csupán a **bronchiális régióban működik**, hiszen csak e légutak felületét borítja **nyákréteg**. Az **acináris régióban** csak a **fagocitózis** segítségével távolíthatók el a légutak felületén kiülepedett részecskék. A nyáktisztulás sematikus ábrázolása az 5. ábrán látható.



5. ábra A nyáktisztulás mechanizmusa (forrás: <http://sugarbio.blogspot.hu/>)

A nyáktisztulást nevezik még **gyors tisztulási mechanizmusnak** is, hiszen a kiülepedett részecskék a légutak felületét borító nyákkal együtt utazva **viszonylag gyorsan a tracheába érnek**. A **nyákot** az epitéliumban található **kiválasztó sejtek termelik**. Mozgását nagyszámú csilló összehangolt mozgása segíti. Nyákot kizárólag bronchiális légutak termelnek, **eltérő azonban a nyák mozgási sebessége a mélyebb légutakban, mint a nagy bronchusokban**. A **legnagyobb sebességérték az első légúti generációban, azaz a tracheában mérhető**. Idővel ide érkeznek az összes mélyebb légútban termelt nyák. A humán légúti epitélium metszetéről készült felvétel látható a 6. ábrán.



6. ábra A humán légúti epitélium metszetéről készült felvétel (forrás: epithelix.com)

A nyák vastagsága a tracheától a mélyebb tüdő felé haladva csökken (Mercer és munkatársai 1991; Sturm és Hofmann 2007, ICRP 66 1994).

A nyákkal a **garatba érkezett részecskék ezután lenyelve a gyomorba kerülnek**, ezért az emésztés során a részecskékben található anyagok a nyirokba vagy a véráramba juthatnak. Ezáltal **toxikus anyagok** belégzésekor nem csak a tüdő, de az **egész szervezet ki lehet téve káros hatásoknak**.

A **tisztulás** számos aeroszol esetén **jelentős mértékben megváltoztatja az egységnyi felületre eső részecskeszámot**. Legtöbb esetben e folyamat **csökkenti az inhomogenitást, bizonyos esetekben azonban a mélyebb légutakban kiülepedett részecskék feltisztulása növelheti a feljebb elhelyezkedő, kisebb felületű légutak egységnyi felületére eső részecskeszámot**. A nyáktisztulás kulcsfontosságú szerepére jó példa a radon leányelemek légzőrendszeri kiülepedéséből és tisztulásából származó ionizáló sugárzás okozta terhelés térbeli eloszlása.

1.7. Az ionizáló sugárzás természetes és mesterséges forrásai

Az **ionizáló sugárzás** olyan nagyenergiájú sugárzás, amelyben a terjedő részecskéknek (foton, elektron, alfa-részecske, proton, ion) elegendő energiájuk van a velük **kölcsönható atomok vagy molekulák ionizációjához**. Ilyenek a röntgen és a gamma-sugárzás, vagy a béta- és alfa-bomlás során kibocsátott részecskék is.

Amióta élőlények élnek a Földön, éri őket ionizáló sugárzás. E sugárzás fő természetes forrásai a **kozmosz sugárzás**, valamint a **földkérgi eredetű gamma-, béta- és alfa-sugárzás**.

Az élőlények sugárterhelése származhat **természetes** és emberi tevékenység által létrehozott **mesterséges forrásból**. A röntgen sugárzás képalkotásra történő felhasználása óta **nagymértékben megnőtt a népeiséget érő ember által létrehozott ionizáló sugárzás mennyisége**.

1.7.1. A természetes és a mesterséges sugárterhelés forrásai és mértéke

A **természetes sugárterhelés** a Föld kialakulása óta hat. Az UNSCEAR 2009-es jelentése alapján a **természetes eredetű sugárterhelés világátlaga 2,4 mSv/év**. A háttérsugárzás intenzitása jelentősen függ a földrajzi helytől. India, Brazília, Kenya, Irán és Svédország egyes területein a világátlagnál öt-tízszer nagyobb értékek mérhetők. A természetes sugárterhelés forrásait és mértékét láthatjuk a 2. táblázatban.

2. táblázat A természetes sugárterhelés forrása és mértéke

| Forrás | Évi effektív dózis világátlaga (mSv) | Jellemző tartomány (mSv) |
|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Külső expozíció | 0,87 | 0,6-2 |
| kozmosz sugárzás | 0,39 | 0,3-1 |
| földkérgi gamma sugárzás | 0,48 | 0,3-1 |
| Belső expozíció | 1,54 | 0,4-11 |
| belégzés (főképp radon) | 1,26 | 0,2-10 |
| lenyelés | 0,28 | 0,2-1 |
| Összesen (mSv) | 2,4 | 1-13 |

Forrás: Turai és Köteles: Sugáregészségtan (2014)

A **kozmosz sugárzás** intenzitását főképp a tengerszint feletti magasság határozza meg, hiszen az árnyékolás mértéke elsősorban a légréteg vastagságától függ.

A **földkérgi eredetű sugárzás** mértéke a talaj és az építőanyag radionuklid összetételétől függ. A belégzésből származó dózis ezzel szoros kapcsolatban van, hiszen a **beltéri radon koncentráció** számos más tényezőtől kívül alapvetően függ az épület alatti talaj, valamint a felhasznált építőanyag radionuklid tartalmától.

A **lenyelésből származó dózis** természetesen az adott egyén étrendjétől is függ.

Fontos megemlíteni, hogy a természetes háttérsugárzás több, mint fele radon leányelemek belégzéséből származik.

A **mesterséges eredetű ionizáló sugárzás dózisének mértéke világátlagban 0,4 mSv/év.** A röntgen és a CT vizsgálatok emelkedő száma miatt, ez az érték évről évre nő (forrás:www.unscear.org, UNSCEAR 2000 kiadvány).

1.8. Az ionizáló sugárzás biológiai hatása

Az élőlényeket ért sugárterhelésből származó károsodás két nagy csoportba osztható. Ezek a **determinisztikus és a sztochasztikus hatások.** A **determinisztikus sugárhatás** csak egy bizonyos küszöbdózis felett, de ott biztosan jelentkezik (lásd a 7. ábrát). A **sztochasztikus sugárhatás** jelentkezésének csak a valószínűsége adható meg. A sugárvédelem mai állása szerint az ilyen típusú sugárhatásnak **nincs küszöbdózisa.** Mivel a lakosságot, a kivételektől eltekintve, nem éri olyan mértékű sugárdózis, hogy a determinisztikus hatások megjelenjenek, a lakosság sugárkárosodása általában sztochasztikus, azaz valószínűségi alapú. Jó példa erre a **radon leányelemeinek belégzéséből származó alfa-sugárzás okozta hatások.** A **sztochasztikus hatás kis dózisú besugárzások esetén fordul elő.** E dózistartományban a sugárdózistól a **megbetegedés gyakorisága és nem a súlyossága függ.** Általában **rosszindulatú daganatos megbetegedések** formájában, és kisebb mértékben **genetikus károsodásként** jelentkezik. A folyamat, hogy a besugárzott sejt hogyan alakul rákos daganattá nem teljesen ismert. Számos elméletet publikáltak e témában. Ezek egyike szerint a **rákkeletkezés többlépcsős folyamat,** azaz a besugárzott sejt nem azonnal válik rákos sejtté, hanem kedvezőtlen változások sorozatának kell bekövetkeznie a daganat kialakulásáig (Franks és munkatársai 2005).



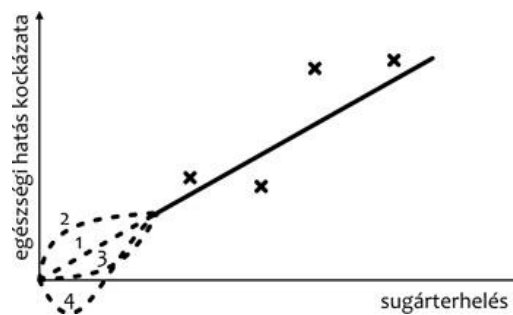
7. **ábra** A determinisztikus- és a sztochasztikus sugárhatás függése az elnyelt dózistól (forrás: Köteles György: Biológiai ismeretek és sugárvédelmi szabályozás (2004))

1.8.1. A kis dózisok biológiai hatása és az LNT hipotézis

Az ionizáló sugárzások kis dózisa alatt általában a 100 mSv effektív dózis alatti tartomány értendő. A mindennapi életben a **legtöbb esetben ebben a dózistartományban mozgunk.** Szerencsére ritkán fordulnak elő olyan balesetek (illetve nem tervezett besugárzások) amikor ennél jóval nagyobb dózis ér valakit. Amikor szándékosan ionizáló sugárzásnak tesszük ki magunkat (például CT vagy röntgen vizsgálat során) akkor is általában csupán **néhány mSv effektív dózist kapunk.** Egy hasmedence CT során pl. 10 mSv, egy gerinc radiográfiai felvételnél 1,5 mSv effektív dózis a beteg átlagos terhelése (forrás: radiologyinfo.org). **A CT vizsgálatok a hagyományos röntgen vizsgálatoknál lényegesen nagyobb sugárterheléssel járnak,** hiszen ekkor nem egy kép, hanem számos rétegfelvétel készül. Még az így kapott dózis is csupán néhány évnyi átlagos természetes háttérsugárzásból eredő sugárterhelésnek feleltethető meg.

Klinikai sugárkezelések során igen nagy dózisú ionizáló sugárzás éri a beteg szervezet egyes részeit, melyet daganatos betegségek kezelésénél alkalmaznak. Ilyenkor kifejezetten cél a sejt- és szövetpusztítás, azonban lehetőleg csak a daganatos sejteké. Ilyen eljárásokkor természetesen fellépnek determinisztikus hatások és mellékhatások is.

A sugárvédelem jelenleg az ún. **Linear No-Threshold (LNT) hipotézissel** dolgozik, amely szerint **nincs olyan kis dózis, amely ne növelné az egészségre gyakorolt hatás kockázatát.** Ez azonban csupán egy feltevés, mely a japán atombomba túlélők epidemiológiai adatain alapul. Ők azonban általában nagy dózist kaptak. Nagy dózisoknál a dózis-hatás összefüggés valóban egy viszonylag széles tartományban lineáris. **Kis dózisok kockázatára vonatkozóan a sugárvédelem jelenleg a dózis csökkenésével arányosan csökkentett, de ugyancsak lineáris összefüggést feltételez.** Ennek érvényessége nem bizonyított. A kis dózisok egészségre gyakorolt hatása kockázatának lehetséges összefüggései a 8. ábrán láthatók.



8. ábra A dózis-egészségre gyakorolt hatás kockázatának lehetséges összefüggései

(Forrás: Madas B.G.: Kis dózis, nagy érzékenység. A sugárvédelmi szabályozás alapfeltevése és a sejtek hiperszenzitivitása. 2016)

Az x jelek a 8. ábrán a **bombatámadás során besugárzott** populációkban megfigyelt gyakoriságokat reprezentálják. A **kockázat dóziszfüggése a nagy dózisok tartományában lineáris** (folytonos vonal). A **sugárvédelem jelenleg ennek kiterjesztésével dolgozik kis dózisokra is** (1. szaggatott vonal). Egyes jelenségek, például a **szomszédhatás** vagy a **genomikai instabilitás** fokozhatják a kis dózisú besugárzás kockázatát (2. szaggatott vonal), míg más jelenségek például az **adaptív válaszok** csökkenthetik a kockázatot (3. szaggatott vonal). Olyan forgatókönyv is elképzelhető, amelyben a **kis dózisú besugárzás csökkenti a kockázatot** (4. szaggatott vonal), ez a hormézis, azaz a pozitív hatás lehetősége. (Forrás: Madas B.G.: Kis dózis, nagy érzékenység. A sugárvédelmi szabályozás alapfeltevése és a sejtek hiperszenzitivitása, 2016.)

Az LNT- hipotézist sokan kritizálják. Összeegyeztethetetlen például e feltevással a kis dózisu besugárzas hatására kialakuló **adaptív válasz jelensége**. Ez többnyire abban nyilvánul meg, **hogy kis dózisu besugárzást követően az élőlények jobban ellenállnak a nagy dózisu besugárzásnak** (Tapio és munkatársai 2007).

További az LNT-vel nem magyarázható jelenség a hormézis, azaz hogy a kis dózisu besugárzás csökkenti a daganatkeletkezés valószínűségét. Állatkísérletekben az adaptív válasz akként is megnyilvánulhat, hogy például egy egérpopuláció egyedei között nagyobb testtömegűek és egészségesebb szőrzetűek lesznek azok, amelyek folyamatos kis dózisteljesítményű besugárzásnak voltak kitéve, mint azok, amelyeket nem ért sugárterhelés.

Az, hogy a négy forgatókönyv közül melyik, mikor és milyen mértékben helyes, az a sugárvédelem nagy kérdése és számos kutatás tárgya. Amennyiben egy adott esetben nem az első forgatókönyv (az LNT-hipotézis) a helyes, akkor ott meg kell változtatni a ma alkalmazott gyakorlatot. Természetesen számos körülménytől függhet, hogy mikor melyik feltevés van legközelebb a valósághoz, azaz nem kell, sőt nem szabad várunk, egy egyetlen univerzális összefüggést, mert az nem is lehetséges, ugyanis a biológiai hatás a dózison kívül számos egyéb összetevőtől is függ (különösen a kis dózis tartományban).

1.9. A radon

A radon a periódusos rendszer 86-os rendszámú eleme. Szintelen, szagtalan **nemesgáz**. Olvadáspontja $-71\text{ }^{\circ}\text{C}$, forráspontja $-61,8\text{ }^{\circ}\text{C}$. A kültéri levegőben általában **kis mennyiségben** szárazföld felett $2\text{-}10\text{ Bq/m}^3$, óceánok felett $0,02\text{-}0,22\text{ Bq/m}^3$ aktivitáskoncentrációban fordul elő (M.C. Robé és munkatársai 2001). Az urán 235-ös és 238-as, valamint a tórium 232-es tömegszámú izotópjának bomlásakor keletkezik **rádiumból alfa bomlással**. Három legfontosabb izotópja az **aktinon (Rn^{219})**, a **toron (Rn^{220})** és a **radon (Rn^{222})**. E három izotóp felezési ideje eltérő, legrövidebb az **aktinon 3,9 másodperces**, ezt követi a **toron 55 másodperces**, leghosszabb pedig a **radon 222-es tömegszámú izotópjának 3,82 napos felezési ideje**. A környezetben található radon izotóp-összetételét a felezési időn túl meghatározó legfontosabb faktor a forrás

anyaelem, azaz a rádium egyes izotópjainak koncentrációja. Mivel az urán 235-ös tömegszámú izotópja az összes urán mindössze 0,72%-át teszi ki, illetve az ebből keletkező aktinon felezési ideje rövid, a radon ezen izotópjából általában **kevés keletkezik és a keletkezett aktinon is nagy valószínűséggel elbomlik**, mielőtt kijutna a kőzet szemcséi közötti pórustérből. **Tóriumból azonban az uránnál lényegesen több található a földkéregben.** Ezen elemből keletkező radon izotóp, a toron akár jelentős aktivitáskoncentrációban is jelen lehetne a környezeti levegőben, ám 55 másodperces felezési ideje legtöbbször nem elég ahhoz, hogy jelentős utat tegyen meg az épületek alatti kőzetben vagy talajban és az alapozáson át bejusson a lakótérbe. **A beltéri toron legfőbb forrása így csak maga az épület építőanyaga lehet.**

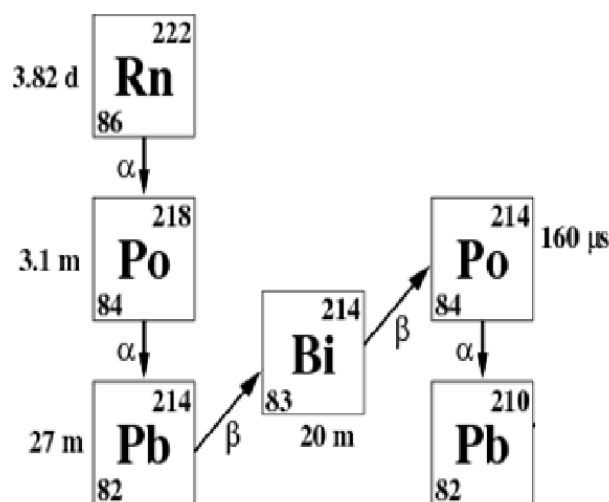
Az épületek, illetve a bányák légterében nagyobb aktivitáskoncentrációban így többnyire csak az urán 238-as tömegszámú izotópjából keletkező 222-es tömegszámú radon izotóp lehet jelen, hiszen ezen izotóp felezési ideje elegendően hosszú (3,8 nap), hogy kijuthasson az uránt tartalmazó kőzetekből a beltéri levegőbe.

A lakóterek vagy a munkahelyek légterében kialakuló **aktivitáskoncentráció számos paramétertől függ.** Ilyen az épület alatti talaj és kőzet típusa, hogy lehetséges-e a radon szemcséközi térből, vagy a talajlevegőből való kijutása. Amíg a külső levegőben a Földön átlagosan csupán 8 Bq/m³, addig **lakásokban már 40 Bq/m³ átlagos aktivitáskoncentráció mérhető (UNSCEAR 2000).** Természetesen ennél sokkal magasabb értékek is előfordulhatnak, hiszen a magyar lakások 0,02%-ában akár 800 Bq/m³ feletti, egy **radondús bányában pedig 30 000 Bq/m³-es vagy még magasabb értékek is mérhetőek.** A beltéri levegőben mérhető légköbméterenkénti aktivitás mértéke nagymértékben függ a szellőzés mértékétől is (Marx 1996).

1.9.1. A radon 222-es tömegszámú izotópjának bomlástermékei

Mivel a radon nemesgáz, **nem kötődik a levegőben lebegő porszemcsékhez**, így nem ülepedik ki a légutakban. Annak valószínűsége, hogy a belélegzést követően a légutakban a kilégzés előtt – alfa-sugárzással – elbomoljon ²¹⁸Po-á igen kicsi, mert a felezési ideje 3,8 nap a légzési periódusidő pedig néhány másodperc. Így a belélegzett radon **legnagyobb része (több mint 99,99%-a) a belélegzést követően kilégzésre kerül.**

Nem szükséges tehát ezen izotóptól származó alfa-dózisterhelés számítása. Az urán 238-as tömegszámú izotópjának bomlási sorából a tüdő dozimetria szempontjából lényeges szakasza látható a 9. ábrán. A környezeti levegőben lévő radon **először alfa-bomlással a polónium 218-as tömegszámú izotópjára bomlik**, amely már nem nemesgáz atom, hanem egy polónium ion és így számottevő hányada ülepedik ki **a lebegő porszemcsék felületére**. Ez az úgynevezett **kitapadt – angolul „attached” – frakció**. Az attached 218-as tömegszámú polónium aktivitáskoncentrációja lakás mikrokörnyezetben az UNSCEAR 2000-es jelentése alapján 94%-a az összes potenciális alfa energia koncentrációnak. Bányában, illetve más poros helyen a ki nem tapadt hányad még 6%-nál is kisebb. **A kitapadt frakció méreteloszlását** a levegőben lebegő porszemcsék méreteloszlása adja meg. A **ki nem tapadt** leányelem hányad angol elnevezése az **unattached frakció**. E részecskék **mérete** az attached részecskék méretéhez képest lényegesen kisebb, jellemzően csupán **egy nanométeres**. **A polónium 218-as tömegszámú izotópjának bomlásából egy 6 MeV-os alfa-részecske kibocsátásával** 214-es tömegszámú ólom keletkezik, amelyből béta-bomlással a bizmut 214-es tömegszámú izotópjá jön létre, majd újabb béta bomlást követően a polónium-214-es tömegszámú izotópjá keletkezik. **A polónium-214 egy 7,69 MeV-os alfa részecske kibocsátásával** 210-es tömegszámú ólommá alakul. Ezen izotóp még nem stabil, ám felezési ideje 22,3 év, így annak a valószínűsége, hogy a légútban elbomlik elhanyagolható.



9. ábra Az urán 238-as tömegszámú izotópjá bomlási sorának a tüdő dozimetria szempontjából érdekes szegmense (forrás: <http://inspirehep.net/record/883319/plots>)

Mint láttuk a radon-222 bomlási sorában **alfa- és béta-bomlások** is szerepelnek. A béta-bomlások során kibocsátott **elektronok ionizációs potenciálja sokkal kisebb, mint a jóval nagyobb tömegű alfa-részecskéké**. E dolgozatban a béta-sugárzás biofizikai hatásával nem foglalkozunk.

1.9.2. A radon-leánytermékek egészségre gyakorolt hatása

A légutakban kiülepedett radon-leányelemek számos biológiai folyamatra hatnak. Legismertebb hatás a **tüdőrák-kialakulás valószínűségének növekedése** a nagy aktivitáskoncentrációjú helyeken lakó vagy dolgozó embereknél. Már a XV-XVI században megfigyelték, hogy a bányában dolgozó emberek különböző tüdőmegbetegedésekben gyakran nagyon korán meghalnak (forrás: Pesznyák Csilla: Sugárbiológia). **A tüdőbetegségek oka azonban gyakran igen összetett**. A radon mellett a bányászok gyakran belélegeztek kőport is, amely a légutak szövetét irritálva számos esetben szilikózist váltott ki. Belélegezhettek továbbá toxikus fémeket és szál alakú részecskéket is. Ezenkívül **erős dohányos** volt a bányászok jelentős hányada. **Radon leányelemek belégzésének kitett uránbányászok körében előforduló tüdőrák gyakoriságát vizsgálta számos tanulmány** (Lubin és munkatársai 1995; Tomasek és munkatársai 2008; Walsh és munkatársai., 2010, Eidemüller 2012, Jacob 2009) **Az UNSCEAR 2009-es jelentésében ismerteti számos, a radon egészségre gyakorolt hatását vizsgáló kutatás eredményét** (UNSCEAR 2009). E tanulmány végkövetkeztetése az, hogy a **radon koncentráció 100 Bq/m³-rel való növekedése a háttérértékhez képest 12%-kal növeli meg a tüdőrák esetek számát bányászok esetén**. **Több, az MTA-EK-ban dolgozó kutató foglalkozik a radon egészségre gyakorolt hatásának sejt- és szövetszintű modellezésével** (Madas és munkatársai 2011/1, 2011/2, Farkas és munkatársai 2011, Balásházy és munkatársai 2009/1).

A lakásokra jellemző radon koncentráció mellett átlagosan csak igen kevés energia nyelődik el a légutakban található sugárérzékeny sejtek citoplazmájában, illetve magjában. Az erősen inhomogén kiülepedéseloszlásnak köszönhetően azonban vannak olyan légúti területek, ahol **nagymennyiségű radioizotóp tud kiülepedni még a kis dózis tartományban is, azaz 100 mSv effektív dózis alatt is** (Churg 1996, Balásházy és

Hofmann 2000, Balásházy és munkatársai 2003, Balásházy és munkatársai 2009/1). **Ezáltal a légúti epitélium e részeiben fokozott mértékű lehet a rákhoz vezető rosszindulatú transzformációk valószínűsége.** Fontos feladat tehát az inhalált radioizotópok kiülepedésseloszlásának minél pontosabb meghatározása.

1.10. Irodalmi áttekintés aeroszolak légzőrendszeri kiülepedésseloszlásának vizsgálatáról

Az orvostudomány és a sugárvédelem fontos feladata **az aeroszol részecskék légzőrendszeri kiülepedésseloszlásának vizsgálata**, amelynek két lehetséges módja van: **a kísérleti eljárás és a numerikus modellezés.**

Kellő felbontású kísérleti vizsgálatok leginkább csak állatokkal végezhetők. **Az állatkísérletek eredményeinek emberre való extrapolálása sok esetben nem ad reális képet.** Jelentősek lehetnek ugyanis az anatómiai különbségek, amelyek miatt például a terhelés térbeli eloszlása nagyon más lehet állat, mint ember esetén. Már egyszerűen a térbeli kiülepedésseloszlás különbözősége is lehet annak magyarázata, hogy míg radon inhaláció hatására **embernél a neoplasztikus sérülések és a tüdődaganatok elsősorban a nagy átmérőjű, centrális bronchiális légutakban alakulnak ki**, addig a patkányokkal végzett kísérletek során ugyanez nem figyelhető meg (Cross, 1988).

Mind ember, mind állat esetén a belélegzett részecskék kiülepedésseloszlása bizonyos fokban meghatározható **kísérleti úton, radioaktívan nyomjelzett részecskék belégzését követő gamma kamerás vizsgálattal** (Marek és munkatársai 2013). A készített felvételek alapján a légutak egyes régióiban kiülepedett részecskemennyiség becsülhető (Borgström és munkatársai 1994., Hirst és munkatársai 2001., Warren és munkatársai 2002., Pitcairn és munkatársai 2005). Ezen eljárás azonban csak kétdimenziós képet ad. Elvégzéséhez legtöbbször etikai engedély szükséges. A gamma kamera felbontása nem elegendő ahhoz, hogy például a 2 mm alatti átmérőjű, de még nem teljesen alveolált, azaz az úgynevezett kis légutakban kiülepedett radioaeroszol részecskék aktivitása kellő pontossággal meghatározható lenne.

A realiztikus 3D-s kiülepedésseloszlás meghatározásához új, innovatív technikákra van szükség (Conway 2012, Greenblatt és munkatársai. 2015). Az egyik ilyen út lehet

különböző eljárások kombinálása. A SPECT-PET és a CT képek kombinálásával egymásra helyezhetők a légutak anatómiáját és a kiülepedéssel szemléltető felvételek (Greenblatt és munkatársai 2015). Más innovatív technológiák, mint az Endo-Bronchiális Ultrahang (EBUS) vagy az Optikai Koherens Tomográfia (OCT) jelenleg is fejlesztés alatt állnak (Conway 2012).

Összefoglalva, a kísérleti eljárásokkal állatkísérlet esetén extrapolációs gondok, emberen végzett kísérleteknél pedig etikai nehézségek és jelentős felbontásbeli problémák adódhatnak, ezenkívül a reprodukálhatóság kérdéses és az eljárás sokszor igen drága. Ezért a légzőrendszeri depozícióeloszlás kellő léptékű meghatározására legflexibilisebb és legpontosabb módszernek a numerikus (in silico) módszerek maradnak.

Az **in silico modellezés** ígéretes irány az aeroszolak légúti kiülepedéssel szemléltetésének vizsgálatában. A numerikus modellezésnek fő előnyei, hogy a módszer non-invazív, reprodukálható, flexibilis, és általában csekély költségvonzatú (Farkas és munkatársai 2007). Egyre több kutató foglalkozik az inhalált aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéssel szemléltetésének ilyen vizsgálatával. A fejlesztéseknek köszönhetően **ma már számos modell létezik** (Longest és munkatársai 2012). E kutatások foglalkozhatnak mind a kiülepedést befolyásoló alapvető folyamatokkal vagy koncentrálhatnak a kiülepedéssel szemléltetését befolyásoló specifikus folyamatokra, mint amilyenek az inhalált részecskék higroszkopicitása vagy elektromos töltése (Asgharian 2004, Xi és munkatársai 2014).

A részecskék kiülepedéssel szemléltetésének meghatározására használhatók **CFD (Computational Fluid Dynamics) modellek**, melyek képesek a belélegzett részecskék útvonalának realisztikus szimulálására. Ezen modellek hátránya a rendkívül nagy számítási kapacitás igény, amelynek következtében megfelelő felbontású eredmény ma még csak lassan (normál személyi számítógéppel akár csak napok alatt) érhető el. A geometria bonyolultsága miatt **egyelőre még nem alkalmazhatóak e modellek a teljes légzőrendszerre** (Farkas és munkatársai 2006).

Nagy móltra tekint vissza az **egész légzőrendszeri tudómodellek** alkalmazása is. Az irodalomban több ilyen tudómodell is ismert. Ezek közül a humán légzőrendszer aszimmetrikus geometriáját legpontosabban és legflexibilisebben a Koblínger László és Werner Hofmann által kidolgozott **Sztochasztikus Tudómodell** (Koblínger és Hofmann

1985, 1990, Hofmann és Koblinger 1990, 1992) írja le. E modellt létrehozatala óta alkalmazzák és fejlesztik hazánkban is és külföldön is egyaránt. E modellről és alkalmazásairól számos referált folyóiratban nagyszámú publikáció jelent meg.

1.10.1. Teljes légzőrendszeri aeroszoldepozíciós tudómodellek

A teljes légzőrendszeri tudómodellek alkalmasak mind a belégzési, mind a kilégzési kiülepedésseloszlás meghatározására (Balásházy és munkatársai 1993a, 1993b). A CFD-hez technikához képest gyengébb felbontás ellenére, szükség van **teljes légzőrendszeri tudómodellekre** (Heyder, 2004, Balásházy és munkatársai, 2007). E modellek egy része csupán **regionális felbontású, azaz csak a teljes légzőrendszer egyes nagyobb egységeire osztja fel a légutakat** (ICRP 66, 1994). Ezeknél a modelleknél jóval finomabb, **légúti generáció szintű felbontású a Sztochasztikus Tudómodell** (Koblinger és munkatársai 1985,1990, Hofmann és munkatársai 1990,1992).

Az első teljes légzőrendszeri aeroszol depozíciós modellt 1935-ben **Findeisen (1935)** hozta létre. Modelljét később **Landahl (1950)** finomította. Ő növelte a bronchiolusok, alveorális csövek és a légzőhólyagok számát, új depozíciós egyenleteket határozott meg és beépítette a modellbe a légzési térfogat hatását. Ezután **Weibel** egy új morfológiai modellt hozott létre 1963-ban (Weibel 1963). Nem sokkal később, 1965-ben **Beeckmans építette be Landahl tudómodelljébe** a Weibel féle morfológiát (Beeckmans 1965). 1966-ban jelent meg az **ICRP első tudómodellje** (ICRP Publications 9, 1966). E modellt az inhalált radioaeroszlok kiülepedésseloszlásának és tisztulásának meghatározására hozták létre. **Az ICRP új tudómodellt publikált 1994-ben.** Ez az ICRP Human Respiratory Tract Model, azaz **az ICRP HRTM (ICRP Publication 66, 1994).** Az ICRP 2007-ben egy új kiadványt publikált, mely az ICRP Publication 103-ként jelent meg (ICRP 2007).

Az amerikai sugárvédelmi társaság (NCRP) egy az ICRP HRTM-hez hasonló modellt készített és mutatott be 1997-ben (NCRP 1997). E modellek segítségével becsülhető a környezeti, illetve foglalkozási eredetű radioaeroszlok okozta sugárterhelés mértéke. Az ICRP 66 tudómodell alapján az Angol Nemzeti Sugárvédelmi Társaság (NRPB) elkészítette a **LUDEP nevű szoftvert.** Mind az ICRP, mind az NCRP tudómodellje szakaszmodell, azaz csak regionális kiülepedési kép létrehozatalára képes

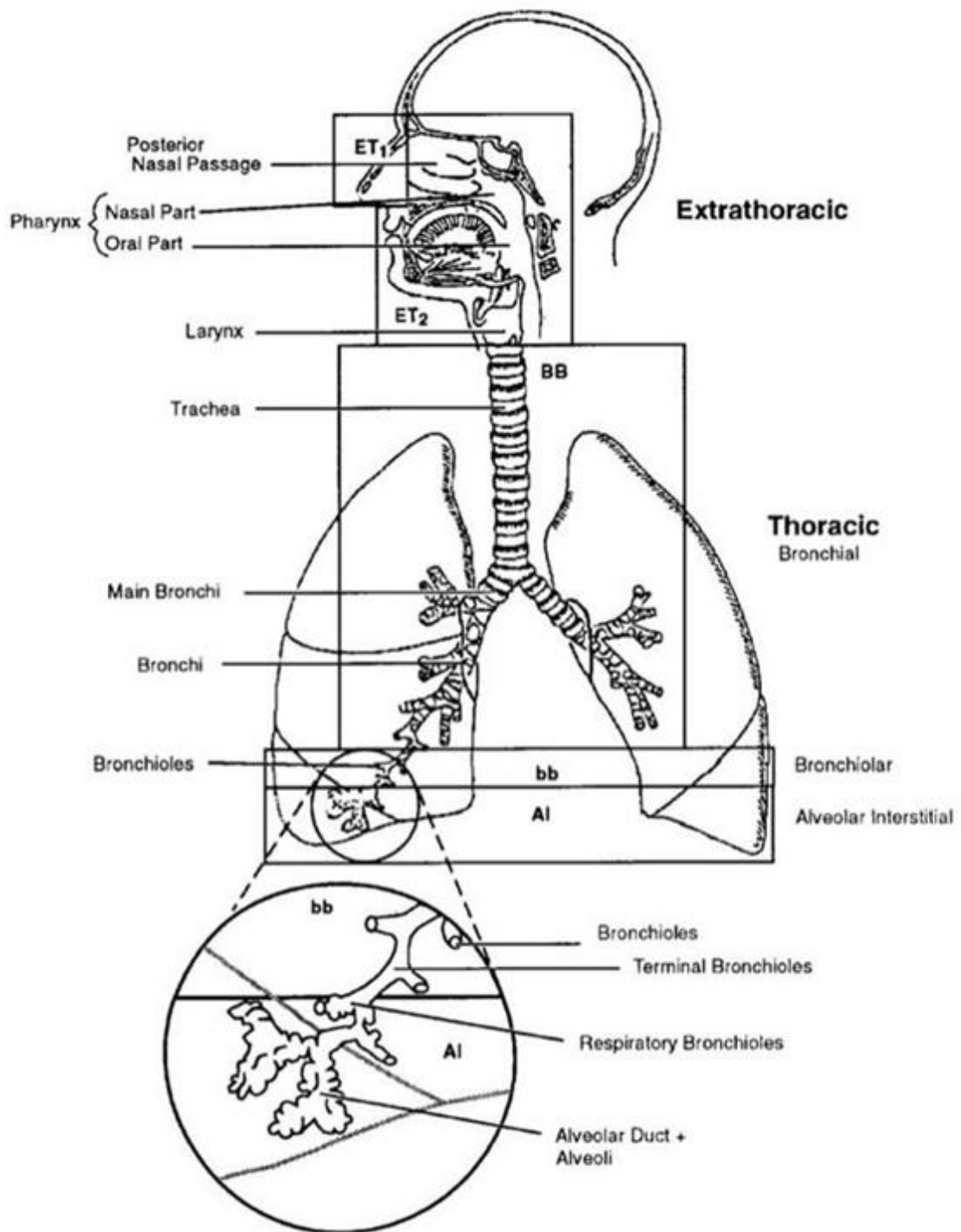
és így nem használható a kellően finom, légúti generációnkénti depozíció jellemzésére. Bolch és munkatársai 2001-ben kifejlesztették a **LUDUC nevű modellt**, mely az ICRP66 modell sztochasztikus verziójának tekinthető. **E modell azonban még nem tartalmazza a légutak aszimmetrikus szerkezetét.**

Következő lépésként Cassee és társai publikálták 1999-ben a „Multiple Path Particle Deposition Modelt”, amely már figyelembe veszi a légutak aszimmetrikus tulajdonságait is. Asgharian és munkatársai 2004-ben adaptálták e **modellt gyermekekre** is (Asgharian és munkatársai, 2004).

1.10.2. Az ICRP HRTM

Az ICRP HRTM (ICRP Publication 66, 1994) **egy regionális légúti szakasz modell**. Két útvonalat különböztet meg, az orron és a szájon keresztül vezető utat. Orrlégzés esetén öt, szájlégzésnél négy régiót alkalmaz, amelyek szűrőkként viselkednek. A belélegzett részecskék útvonala be- és kilégzéskor azonos. A **nagy átmérőjű bronchiális légutak jelölése BB-régió, míg a kis átmérőjűeké bb régió**. Az ICRP HRTM felépítését mutatja a 10. ábra.

Az egyes szakaszokban (kompartmentekben) kiülepedett részecskefrakció meghatározása **empirikus formulák alapján** történik. A ki- és belégzés időtartama megegyezik. A „BB” régió magában foglalja az első 8 bronchiális generációt. A „bb” régió a 9.-től a 15. bronchiális légúti generációt jelenti (ICRP 1994).



10. ábra Az ICRP HRTM felépítése
(forrás: ICRP 1994)

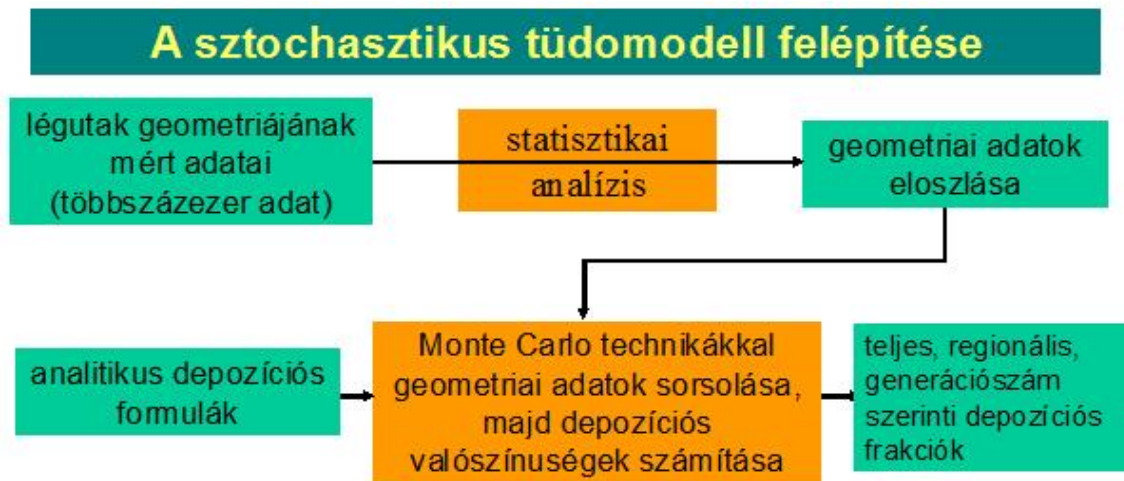
2. A Sztochasztikus Tüdőmodell és a kapcsolódó célkitűzések

A belélegzett részecskék **légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának** modellezésére szolgál az úgynevezett **Sztochasztikus Tüdőmodell**. E modell és szoftver segítségével meghatározható az aeroszolok légzőrendszeri kiülepedése régiónkénti, illetve az **irodalomban elérhető modellek között egyedülállóan finom, légúti generációnkénti (bifurkációnkénti) felbontással**.

Az összes tüdőmodell közül a **legrészletesebb, a legflexibilisebb és a legpontosabb teljes légzőrendszeri aeroszol depozíciós modell a Sztochasztikus Tüdőmodell**, amelynek első verzióját Koblinger László és Werner Hofmann dolgozta ki 1985 és 1990 között (Koblinger és munkatársai 1985,1990), Hofmann és munkatársai 1990,1992).

E dolgozat szerzője 2014 óta fejleszti az akkor meglévő verzióját e modellnek. E fejlesztésekkel nagymértékben megnövelte a modell alkalmazhatósági körét és flexibilitását. A Radact verzió megvalósításával alkalmassá tette e modellt a radon leányelemek légúti depozícióeloszlásának, tisztulásának, aktivitáselszólásának és sejtmagdózis-eloszlásának meghatározására. Továbbá a széleskörű fejlesztések révén a Sztochasztikus Tüdőmodell hasznos eszközzé bizonyult **aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlásának optimalizálásához**. Ennek köszönhetően számos nemzetközi referált folyóiratban megjelent publikáció született (Salma és munkatársai 2015, Farkas és munkatársai 2015, 2016, Jókay és munkatársai 2016, Furi és munkatársai 2017).

A Sztochasztikus Tüdőmodell a légutak geometriáját az egyik **legnagyobb légzőrendszeri adatbázis** (Lovelace data (Raabe 1976)) adatainak statisztikus kiértékeléséből levezetett eloszlás- és korrelációs függvények alapján, Monte-Carlo technikák alkalmazásával hozza létre (11. ábra). A modell nagyszámú, Monte-Carlo módszerrel sorsolt, részecsketrajektóriát követ. Az acináris régió leírásához felhasználja továbbá a Haefeli-Bleuer és Weibel féle acináris geometria felépítését és jellemzőit (Haefeli-Bleuer és Weibel 1988).



11. ábra A Sztochasztikus Tüdőmodell alpműködése (forrás: <http://deri-aeroszol.eu>)

A véletlenszerűen sorsolt útvonal belégzés és kilégzés során megadja a részecskék kiülepedéseloszlását, azzal a feltevéssel, hogy **ha a részecske elérte a falat**, akkor ott ki is tapad. Egy részecske útvonalát addig követi a program, amíg a részecske **ki nem ülepedett, vagy kilégzésre nem került**. Amennyiben a részecske a kilégzés során nem hagyja el a légzőrendszert, de ki sem ülepszik, akkor a részecske több légzési cikluson át a légzőrendszeren belül marad. A részecske **útvonalát a modell ezután is követi** egészen addig, amíg 99,99%-os valószínűséggel ki nem ülepedett vagy 100 %-os valószínűséggel elhagyta a légzőrendszert.

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, amelyekidealizált parabolikus, vagy tehetetlen ütközés (impakció) esetén rotációs, levegőáramlási sebességprofilt tételeznek fel. A három kiülepedési mechanizmus a **tehetetlen ütközés, a gravitációs ülepedés és a Brown-diffúzió**. A felső légutakban a depozíciót az irodalomban megtalálható legfontosabb **empirikus egyenletek** határozzák meg, amelyeket emberi önkénteseken végzett kísérletek eredményei alapján vezettek le. Az alkalmazni kívánt formula kiválasztható a modell input fájljában. Ilyen empirikus formula például a Cheng és munkatársai által 2003-ban publikált formula is (Cheng és munkatársai 2003).

2.1. Kiüledési valószínűségek számítása az extrathorakális régióban

A kiüledési valószínűségeket az extrathorakális régióban, a dolgozatban szereplő összes szimuláció alatt az alábbi összefüggésekkel számítottam (Cheng és munkatársai 2003):

A. Orrlégzés:

$$Q = vtid/tinh, \quad (1)$$

ahol Q az egy másodperc alatt átáramlott levegőtérfogat $vtid$ a tidal volume cm^3 -ben, $tinh$ pedig a belégzés hossza másodpercben.

$$orrdep = 1 - ((3.0 * 10^{-4} * daer^2 * Q + 1.0) - 1.0), \quad (2)$$

ahol $orrdep$ az orrban kiüledett részecskehányad nagysága, $daer$ az aerodinamikai részecskeátmérő mikrométerben.

B. Szájlégzés

$$szajdep = (1 - \exp(-0.000278 * daer^2 * Q * 0.06)), \quad (3)$$

ahol $szajdep$ a szájban kiüledett részecskehányad nagysága, $vtid$ a tidal volume cm^3 -ben, $daer$ az aerodinamikai részecskeátmérő mikrométerben.

2.2. Kiüledési valószínűségek számítása a henger alakú csövekben

A Sztochasztikus Tüdőmodell légcsőveinek falára kiüledett részecskehányad számítására a Koblinger és munkatársai által publikált formulákat használtam (Koblinger és munkatársai 1990).

A. Brown diffúzió

$$P_d = 1 - \sum_{i=1}^3 a_i * \exp(-b_i * x) - a_4 * \exp(-b_4 * x^{\frac{2}{3}}), \quad (4)$$

ahol P_d a diffúziós depozíciós frakció,

$$x = \frac{L * D}{2 * R^2 * v} \quad (5)$$

D a diffúziós koefficiens, R a légút sugara, L a légút hossza és v az átlagos levegősebesség, a (4)-es egyenletben az „a” és a „b” konstansok értékei rendre a következők:

$$\begin{array}{ll} a_1 = 0,819 & b_1 = 7.315 \\ a_2 = 0,0976 & b_2 = 44.61 \\ a_3 = 0,0325 & b_3 = 114.0 \\ a_4 = 0,0509 & b_4 = 79,31 \end{array}$$

B. A gravitációs ülepedés (szedimentáció):

$$P_s = 1 - \exp\left(\frac{4 * g * C * \rho * r^2 * L * \cos\phi}{9 * \pi * \mu * R * v}\right), \quad (6)$$

ahol P_s a gravitációból származó depozíciós frakció, g a gravitációs gyorsulás, ϕ a gravitációs szög, ρ a részecske sűrűsége, C a Cunningham csúszási faktor, r a részecske sugara és μ a levegő viszkozitása.

C. Az Impakciós kiülepedés:

$$P_i = 1 - \frac{2}{\pi} * \cos^{-1} * (\Theta * St) + \frac{1}{\pi} * \sin\{2 * \cos^{-1} * (\Theta * St)\} \quad \text{Ha } \Theta * St < 1 \quad (7)$$

$$P_i = 1 \quad \text{Ha } \Theta * St > 1,$$

ahol P_i az impakcióból származó depozíciós frakció, Θ az elágazási szög, és St a Stokes szám.

A három depozíciós mechanizmusból származó eredő kiülepedési valószínűséget ezután a független valószínűségek tétele alapján számoljuk:

$$depos = Ps + Pd - Ps * Pd , \quad (8)$$

ahol $depos$ a kiülepedési valószínűség a gravitációs és a diffúziós kiülepedést figyelembe véve, P_d diffúziós kiülepedés valószínűsége, P_s a szedimentációs kiülepedés valószínűsége. Következő lépésben ehhez még hozzáadjuk az impakciós kiülepedési valószínűséget a független valószínűségek tételének megfelelően:

$$P_{sum} = depos + Pi - depos * Pi , \quad (9)$$

ahol P_{sum} a három depozíciós mechanizmusból származó eredő depozíciós valószínűség és P_i az impakciós kiülepedési valószínűség.

2.3. Kiülepedési valószínűségek számítása az alveolusokban

A Sztochasztikus Tüdőmodell az alveolusokban mindössze két depozíciós mechanizmussal számol, mégpedig a diffúzióval és a gravitációs ülepedéssel. Ezeket az új formulákat Koblinger Lászlóval dolgoztuk ki a doktori munkám elején.

A. A gravitációs kiülepedés valószínűségének számítása

$$h = us * tr , \quad (10)$$

ahol h a rendelkezésre álló idő alatt megtett út, us a végső gravitációs ülepedési sebesség és tr a kiülepedésre rendelkezésre álló idő.

Ha $(h - \frac{d}{2}) > 0$ (11), akkor $x = 1$, vagyis a részecske kiülepedett. Itt d az alveolus átmérője.

Ha $(h - \frac{d}{2}) < 0$ (12), akkor a kiülepedett hányadot a következő képlettel számítjuk:

$$x = 1.0 - 0.25 * (3.0 * (\frac{d^2}{2} - h^2) + (\frac{d}{2} - h)^2 * ((\frac{d}{2} - h)^1 / (\frac{d}{2})^3)). \quad (13)$$

Itt x a gravitáció által kiülepített részecskehányad.

Ezután következik a diffúzió által kiülepített hányad számítása:

B. A diffúziós kiülepítés valószínűségének számítása

$$arg = bd * \frac{39.478}{d} * tr \quad , \quad (14)$$

ahol bd a diffúziós koefficiens, d az alveolus átmérője, tr pedig a tartózkodási idő az alveolusban.

$$y = 1 - 0.60793 * (\exp(-arg) + 0.25 * \exp(-4.0 * arg) + 0.1111 * \exp(-9.0 * arg) + 0.0625 * \exp(-16.0 * arg)) \quad , \quad (15)$$

ahol y a diffúzió által kiülepített részecskehányad.

Ezután a gravitációs (x) és a diffúziós (y) kiülepítési valószínűségeket a független valószínűségek tétele szerint összegezzük:

$$acmix = x + y - x * y \quad . \quad (16)$$

A Sztochasztikus Tüdőmodellhez kapcsolódó célkitűzések:

Doktori munkám során az alábbi főbb célokat tűztem ki:

- A. A Sztochasztikus Tüdőmodell fejlesztése, hogy az a légzőrendszeri kiülepítéssűrűség meghatározására is alkalmas legyen.
- B. A modell fejlesztése majd alkalmazása, hogy az az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepítéseloszlásának vizsgálatára is minél alkalmasabb legyen.
- C. A modell fejlesztése majd alkalmazása, hogy asztmás, emfizémás és COPD-s betegek speciális légútjainak és légzési módjainak jellemzésére is alkalmas legyen a modell.
- D. A modell fejlesztése és alkalmazása, hogy az az inhalált radon-leányelemek légúti aktivitás-eloszlásának és sejtmag dózis-eloszlásának leírására is megfelelő legyen.
- E. A modell fejlesztése és alkalmazása, hogy a belélegzett radon-leányelemek terhelés-eloszlásának meghatározásánál a szimultán nyáktisztulás hatását is figyelembe vegye.

2.4. A múltbéli alkalmazások

Hazánkban az utolsó tíz évben a Sztochasztikus Tüdőmodellen a dolgozat szerzőjén kívül fejlesztéseket végzett még Dobos Erik és Kudela Gábor. Dobos Erik egy felhasználóbarát grafikus kezelőfelületet és asztma, valamint emfizéma modelleket készített. Mivel e dolgozat szerzője a kitűzött célok eléréséhez – a megfelelő leírás hiányában – nem tudta használni e fejlesztéseket, ezért eltávolította e kódrészleteket, és új, saját asztma- és emfizéma modellt dolgozott ki. Kudela Gábor a változó részecskeméretet modellezte. Mivel e fejlesztés sem volt megfelelően dokumentálva és e fejlesztés erősen megnövelte a számítógépes program futásidejét, így a szerző e fejlesztést is eltávolította, és új, saját higroszkopicitást és párolgást modellező kódrészleteket hozott létre.

Számos, aeroszolok légzőrendszeri kiülepedéseloszlását vizsgáló tanulmányt készítettek e modellel, például Balásházy és munkatársai 2007, 2008/1, Sturm és Hofmann 2007, Szőke és munkatársai 2007. A Sztochasztikus Tüdőmodell rendkívül flexibilis, így a légutakban megfigyelhető számos jelenség (pl. szűkület, elzáródás, méretváltozás) is modellezhetővé tehető (Balásházy és munkatársai 1994, Farkas és munkatársai 2007). Baktériumok légzőrendszeri kiülepedését vizsgálták többen (Balásházy és munkatársai 2009/1, Horváth és munkatársai 2006, Sárkány és munkatársai 2005) e modell segítségével. Szál alakú részecskék légzőrendszeri kiülepedését is modellezték (Szőke R. és munkatársai 2007, Balásházy és munkatársai 2005) a Sztochasztikus Tüdőmodell akkori változatának segítségével. Alkalmasként voltak továbbá a Sztochasztikus Tüdőmodell régebbi változatai is a radioaktív részecskék kiülepedéseloszlásának légúti generáció szintű meghatározására (Szőke I. és munkatársai 2007). E modell bemeneti paramétereit adhat CFD számításokhoz is (Balásházy és munkatársai 2000, 2003, 2008, 2009, Farkas és munkatársai 2011, Szőke I. és munkatársai 2006, 2008, 2009).

2.5. A Sztochasztikus Tüdőmodell előnyei az ICRP HRTM-hez képest

A Sztochasztikus tüdőmodell fő előnyei az ICRP HRTM-hez képest a **sokkal finomabb felbontása és flexibilitása**. Míg az ICRP HRTM orrlégzés esetén 5, szájlégzés esetén 4 szakaszt képes kezelni, addig a **Sztochasztikus Tüdőmodell 2 felső légúti és maximum 33 tüdő szakasszal rendelkezik, valamint képes a lebenyszintű terhelés meghatározására is**. Olyan esetekben, ahol fontos a belélegzett részecskék kiülepedésének a bronchiális, illetve az acináris **régió belüli inhomogenitása**, mint például az aeroszol gyógyszerek, vagy az inhalált radon leányelemek esete, ott a regionális felbontású tüdőmodellek nem igazán alkalmazhatók.

Mivel a Sztochasztikus Tüdőmodellben a kapott kiülepedéseloszlás az ICRP HRTM-hez képest jelentősen több bemeneti változótól függ, így a **Sztochasztikus Tüdőmodell a HRTM-nél sokkal flexibilisebb, és éppen ezért sokkal szélesebb feladatkör ellátására alkalmas**.

A humán **légzőrendszer morfológiájának egyének közötti eltérése** bizonyos esetekben számottevő lehet. **Nagymértékben más kiülepedési és tisztulási képet** kapunk olyan alanyok légzőrendszerének vizsgálata során, ahol eltérő a légutak átmérője, vagy hossza, vagy a bronchiális és az acináris légúti generációk száma.

További előnye a Sztochasztikus Tüdőmodell új változatának, hogy az egyének közötti variabilitás vizsgálatához használható **determinisztikus tüdőmodellként**, hiszen a fejlesztéseknek köszönhetően a modell immár nem csak sztochasztikusan meghatározott csőhosszakkal, cső átmérőkkel, elágazási és gravitációs szögekkel, hanem az inputban választhatóan az ICRP 66-os kiadványában szereplő (ICRP 1994), illetve **Weibel** (1963) által meghatározott tüdőgeometriákkal, valamint egy tetszőleges mértékben beállítható lineárisan csökkenő csőátmérőket és hosszakat szimuláló módon is használható. A forráskódban kis hozzáértéssel ezek mellett megadható bármilyen tüdőgeometria. Mindezen **modellek működtethetők továbbá gyermekekre** is, ahol a légutak dimenzióit a magasságnak megfelelően az ICRP 66-kiadványban (ICRP 1994) található eljárás szerint leskálázza a tüdőmodell új verziója.

A Sztochasztikus Tüdőmodell képes **beteg (aszmás, emfizémás, COPD-s)** tetszőleges mértékben és tetszőleges valószínűséggel összehúzódtott bronchiális és acináris légutakat modellezni, aszimmetrikus légzési periódusban is.

A Tüdőmodell új verziójában lehetséges a **belégzési hullámforma** beállítása, így például az ICRP HRTM-el szemben, képes bármilyen **időben változó áramlási profilt** is modellezni.

A Sztochasztikus Tüdőmodell képes **időben változó, párolgó, illetve higroszkópos részecskék** légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának meghatározására is.

3. Aeroszol gyógyszerek

Az **aeroszolak gyógyászati célra való felhasználása** nem új keletű. A gyógyító gőzök, gázok belélegzése gyakorlatilag egyidős az emberiséggel.

Az inhalálás nem csak megfázás, hanem többféle betegség, számos baktérium és egyes vírusok támadása esetén is hasznos. A meleg, párás levegő a gyógynövényekből felszabaduló hatóanyagokkal együtt nagymértékben javítja a közérzetet. Számos gyógynövény rendelkezik emellett **természetes baktérium és vírusölő hatással**.

Az inhalációs terápia előnyei a hagyományos szájon át történő bevitelhez képest:

- a hatóanyag közvetlenül a célzott, beteg területre jut,
- hatását gyorsan fejti ki,
- kevesebb hatóanyag kell, mint szájon át szedve,
- kevésbé terheli az emésztőrendszert és a májat.

Az aeroszol gyógyszer a hatóanyag és az inhalációs eszköz együttese. Az inhalációs eszközök **két fő csoportba sorolhatók**, az egyik a „**pressurized dose meter inhaler**”-ek (pMDI-k) vagy magyarul **spray inhalátorok**, a másik a „**Dry powder inhaler**”-ek (DPI-k) vagy magyarul **porbelégzők**. A legújabb fejlesztéseknek köszönhetően ma már elérhetők úgynevezett „soft mist” inhalátorok is, ahol lassan mozgó aeroszol felhő javítja a kiülepedéseloszlást. A pMDI-kben hajtógáz hozza létre a megfelelő méretű cseppeket, a DPI-kben azonban a páciens tüdejének szívóereje generálja a kellő áramlási sebességet, amely képes a hatóanyagot kijuttatni a berendezés belsejéből. A megszívás sok esetben felelős a belégzőknél a hatóanyag hordozóról való leválasztásáért is. Az áramló részecskék egymásnak és az eszköz falának ütköznek, vagy egy ciklonkamrában illetve egy rácson keresztülhaladva a fellépő jelentős erőhatások következtében az összetapadt részecskék szétesnek illetve a hatóanyag számottevő része válik le a nagyobb méretű hordozó anyagról. A Foster® spray inhalátor, a Symbicort® Turbuhaler® és a Seretide® Discus® gyógyszerek láthatók a 12. ábrán.

A hajtógáz inhalátorok gyenge pontja, hogy a betegnek jókor kell „elsütnie az eszközt”, azaz **lehetőleg a belégzés kezdetekor kell lenyomnia az adagolószelep gombját**. Ha ezt **túl korán** teszi, a gyógyszer nagy része a felső légutakban ülepedik ki, mely nem javítja a terápiás hatást, sőt potenciálisan mellékhatásokat is okozhat. Ha **túl**

későn aktiválja a gyógyszert, az aeroszol felhő nem lesz képes kellő mélységre hatolni a légzőrendszerben, és így nem jut le elég gyógyszer a tüdőbe. Különösen nehéz feladat a megfelelő szinkronizáció megoldása gyermekeknél és idős embereknél.



12. ábra A Foster® spray inhalátor, valamint a Symbicort® Turbuhaler® és a Seretide® Discus® porbelégzők.

A **száraz por belégzők** esetén nem merül fel a beléggzéssel való szinkronizálás problémája, hiszen a beteg beléggzése juttatja ki a gyógyszert az eszközből és juttatja be a tüdőbe. **Nem minden esetben képes azonban a páciens megfelelő erővel megszívni a készüléket.** Gyermekeknél, idős embernél és súlyos betegnél ezen eszköz általában nem megfelelő.

Asztmás és COPD-s betegeknél az aeroszol gyógyszerek **hatóanyagának két fő csoportja a gyulladáscsökkentők és a hörgőtágítók.** Minden hatóanyagának megvan a maga célterülete a légutakban, ahol kiüledve a legnagyobb mértékű előnyös hatást fejt ki. **Maximalizálni érdemes a célterületre jutó, és minimalizálni a légutak egyéb területére jutó hatóanyag mennyiségét.** Az aeroszol gyógyszerek **légúti depozícióeloszlása szempontjából leglényegesebb paraméterek:** az adott készítmény részecskeméret-eloszlása, a be- és kiléggzés időtartama, a benttartási idő, és a beléggzett levegő mennyisége. **Ezen paraméterek mindegyike egyénfüggő.** Van, aki be tudja tartani a porbelégzős gyógyszerek gyártója által előírt beléggzési, benttartási, és kiléggzési paraméterértékeket (általában gyors beléggzés, minél hosszabb – legalább 5 másodperces – benttartás, és lassú kiléggzés). Van aki azonban képtelen kellően nagy

belégzési légáramot generálni, vagy nem tudja benntartani az előírt ideig a levegőt. Sajnos számos esetben nem megfelelően használják a betegek az inhalátorokat. **Szárazpor inhalátorok esetén még a készülékből kijövő por részecskeméret- eloszlása is és a készüléket elhagyó gyógyszer mennyisége is a beszívási sebességtől függ.** Ez azt jelenti, hogy ugyanazt az eszközt másképp megszívva lényegesen eltérő légúti hatóanyag-kiülepedéseloszlás érhető el. Manapság már ugyanazon eszközbe különböző hatóanyagokat is forgalmaznak, **ezért egyénre szabottan kell az adott beteg spirometriás adatai alapján kiválasztani az aeroszol hatóanyag-eszköz párost.**

Az aeroszol gyógyszerek terápiás hatásának javítására irányuló kutatás régóta folyik az MTA-ban (Boér és munkatársai 2005, Farkas és munkatársai 2006, Balásházy és munkatársai 2007, Brazaniuc és munkatársai 2006). Ezek egy része CFD szimulációkkal történt, másokhoz a Sztochasztikus Tüdőmodell akkori verzióját alkalmazták.

3.1. A gyógyszerek célterülete

Az aeroszol gyógyszerek célterületének meghatározása összetett feladat. A piacon kapható gyógyszerek jelentős része ugyanis több komponensű, és előfordulhat, hogy a gyulladáscsökkentőnek máshol kell maximalizálni a kiülepedését, mint a sima izmok összehúzódását gátló béta-agonista hatóanyagokét (hörgtágítókét).

A hörgtágítók (bronchodilátorok) esetén egyes hatóanyagok a muszkalin, mások a béta2 receptorra hatnak. Muszkalin receptor sok van a nagy bronchusokban és kevés a mélyebb légutakban, béta2 receptor kevés van a nagy átmérőjű bronchusokban és, ahogy mélyebbre haladunk egyre több a bronchiális légutakban. Az egyes hatóanyagok célterületének meghatározása kulcskérdés a hatékony kezelésnél ezért ez számos kutatás témája (Carstairs és munkatársai 1985, Haughney és munkatársai 2010).

A gyulladáscsökkentő komponens szempontjából fő cél az egyenletes tüdőbeli eloszlás elérése. E komponens esetében a kis légutak is célterületnek számítanak (Tulic és Hamid, 2006), sőt manapság vannak, akik az egész tüdőt célterületnek tartják.

3.2. Az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlását befolyásoló tényezők

Az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlását az inhalátor típusán túl befolyásoló leglényegesebb tényezők az adott gyógyszer részecskeméret-eloszlása, a beszívott levegő mennyisége, valamint a beszívás, a benntartás és a kilégzés időtartama.

A légúti kiülepedéseloszlás nagymértékben függ az egyéni adottságoktól. Minél nagyobb a szívási sebesség, annál nagyobb a felsőlégúti és bronchiális depozíció. A szívási térfogat, ha nagyon kicsi, akkor az acináris depozíció lesz alacsony. Ha a benntartási idő nem elég hosszú, akkor a tüdődepozíció lesz túl kicsi, különösen a kisméretű részecskés gyógyszereknél.

Mivel a forgalomban lévő gyógyszerek részecskeméret-eloszlása adott beszívási sebesség esetén adott, így az egyénre szabott gyógyszerbevitel megvalósításához minden esetben a **megfelelő gyógyszer-eszköz párost kell kiválasztani**, illetve a beviteli protokollt (belégzés – benntartás – kilégzés hossza, és a beszívás, (valamint a kilégzés intenzitása)) **kell optimalizálni**. Az inhalált aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának egyéni adottságoktól való függése több tanulmány témája (pl. Majid és munkatársai 2011, Jókay és munkatársai 2016).

A belélegzett aeroszolok kiülepedéseloszlása természetesen **erősen függ az adott egyén légútjainak geometriájától is**. Asztmás egyének esetén adott gyógyszer kiülepedési képe a légutak szűkülete miatt erősen megváltozhat (Farkas és munkatársai 2007).

A gyógyszerpiacon kapható egyes **inhalátorok belső ellenállása** nagymértékben különbözik (Palen 2003, Melani és munkatársai 2005). A belső ellenállás erősen hatással lehet az aeroszol gyógyszerekkel végzett terápia sikerességét alapvetően befolyásoló tényezőkre.

A DPI eszközökből kibocsátott gyógyszer **részecskeméret-eloszlása több tényezőtől függ**, melyek közül legfontosabbak a gyógyszer szemcseszerkezete, az adott inhalátor belső kialakítása és a megszívás erőssége. A pontos légzőrendszeri kiülepedéseloszlás modellezéséhez meg kell határozni az adott egyén adott

betegségállapotára jellemző szíváserősséget és légzési térfogatot, majd az ezen spirometriás értékekhez tartozó részecskeméret-eloszlást.

Porinhalátorok esetén a **kibocsátott gyógyszer mennyisége és MMAD-ja** (Mass Median Aerodynamic Diameter, tömeg szerinti aerodinamikai medián átmérő) is függ a megszívás sebességétől.

Az MMAD és a részecskeméret-eloszlás belégzési csúcsáramtól való függése porinhalátoronként változik. Szerencsére ma már számos gyógyszer-eszköz párosra ezen összefüggés publikált. Például Tarsin és társai (2006) a Seretide Discus®-ra és a Symbicort Turbuhaler®-re adták meg ezen összefüggéseket. De Boer és munkatársai (2015), Buttini és munkatársai (2015) és Zanker és munkatársai (2011) a Foster® Nexthaler® vizsgálták ilyen szempontból.

Az emittált dózist és a részecskék méreteloszlását vizsgálta több szerző Symbicort® Turbuhaler® esetére 30-90 L/perces csúcsáramra (Tarsin és munkatársai 2004; Assi és munkatársai 2006; Tamura és munkatársai 2012; Johal és munkatársai 2013; Corradi és munkatársai 2014; Gjaltema és munkatársai 2014; Hoppentocht és munkatársai 2014; De Boer és munkatársai 2005 Buttini és munkatársai 2016). Vizsgálataik alapján **kijelenthető, hogy mindkét vizsgált mennyiség erősen egyénfüggő**, mert függenek a megszívás erősségétől és idejétől.

Az adott egyén által végzett adott megszívás hatására kibocsátott gyógyszerdózis meghatározható irodalmi adatokból (Corradi és munkatársai 2014; De Boer és munkatársai 2015, 2006, Demoly és munkatársai 2014; Zanker és munkatársai 2011; Taki és munkatársai, 2010; Johal és munkatársai 2013; Hoppentocht és munkatársai 2014; Tamura és munkatársai 2012; Trukhacheva és munkatársai 2012, Buttini és munkatársai 2015).

A csoport, amelynek munkatársa vagyok a világon elsőként dolgozott ki egy egyénre szabott aeroszol gyógyszer választási módszert és optimalizált beviteli módot. Ha e módszerre, majd megszületik egy optimalizáló eszköz (mérési adatokon alapuló optimalizáló szoftver), akkor egyszerűen és gyorsan meghatározható lesz, hogy egy adott betegnek melyik forgalomban lévő gyógyszer-eszköz páros adja a legmegfelelőbb légzőrendszeri depozícióeloszlást, valamint, hogy a kiválasztott gyógyszer-eszköz párost milyen légzési protokoll szerint érdemes alkalmaznia a betegnek azon légzési módok

közül, amelyekre ő képes. Mindez megvalósítható egyetlen standard légzésfunkciós mérés és az optimalizáló eszköz segítségével.

E módszer elvi alapja, hogy ha ismerjük egy adott beteg standard spirometriás mérési eredményeit (konkrétan a belégzési térfogatot, a belégzési időt, a benntartási időt és a kilégzési időt), akkor abból megfelelő összefüggések ismeretében adódik, hogy egy adott eszközön át lélegezve az milyen belégzési térfogatot, belégzési időt, benntartási időt és kilégzési időt jelentene. Ezen összefüggéseket csak egyszer kell meghatározni, de kellő számú betegen és valamennyi gyógyszer-eszköz pároson végzett kísérletek elvégzésével és görbeillesztéssel. E módszer kidolgozása során az én feladatom a mérések egy részében való részvétel, valamint a Sztochasztikus Tüdőmodell fejlesztése, és alkalmazása volt.

Nemcsak a spirometriás adatok, hanem a gyógyszer részecskeméret-eloszlása, MMAD-ja és az emittált dózisa is függ a megszívás erejétől és idejétől. Így e paraméterekre is meg kell határozni, hogy azok hogyan függenek a belégzési levegőáramtól valamennyi kapható gyógyszer-eszköz páros esetén.

Az adott beteg standard spirometriás adataira az összefüggések alapján valamennyi gyógyszer-eszköz párosra adódnak a légzési, a részecskeméret és az emittált dózis adatok. Ezeket valamennyi gyógyszer-eszköz párosra lefuttatva a sztochasztikus tüdőmodell kiszámolja valamennyi gyógyszer-eszköz párosra a légzőrendszeri depozícióeloszlást. Az optimalizáló szoftver kiválasztja ezekből a legnagyobb célterületi depozíciót adó gyógyszer-eszköz párost és számítja a mellékhatást jelentő depozíció értékeket is.

Ezen, az egyénre szabott gyógyszerválasztást lehetővé tevő eljárás lényeges elemei részletes bemutatásra kerültek Jókay Ágnes a Semmelweis Egyetemen idén beadott „Aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlásának és egészségre gyakorolt hatásának numerikus modellezése” című doktori értekezésében. E témában én az eljáráshoz szükséges tüdőmodellt fejlesztettem és alkalmaztam.

4. Az elvégzett modellfejlesztések

E dolgozat szerzője a vizsgálatokhoz és a módszer kidolgozásához szükséges tudómodellt fejlesztette aeroszol gyógyszerek légúti depozícióeloszlásának modellezésére. E fejlesztések főbb lépései a következők voltak:

1. Az időben változó részecskeméret szimulálásának lehetővé tétele.
2. Az első négy acináris légúti generáció, azaz a bronchiolus respiratorius szakasz külön régióként való kezelése.
3. Belégzési hullámformával való szimuláció lehetővé tétele.
4. A be- és kilégzéskori, a légzési szünet közben kiülepedett, illetve a több légzésen át a légzőrendszerben maradó részecskefrakció mennyiségének szétválasztása.
5. Új asztma, emfizéma és COPD modellek kidolgozása beteg tüdő szimulálásához.

4.1. Az időben változó részecskeméret

A Sztochasztikus Tüdőmodell régebbi változatai nem voltak képesek az időben változó részecskeméret kezelésére, amely lényeges tényező például **higroszkópos porok, illetve párolgó cseppek** depozícióeloszlásának számításakor.

E feladat megoldásához létrehoztam egy új futtatási módot, amely a beállított input paramétereknek megfelelően a lehető legjobb (légúti generációsintű) felbontással változtatni tudja a légutakban lefelé haladó részecske átmérőjét. A megváltozott méretű részecskére természetesen ezután **eltérő mértékben hat a három modellezett depozíciós mechanizmus, azaz lényegesen megváltozhat a kiülepedési hatások is.**

A részecskék időbeli méretváltozását kétféle függvénnyel modellezi az új Higroszkop szubrutin. Az input fájlban megadható, hogy **lineáris**, vagy **másodfokú polinommal** kívánjuk-e modellezni a részecskeméret időbeli változását.

A lineáris közelítést azért választottuk, mert ez a legegyszerűbb leírási módja egy részecske méretváltozásának. A szigmoid közelítést azért választottuk másik lehetőségként, mert így a részecskeméretet időben leíró görbe belesimul a méretváltozást megelőző, valamint az azt befejező görbébe, azaz nincs töréspont a görbén és így egy – a lineárisnál realiztikusabb – méretváltozást kapunk.

A: A részecskeméret lineáris időfüggése

Itt az időfüggő részecskeméretet meghatározó függvény a következő módon adható meg:

$d_{ae,s}$ = 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 adott közegben (37 °C, 99,5% RH) változni kezd

t_2 = az az időpillanat, amikor a részecske mérete az adott közegben eléri az egyensúlyi állapotot.

Bevezetve az úgynevezett *növekedési arányt* (Gr):

$$\frac{d_{ae,e} - d_{ae,s}}{t_2 - t_1} = Gr, \quad (17)$$

$$d_{ae,t} = d_{ae,s}, \quad \text{ha } t \leq t_1 \quad (18)$$

$$d_{ae,t} = Gr \cdot (t - t_1) + d_{ae,s}, \quad \text{ha } t_1 < t < t_2 \quad (19)$$

$$d_{ae,t} = d_{ae,e}, \quad \text{ha } t \geq t_2, \quad (20)$$

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

B: A részecskeméret szigmoid időfüggése

Ekkor az időfüggő részecskeméretet meghatározó függvény a következő módon adható meg:

$$d_{ae,t} = d_{ae,s}, \quad \text{ha } t \leq t_1 \quad (21)$$

$$d_{ae,t} = d_{ae,e}, \quad \text{ha } t \geq t_2 \quad (22)$$

$$f(t) = d_{ae,t} = (d_{ae,e} - d_{ae,s}) \left(\frac{t-t_1}{t_2-t_1} \right)^2 \left(3 - 2 \frac{t-t_1}{t_2-t_1} \right) + d_{ae,s}, \text{ ha } t_1 < t < t_2, \quad (23)$$

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

E függvényre teljesülnek az alábbi feltételek:

$$f(t_1) = d_{ae,s} \quad (24)$$

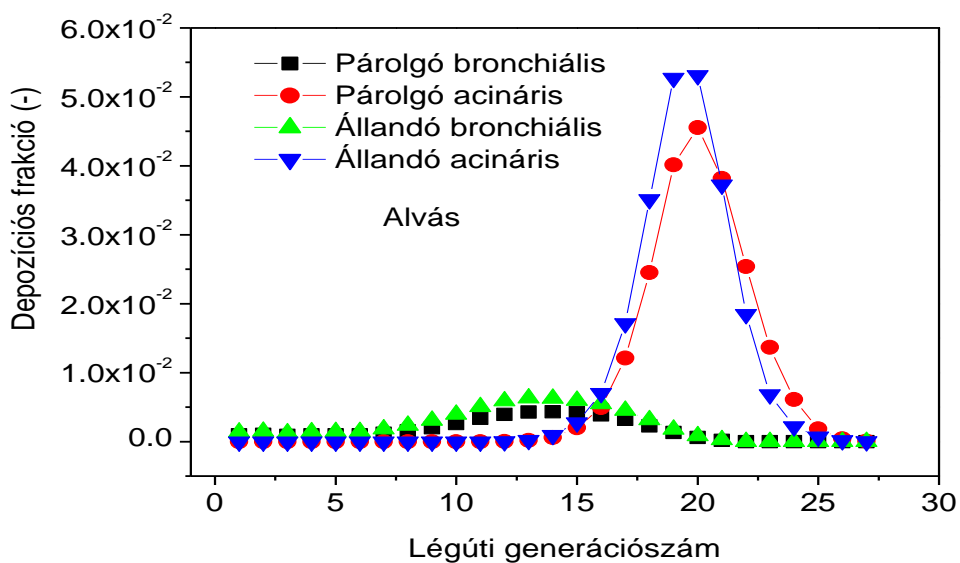
$$f(t_2) = d_{ae,e} \quad (25)$$

$$f'(t_1) = f'(t_2) = 0. \quad (26)$$

4.1.1. Az időben változó részecskeméret hatása a kiülepedéseloszlásra

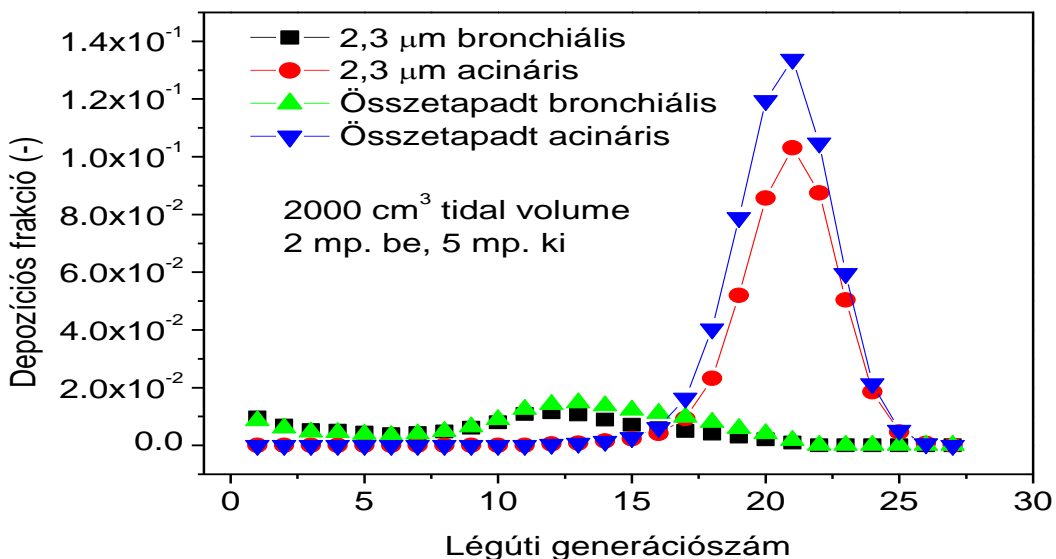
Az időben változó részecskeméret hatását: **(i) egy párolgó folyadékcsepp, és (ii) két a belégzési idő egy adott pillanatában összetapadó részecske** légúti kiülepedéseloszlásának leírásával figyelhetjük meg a 13-14. ábrákon. A 13. ábrán a csepp kezdeti átmérője 1,4 mikrométer, mely felére csökken 2,5 másodperc alatt. A modellezett légzési mód 625 cm^3 belégzési térfogat és 2,5 másodperc belégzési és kilégzési idők voltak. Benntartás nem volt. Nem higroszkópos esetben állandó 1,4 mikrométeres átmérővel számoltam.

A 13. ábrán látható, hogy a folyadékcsepp kiülepedési valószínűségét mind a bronchiális, mind az acináris régióban befolyásolja a párolgás. Mivel a belélegzett részecskék kiülepedési hatásfoka 1,4 mikrométertől a végső 0,7 mikrométerig csökken, nem meglepő, hogy az időben csökkenő méretű csepp kiülepedési valószínűsége is eltér az állandó 1,4 mikrométeres átmérőjű részecskéjéhez képest. A csökkenő átmérő esetén mind a bronchiális mind az acináris kiülepedés csökken, hiszen az impakció és a szedimentáció is kisebb mértékű lesz, a Brown diffúzió pedig elhanyagolható mindkét esetben. Így a jellemzően párolgó anyagok légúti kiülepedéseloszlásának vizsgálatokor a megfelelően pontos eredmény eléréséhez szükséges lehet a légzőrendszerben lefelé haladó változó átmérőjű cseppek megváltozott kiülepedési valószínűségének figyelembevételére.



13. ábra Az időben változó részecskeméret hatása a légzőrendszeri kiülepedéseloszlásra, párolgás esetén

A 14. ábrán egy 2,3 μm átmérőjű por inhalátorból származó részecske tüdődepozíciója látható az aeroszol gyógyszerekre jellemző beviteli móddal. Abban az esetben, ha a légutakban haladó két 2,3 μm átmérőjű részecske összetapad a belégzés kezdetétől számított 0,5 másodpercnél, akkor jelentősen megnő az acináris kiülepedés valószínűsége.



14. ábra Az időben változó részecskeméret hatása a légzőrendszeri kiülepedéseloszlásra, összetapadás esetén

A számításaim bemutatják, hogy az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának megfelelően pontos meghatározásához spray inhalátorok esetén szükség van a kibocsátott folyadékcseppek párolgásának, illetve a porinhalátorokból kibocsátott részecskék higroszkópos méretnövekedésének, és az egyes gyógyszerészecskék aggregációjának modellezésére. Ehhez egyedülálló eszköz a Sztochasztikus Tüdőmodell aeroszol gyógyszerekre kifejlesztett, itt bemutatott változata.

4.2. A belégzési hullámformák szimulációja

Aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedés-eloszlásnak minél pontosabb modellezéséhez felmerült az igény, hogy ne csak állandó belégzési és kilégzési sebességekkel legyen képes a modell számolni, hanem különböző belégzési hullámformákat is követni tudjon. Ugyanis a különböző súlyosságú betegek belégzési sebessége a belégzés közben időben meglehetősen másként alakul. A belégzési hullámforma figyelembevételét úgy valósítottam meg, hogy egy inputfile-ban megadható számú időközre osztottam fel a belégzést és ebben a levegő sebessége megadható minden egyes időlépésre. Az input adatoktól függően a hullámformára érzékeny lehet a depozícióeloszlás. Így e fejlesztés is hasznosnak bizonyult. Azonban a dolgozat terjedelmének féken tartása érdekében a részletekre itt nem térek ki.

4.3. Légzőrendszeri betegségek modellezése (asztma, emfizéma, COPD)

A Sztochasztikus Tüdőmodellt továbbfejlesztettem az asztmás, az emfizémás és a COPD-s betegek légzőrendszeri depozícióeloszlásának modellezésére. Ezekben a bronchiális légutak szűkületét (asztma), az acináris csövek szűkületét és az alveolusok tágulatát (emfizéma, COPD), valamint ezek együttesét is modelleztem.

Az inhalált részecskék légzőrendszeri kiülepedéseloszlása lényegesen eltérhet egészséges és beteg tüdőben. A kiülepedési valószínűség függ ugyanis a légúti

geometriától és a belégzési módtól is. Asztmás esetben összeszűkülnek a bronchiális légutak, emfizémás esetben az acináris légutak, mindegyik kedvez a diffúciónak és a gravitációs ülepedésnek. Még tovább a levegő áramlási sebessége is az összeszűkült légutakban. Ez kedvez az impakciónak. Az alveolusok tágulása szintén kihat a depozícióra.

Különbözik továbbá az egészséges és a beteg személyek légzési mintázata is. A súlyosan beteg emberek légzése aszimmetrikussá és gyorsá válik, azaz rövidebb a belégzés, mint a kilégzés és a légzési frekvencia nő.

Létrehoztam és beépítettem a Sztochasztikus Tüdőmodellbe egy új beteg (asztmás, emfizémás és COPD-s) tüdőt szimuláló részecske kiülepedési modellt. E kódrészlet alkalmas a légúti geometria és az áramlási sebességek betegség-specifikus szimulációjára. E modelleket sikeresen alkalmaztam (Füri és munkatársai 2017).

4.4. A modellezett légutak felületének számítása

A biológiai hatást többnyire legjobban jellemző mennyiség – az egységnyi felületre kiülepedett részecskefrakció – számításához, az adott légúti generációban kiülepedett részecskefrakció ismeretén kívül, szükség van még a modellezett légúti generáció felületére is. Ennek meghatározása a Sztochasztikus Tüdőmodellben nem egyszerű feladat, hiszen egy kiülepedéseloszlás meghatározásához jellemzően 10000 - 100000 részecskepályát használ a modell, a részecskepályáknál minden esetben eltérőek a légúti generációk átmérő- és hosszadatai. A felületszámítás során a geometriai adatok nagymértékű szórása miatt – illetve mivel az eredményként kapott kiülepedéseloszlás is a szimulált összes részecskepályán kapott kiülepedéseloszlások átlaga – célszerű a felületszámításnál is egy légúti generációnkénti egy bifurkációra jellemző átlagos felületet meghatározni.

Egy légúti generáció felületének számítása az ebbe a generációba eső egy légút átlagos felülete illetve az adott légúti generációban található légúti csövek számának ismeretében megvalósítható. A 18. légúti generációig a légutak száma a 2^{k-1} képlettel számítható, ez után azonban figyelembe kell venni azt, hogy adott légúti generáció már nem minden szimulációban lett létrehozva.

A 11. légúti generációig minden légút bronchiális. A 12-21. légúti generáció között vannak egyaránt bronchiális és acináris légutak is. Ezek arányát egy külön e célra létrehozott számláló figyeli.

A modellezett légutak felülete kis mértékben, de függ a fizikai aktivitástól, illetve a modellezett egyén nemétől. Fokozott fizikai aktivitásra jellemzően kitágul a tüdő.

A bronchiális légutak felülete igen kicsi az acináris légutak felületéhez képest. Még a bronchiális régió felülete egészséges, felnőtt egyénekre 1 m^2 alatti, addig az acináris régió felülete nemtől és végzett fizikai munkától függően $130\text{-}150 \text{ m}^2$ között lehet. Gyermek, illetve légúti megbetegedésben szenvedő egyének tüdejének felülete ennél jóval kisebb is lehet.

A k-adik légúti generációkban a depozíciósűrűséget az ott kapott depozíciós frakció és a k-adik generáció felületének hányadosaként értelmeztük, azaz:

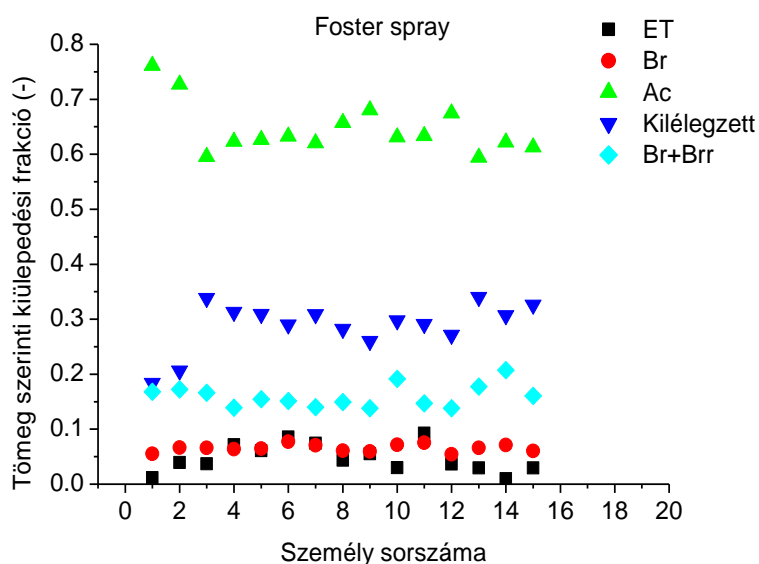
$$\text{Depozíciósűrűség (k)} = \text{Depozíciós frakció (k)} / \text{Felület (k)}$$

A depozíciósűrűségek légúti generációnkénti eloszlása gyakorlatilag minden esetben jelentős mértékben eltér a depozíciós frakciók eloszlásától. A várható biológiai hatás jellemzéséhez ezért hasznos a depozíciósűrűségek számítása is.

5. A Sztochasztikus Tüdőmodell alkalmazásai I.

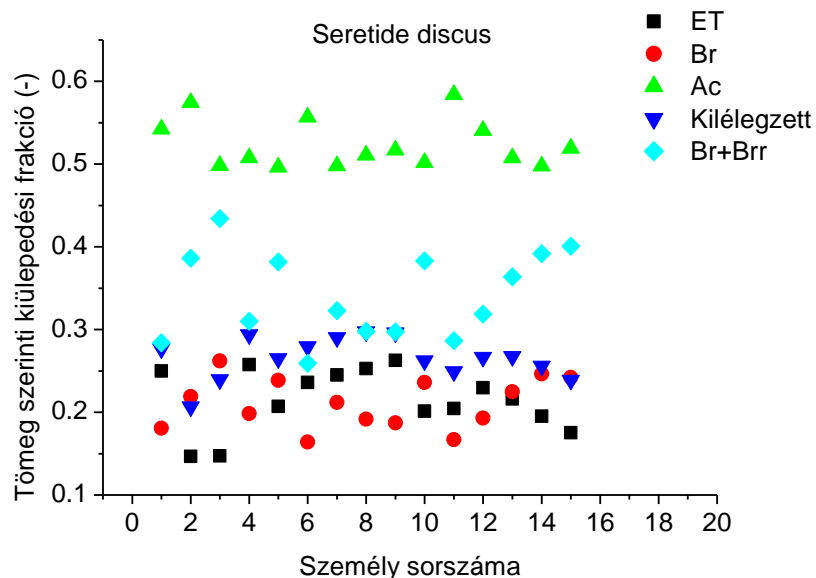
5.1. Aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának függése az inhalációs eszköztől és az egyéni adottságoktól

Az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlását vizsgáló kísérletsorozat részeként önkéntesek bevonásával a Foster® spray inhalátornak, és két porinhalátornak, a Seretide® Discusnak®, valamint a Symbicort® Turbuhalernek® elemeztük a légúti kiülepedéseloszlását. Célunk e három inhalátor által kibocsátott gyógyszerészecskék légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának összehasonlítása volt. Amennyiben megvizsgáljuk egy adott beteg e három inhalátoron át teljesített gyógyszer bevételének hatására kialakuló légzőrendszeri depozícióeloszlásokat, és ismerjük a gyógyszerek célterületét, eldönthető, hogy melyik gyógyszer a legalkalmasabb e három közül, e beteg kezelésére. Ezzel javítható a terápiás hatás, és csökkenthetők a mellékhatások.



15. ábra A Foster spray inhalátor alkalmazása esetén szimulált regionális kiülepedéseloszlások (ET: felső légúti, Br: bronchiális, Ac: acináris, Kilélegzett: kilélegzett tömegfrakció, Br+Brr: bronchiális és bronchiolus respiratorius régiók együttese)

Az 15. ábrán a Foster® spray-n keresztül végzett spirometriás mérésekkel kapott belégzési adatokkal a Sztochasztikus Tüdőmodellel szimulált regionális légzőrendszeri depozícióeloszlások láthatók 15 önkéntes egészséges személyen végzett kísérlet eredményeként, a gyógyszer inaktív, azaz placebo volt. A Foster spray részecskék jellemző aerodinamikai átmérője 1,3 mikrométer, a felső légúti depozíció minden esetben 10% alatti volt. Ez igen kedvező. A belélegzett gyógyszer mennyiség nagy része az acináris régióban ülepszik ki. Jelentős mennyiségű (30-37%)-os a kilélegzett hányad. E gyógyszer esetén a depozíciós adatoknak viszonylag kismértékű szórása figyelhető meg az egyes egyének között. Észrevehető különbség van azonban például az 1-es és a 3-as személy esetén számított kiülepedéseloszlások között. Rendkívül magas (78%) az acináris kiülepedés az 1-es személynél, ami a lassú, hosszú belégzésnek köszönhető. A mérsékelt áramlási sebesség és a hosszú légzési periódusidő kedvez mind a diffúziós, mind a gravitációs kiülepedési mechanizmusnak. A 3-as személy esetében a gyors rövid belégzés erősen csökkenti az acináris kiülepedést és növeli a kilélegzett mennyiséget. Az adatok kis szórásának fő oka az, hogy a Foster spray inhalátor ellenállása igen csekély. Még a gyengébb tüdejű emberek is képesek megfelelő mennyiségű levegő beszívására.

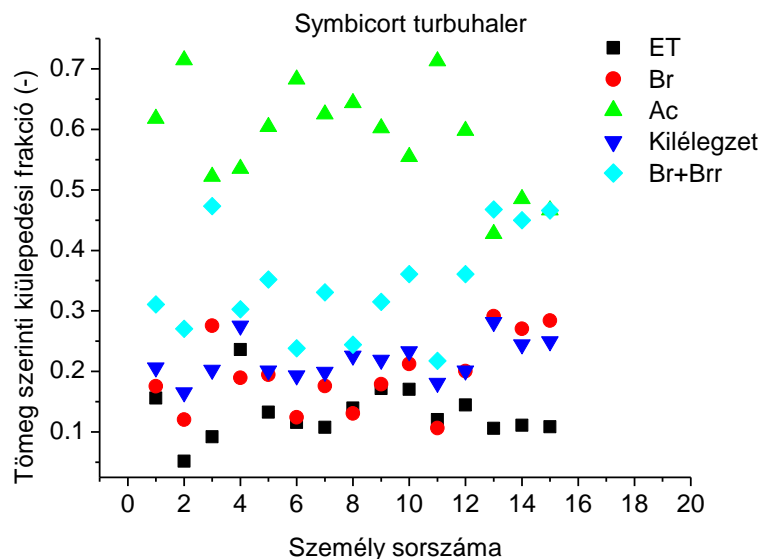


16. ábra A Seretide discus porinhalátor alkalmazása esetén szimulált légzőrendszeri kiülepedéseloszlások. (Rövidítések jelentése, mint az előző ábrán.)

Az 16. ábrán placebo Seretide® Discuson®-on végzett belégzés során mért spirometriás értékekkel a Sztochasztikus Tüdőmodellel szimulált regionális

légzőrendszeri depozícióeloszlások láthatók, 15 személyre vonatkozóan. Ezen inhalátor alkalmazásánál az extratorakális kiülepedés legtöbbször igen magas a Foster® inhalátorhoz viszonyítva. A bronchiális kiülepedési adatok erősen szórnak a Foster® sprayhez képest. **Ennél az inhalátornál nagymértékben függ a bronchiális régióban kiülepedett gyógyszer mennyiség az inhalátort alkalmazó egyén légzési adataitól.** Seretide® Discus® alkalmazásánál a Foster® sprayhez képest általában kisebb az acináris depozíció és a kilélegzett gyógyszer mennyiség is kevesebb.

A 17. ábrán placebo Symbicort® Turbuhaler® alkalmazása során 15 önkéntesnél kapott spirometriás adatokkal szimulált regionális légzőrendszeri kiülepedéseloszlásokat láthatunk. Az adatok ez esetben is erősen szórnak.



17. ábra A Symbicort® Turbuhaler® porinhalátor használata esetén modellezett kiülepedéseloszlások (Rövidítések jelentése, mint a 20. ábrán.)

Mind a Seretide® Discus® (16. ábra), mind a Symbicort® Turbuhaler® (17. ábra) esetén láthatók kedvezőnek tekinthető kiülepedéseloszlások, ahol viszonylag csekély az extrathorakális kiülepedés, viszont jelentős a bronchiális depozíció. Ilyenek Seretide® Discus®-nál a 2-es, 3-as, a 10-es 14-es és 15-ös, Symbicort® Turbuhaler®-nél pedig a 2-es, 3-as, 5-ös, 13-as, 14-es, 15-ös esetek. Más önkénteseknél azonban nagymértékű felsőlégúti kiülepedést és csekély bronchiális depozíciót láthatunk.

Ideális esetben a pulmonológiai klinikákon **minden beteggel spirometriás vizsgálatokat lenne jó végezni a forgalomban lévő főbb porinhalátorok placebo**

verzióinak felhasználásával, például azért, hogy azt képes-e az adott beteg megfelelő erővel megszívni.

A fent bemutatott módszer segítségével az egyénre szabott optimalizált aeroszol gyógyszer terápia megvalósítható. Ehhez azonban porinhalátorok esetén, kellő számú beteg mérési adatainak felhasználásával, egyszer meg kell határozni a standard spirometriás adatok és az eszközön át adódó spirometriás adatok közti kapcsolatot leíró függvényeket, a vonatkozó részecskeméret-eloszlásokat vagy legalább az MMAD értékeket, és az emittált dózis értékeket a legkülönbözőbb belégzési térfogataramokra. Ezt követően megmérve egy adott beteg standard spirometriás adatait, a Sztochasztikus tüdőmodellt azon gyógyszer-eszköz párosokra lefuttatva, amelyekre az előbb említett összefüggéseket már meghatároztuk adódik, hogy ezek közül melyik gyógyszer-eszköz páros ad a legmegfelelőbb légzőrendszeri depozíciós értékeket a vizsgált beteg esetén.

A felmerülő főbb problémákat e dolgozat szerzője a következőkben látja:

- számos beteg nem megfelelően használja az inhalátorokat,
- nem mindig nézik meg, hogy a felírt inhalátort a beteg képes-e megfelelő erővel megszívni,
- ahhoz, hogy a fenti optimalizáló eszköz létrejöhessen, és megvalósulhasson az egyénre szabott aeroszol gyógyszer terápia, egyszer meg kellene határozni a fent leírt összefüggéseket és el kellene készíteni a Sztochasztikus tüdőmodellt alkalmazó optimalizáló szoftvert. Az utóbbi már viszonylag egyszerű feladat. Az elvégzendő feladatok egy része megoldható egy olyan intelligens inhalációs eszközzel, amelynek ellenállása állítható (ilyen már létezik), és így a spirometriás adatokat illetően modellezhető vele számos a piacon elérhető inhalátor.

A hibás inhalátorhasználatból adódó gondok csökkenthetők tréningeszközök használatával, amelyek jelzik, ha nem megfelelő a belégzés.

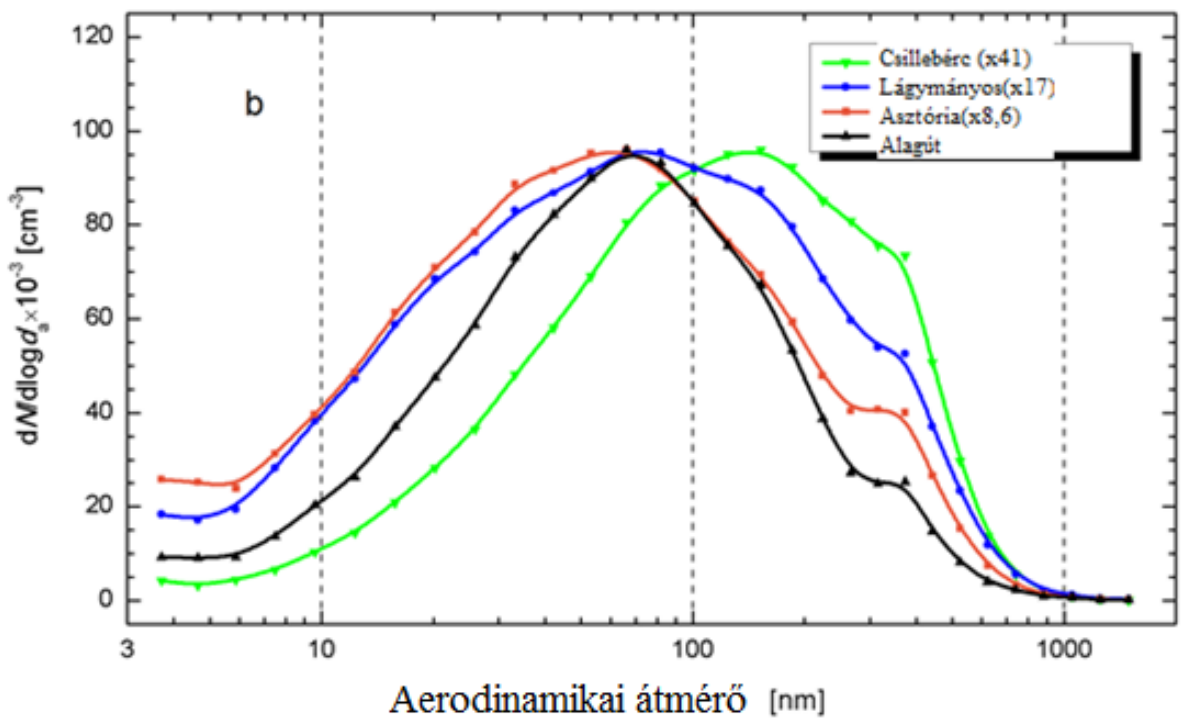
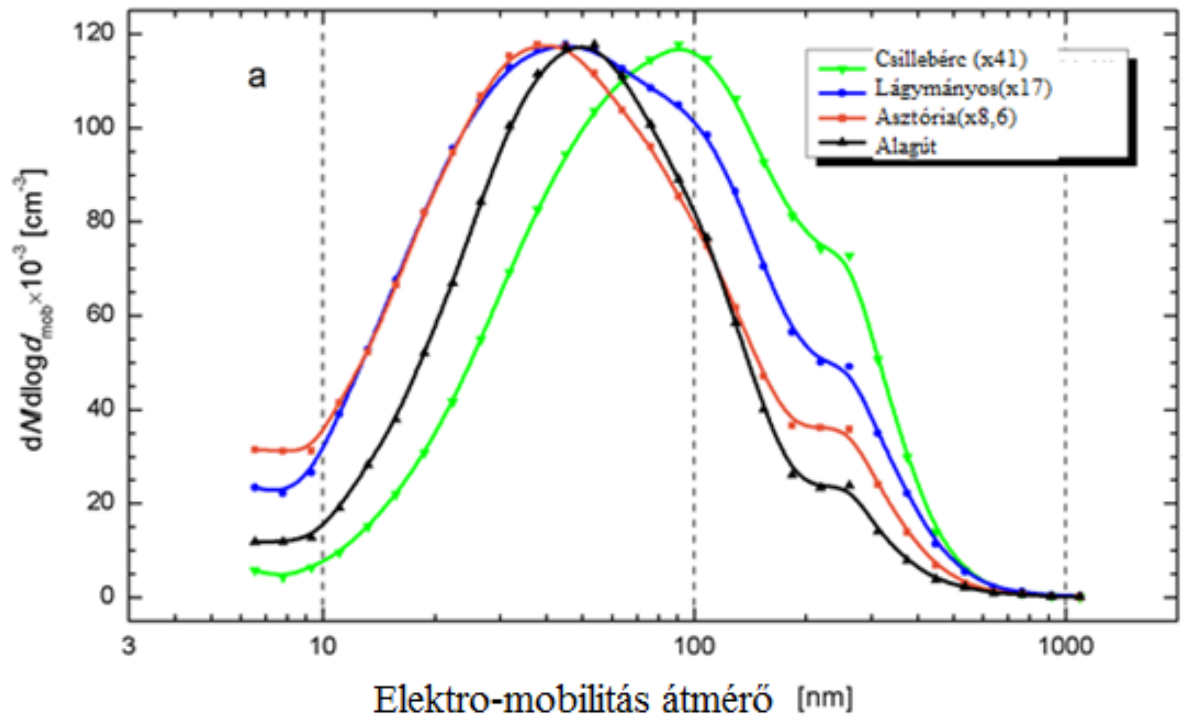
5.2. Ultrafinom városi aeroszolak légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának meghatározása

Az ultrafinom (10 nm – 100 nm aerodinamikai átmérőjű) **részecskék** légzőrendszeri kiülepedéseloszlása jelentősen eltér a nagyobb, több száz nanométer átmérőjű szubmikron részecskékétől. Még utóbbiak jellemzően nem ülepednek ki a nagy

bronchusokban, hanem fő célpontjuk az acináris régió, **az ultrafinom részecskék számottevő hányada ülepedik ki a bronchiális és bronchioláris légutakban.**

Mivel e légutak felülete az acináris légutakhoz viszonyítva rendkívül kicsi, ezért ultrafinom részecskék belégzésekor igen nagy mennyiségű részecske ülepedhet ki egységnyi felületen, azaz **kiemelkedően nagy depozíciósűrűségek alakulhatnak ki a centrális bronchiális régióban. A nanométeres (1 nm – 10 nm aerodinamikai átmérőjű) részecskék biológiai hatása még erősebben eltér a durva részecskékétől,** hiszen e részecskékre a nagyobbakhoz képest **kisebb mértékben hat mind a nyáktisztulás mind a fagocitózis, az ilyen részecskék könnyedén átjutnak a nyákon és a légúti epitéliumon, majd belekerülve a vér- és nyirokáramba messzire eljuthatnak a tüdőtől (Geiser és társai 2005).** Sajnos a városi levegőben számos ilyen részecske található. Jelentős részük másodlagos részecske. A **belső égésű motorok – főleg a diesel üzemanyaggal hajtottak – jelentős mennyiségű kisméretű, néhány nanométeres átmérőjű részecskét bocsátanak ki, melyek kémiai összetétele a motor és az üzemanyag fajtájától, a jármű korától és az üzemeltetéstől függően (fordulatszám stb..) változhat. Jelenleg a diesel olaj és a benzin nélkülözhetetlen mind a teherszállítás mind a közlekedés terén, ezért fontos feladat e járművek kibocsátásának monitorozása, illetve adott helyeken történő részecske méreteloszlások és koncentrációk mérése.** Salma Imre és munkatársai (Salma és társai 2015) Budapest több pontján – Csillagda mérőhelyen (Csillebérc, KFKI), Lágymányosnál, az Astoriánál, valamint a Várhegy alagútjában – mértek aeroszol részecske szám szerinti méreteloszlást és koncentrációt (18. ábra), melyekből kiindulva modelleztem e négy helyszínen a kialakuló légúti depozícióeloszlásokat egészséges felnőtt nő esetére. Szimulációim során a modellezett négyféle légzési mód: alvó, ülő, könnyű és nehéz fizikai munka voltak.

E disszertációban csupán két légzési módra, az alvó és a könnyű fizikai munkának megfelelő légzési módokra fókuszálok. **Szimulációim fő célja az eltérő helyszínből adódó különböző részecske méreteloszlásoknak és a különböző légzési módoknak a légzőrendszeri depozícióeloszlásra és depozíciósűrűség-eloszlásra gyakorolt hatásának tanulmányozása volt.**

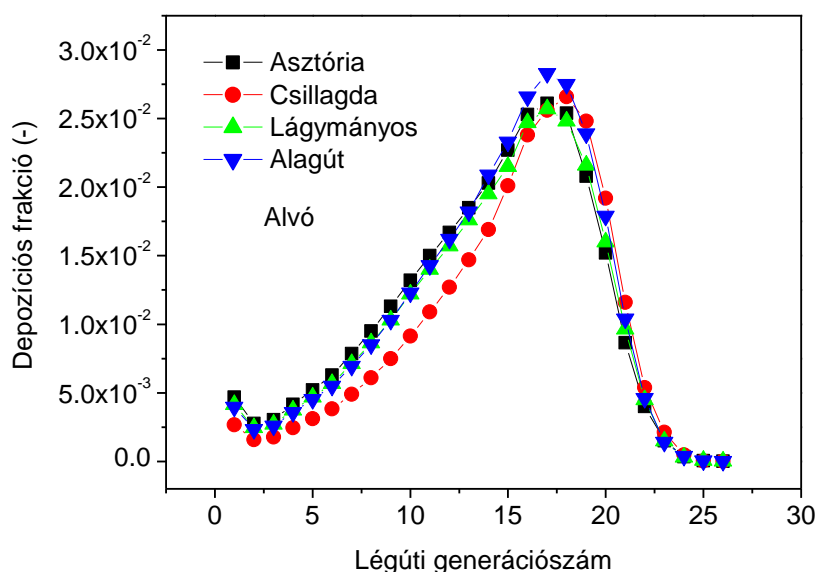


18. ábra: Az ultrafinom városi aeroszolok szám szerinti méreteloszlása a négy mérőhelyre

5.2.1. A kiülepedő részecskefrakció nagysága

Ultrafinom városi aeroszolok vizsgálata során kimutattam, hogy a felsőlégúti depozíciós frakció a fizikai aktivitás növekedésével csökkent 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 még a depozícióeloszlások maximuma minden esetben az acináris régióba esik, addig a maximális depozíciósűrűség adatok a 3-4. légúti generációban található.

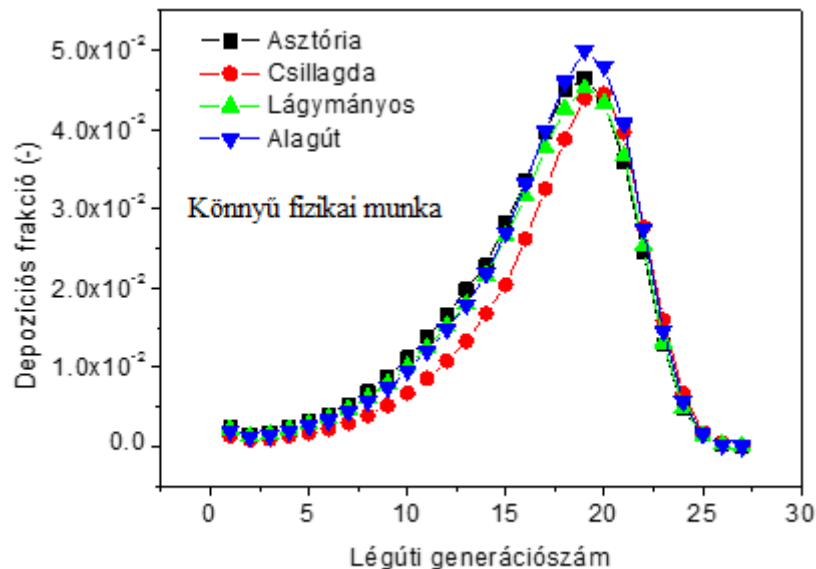
Az Astoriánál, a Csillagdánál, a Lágymányoson, és a budai Váralagútban (továbbiakban Alagútban) mért részecskeméret-eloszlás segítségével szimulált kiülepedett részecskefrakciók nagysága látható alvó, illetve könnyű fizikai munkának megfelelő légzési módnál a 19. és a 20. ábrákon.



19. ábra A mért ultrafinom részecskék tüdőbeli kiülepedése a négy mérőhelyen alvó egészséges felnőtt nő légzőrendszerében

A kiülepedési frakciók nagysága – mint ahogy ez az 19. és 20. ábrákon látható – **nem tér el nagymértékben az egyes mérőhelyek között.** A tüdőbeli kiülepedéseloszlások **maximuma minden esetben a 18-20. légúti generáció közé esik.** Mivel a Sztochasztikus Tüdőmodellben a 12-21. légúti generáció lehet bronchiális és acináris is ahhoz, hogy eldönthessük, e légúti generációban a bronchiális vagy az acináris depozíció dominál szükséges a tüdő depozíció két régióra bontott (bronchiális és acináris

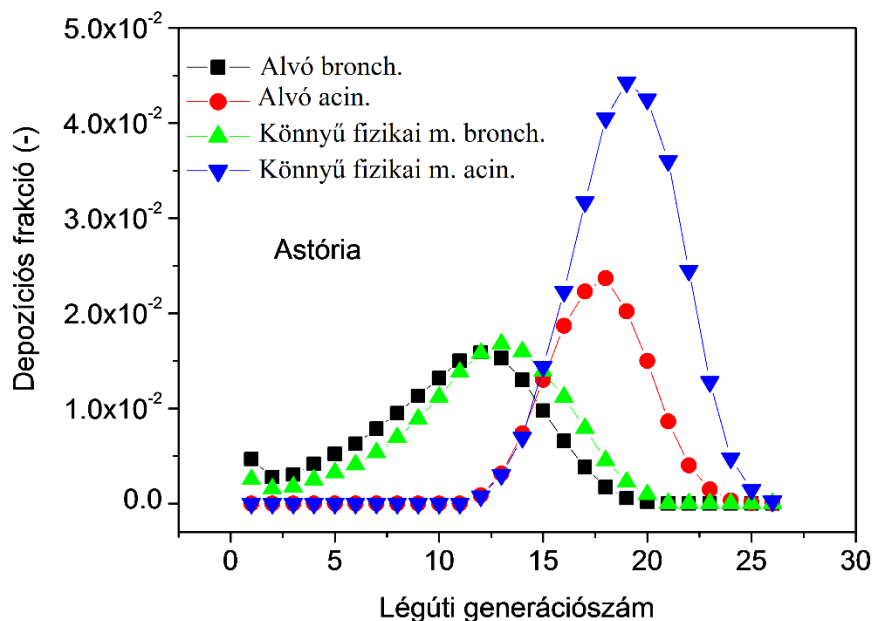
ábrázolása is (21-22. ábra). E ábrát tanulmányozva kijelenthető, hogy a légutak 18. generációjában az acináris részében számottevően több részecske ülepszik ki mint a bronchiálisban. A legnagyobb depozíciós különbség a négy mérőhely között a bronchiális régió kis átmérőjű részén és az első néhány acináris (bronchiolus respiratorius régió) légúti generációkban van. Legkisebb valószínűséggel a 18.-21. légúti generációban a Csillagdai részecskék ülepednek itt ki, legnagyobb kiülepedési valószínűségek az Astoria és az Alagút esetén adódnak.



20. ábra Az ultrafinom részecskék tüdőbeli kiülepedése a négy mérőhelyen könnyű fizikai munkát végző egészséges felnőtt nő légzőrendszerében

A görbék alakja a könnyű fizikai munkának és az alvó légzési módnak megfelelő esetekben hasonlóak. Itt, a könnyű fizikai munkának megfelelő légzési módnál is minden esetben az acináris régióban található a kiülepedéseloszlások maximuma (20. ábra). **Fő különbség, hogy könnyű fizikai munka esetén a mélyebb tüdőrégióba tolódik e csúcs (a 18.-ról a 20. légúti generációba). Ez a nagyobb levegőáramlási sebességekkel magyarázható.**

A tüdőben kiülepedett depozíciós frakciónak érdemes elemezni a bronchiális és az acináris összetevőjét. A depozíciós frakciók bronchiális és acináris részét ábrázolja a 21. ábra az Astoriánál mért aeroszolra és a 22. ábra a Csillagdánál mért aeroszol esetére.



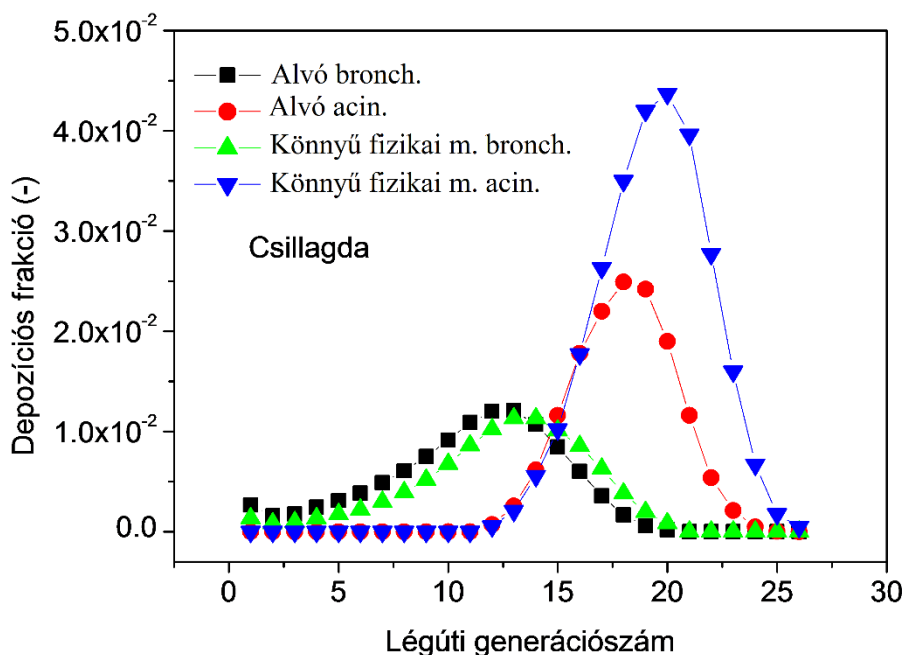
21. ábra A bronchiális és az acináris légúti generációkban kiülepedett részecske frakciók alvó és könnyű fizikai munkának megfelelő légzési módokra, az Astoria mérőhelyen

Az ultrafinom városi aeroszokok légzőrendszeri depozícióeloszlására egy kisebb bronchiális és egy nagyobb acináris csúcs jellemző. **Mind a bronchiális, mind az acináris maximum helye függ a fizikai aktivitástól (21-22. ábra). A fokozott légzési frekvencia és a nagyobb belégzési térfogat mélyebbre tolja mind a bronchiális, mind az acináris csúcsot.** A bronchiális csúcs nagysága csak kis mértékben függ a fizikai aktivitástól, az acináris csúcs mérete azonban számottevően nagyobb könnyű fizikai munka esetén. A fizikai munkával nő az impakciós, de csökken a diffúziós és a gravitációs depozíció. A két vizsgált légzési mód esetében a bronchiális szakaszban e változások nagyjából egyforma hatásúak, ezért a fizikai aktivitás nem nagyon változtatja meg a bronchiális depozícióeloszlást, mindössze kb. egy generációval mélyebbre csúszik a depozíciós csúcs. Az acináris részben mélyebbre csúszik egy generációval a depozíciós csúcs, azonban itt a depozíció mértéke a duplájára nő. Ennek oka, hogy itt nagyobb a légzési térfogat, több levegő megy be az alveolusokba és így kisebb a kilélegzett mennyiség mint az alvó légzési mód esetében.

A 21. és a 22. ábrát megvizsgálva, szembetűnő azok hasonlósága. Ennek oka, hogy e két mérési helyen az ultrafinom részecskeméret-eloszlás nem különbözött jelentősen. Itt nagyobb a légzési mód, mint a helyszínváltoztatás hatása.

Mindemellett több apró különbség figyelhető meg a 21-es és 22-es ábra között.

A 21-es ábrán (Astoria) például a könnyű fizikai munkához tartozó bronchiális csúcs egy kicsit az alvó légzési módhoz tartozó bronchiális csúcs felett található és a 13. bronchiális légúti generációban. A 22-es ábrán (Csillagda) az alvó légzési mód bronchiális csúcsa a nagyobb és egy generációval feljebb metszi egymást a két görbe, mint az előző ábrán (a 14. légúti generációban).

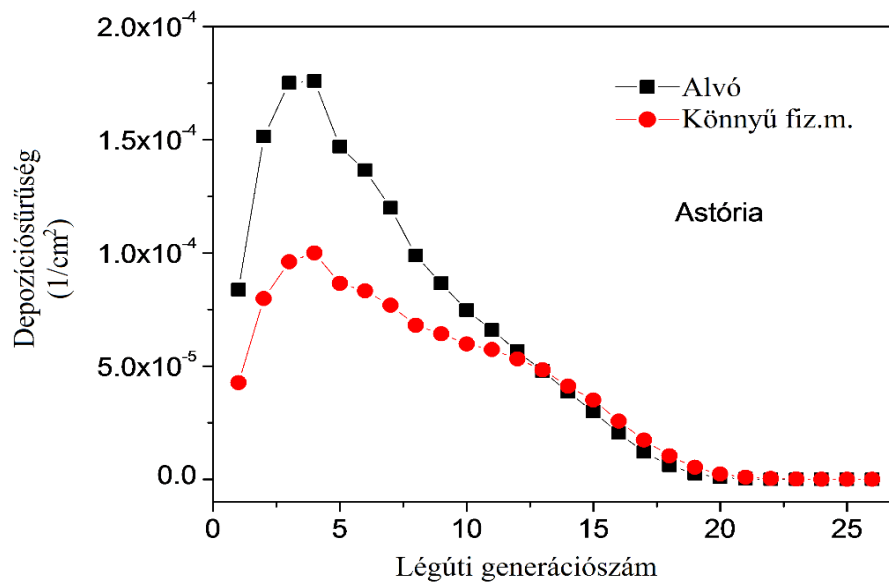


22. ábra A bronchiális és az acináris légúti generációkban kiülepedett részecske frakciók alvó és könnyű fizikai munkának megfelelő légzési módokra a Csillagda mérőhelyen

5.2.2. A kialakuló depozíciósűrűségek

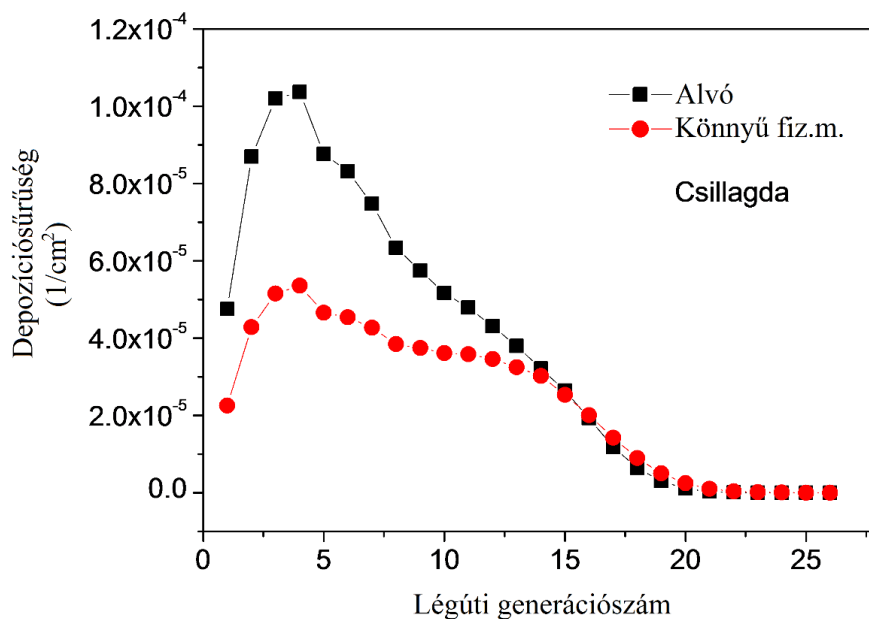
A biológiai hatás szempontjából fontos paraméter a depozíciósűrűség (az egységnyi felületre eső kiülepedett részecskefrakció), mely eloszlása rendszerint erősen eltér a depozíciós frakció, azaz az adott légúti generációban kiülepedett részecskehányad eloszlásától.

Az 23. ábrán az Astoria mérőhelyre jellemző részecske méreteloszlást felhasználva modelleztem alvó és könnyű fizikai munkának megfelelő légzési módokra a tüdőbeli depozíciósűrűség-eloszlást a légúti generációs szám függvényében.



23. ábra Az Astoria mérőhelyre jellemző depozíciósűrűség értékek

Az Astoria mérőhelyre jellemző ultrafinom aeroszolok depozíciósűrűségének maximuma a negyedik légúti generációban található mind alvó légzési módnál, mind könnyű fizikai munka esetében. Ezen értékeket az első légúti generációtól a negyedikig gyors növekedés, majd onnantól a mélyebb légutak felé könnyű fizikai munka esetén egy kisebb, alvó légzés esetén pedig egy nagyobb mértékű csökkenés jellemzi.



24. ábra A Csillagda mérőhelyre jellemző depozíciósűrűség értékek

A 23. ábra (Astoria) és a 24. ábra (Csillagda) összehasonlításából adódik, hogy az Astoriánál közel a duplája a centrális légúti depozíciósűrűség értéke, mint a Csillagdánál. Azonban a görbék alakja és lefutása hasonló a két helyszínen.

Fontos megjegyezni, hogy amíg a depozíciós frakciók maximuma az acináris régióba esett (21. – 22. ábrák), addig a depozíciósűrűségek maximuma mindig a centrális légutakban van. Ennek oka, hogy egy-egy légúti generáció összfelülete a centrális légutak után igen gyorsan növekszik.

A legtöbb rákos megbetegedés a tüdőben a klinikai tapasztalatok szerint nem ott alakul ki, ahol a depozíciós frakciónak van maximuma, hanem ott, ahol a depozíciósűrűség értékek a legnagyobbak (Cross, 1987, 1988). A belélegzett aeroszolk biológiai hatásának jellemzéséhez ezért valószínűleg nem elegendő az adott részecskék légzőrendszeri depozíciós frakció eloszlásának a meghatározása, hanem igen fontos a depozíciósűrűség eloszlásának számítása is.

5.3. Egyiptomi ipari eredetű szálló por légzőrendszeri kiülepedéseloszlása egészséges és szilikózisos tüdőben

Mona Moustafa és társai 10 μm alatti átmérőjű szálló por részecskék méreteloszlását mérték 2015-ben Samalut város (Minia, Egyiptom) közelében (Moustafa és munkatársai 2005). Samalut egy ipari központ, ahol számos bánya és egy cementgyár is található. A mért tömeg szerinti és szám szerinti részecskeméret-eloszlás a 25. ábrán látható. A mérést kivitelező egyiptomi kollégáktól kapott információk alapján az itt dolgozó bányászok jelentős hányada szenved súlyos légzőrendszeri megbetegedésben, leginkább szilikózisban. Célunk annak meghatározása volt, hogy eltér-e az ott mért aeroszol légzőrendszeri kiülepedéseloszlása az egészséges és a súlyosan beteg dolgozók tüdejében, és ha eltér, mennyiben és hogyan tér el. Ennek meghatározására szimulációkat végeztem a Sztochasztikus Tüdőmodell új – az asztma és az emfizéma tüneteit is leírni képes – modelljeivel. A szimulált betegség szilikózis, amit az asztma és az emfizéma modelljeink együttes alkalmazásával írtunk le. Itt írhatnánk bronchitisz és COPD modellt is, ugyanis a modellezés szempontjából a bronchiális és az acináris csövek szűkületének, valamint az alveolusok tágulatának leírásáról van szó. Az itt bemutatott számításainkban

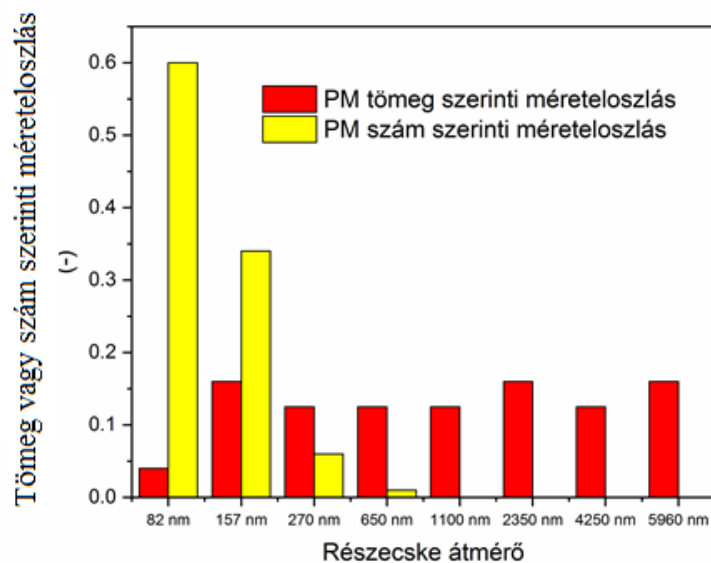
a szilikózisos pulmonáris régiót pánacináris és bullózus emfizéma III-as és IV-es súlyosságú stádiumával modelleztem. E két súlyossági osztály között modellszámításaimban az a különbség, hogy a súlyosabb IV-es osztály esetén a légzési térfogat a fele a III-as osztályéhoz képest, azonban a légzési frekvencia a duplája (ziháló légzés), valamint a IV-es osztályban a kilégzés ideje a duplája a belégzésnek, míg a III-as osztályban ez az arány csak másfél (3-as táblázat).

3. táblázat Az egészséges és a beteg dolgozókra jellemző légzési paraméterértékek

| Egészséges dolgozó | Tidal volume (cm ³) | FRC (cm ³) | Légzési frekvencia (min ⁻¹) | Belégzés/kilégzés aránya (-) | Belégtett térfogat (m ³ h ⁻¹) |
|--------------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|
| Ülés | 750 | 3300 | 12 | 1:1 | 0.54 |
| Könnyű fizikai m. | 1250 | 3300 | 20 | 1:1 | 1.5 |
| Nehéz fizikai m. | 1923 | 3300 | 26 | 1:1 | 3 |

| Beteg dolgozó | Tidal volume (cm ³) | FRC (cm ³) | Légzési frekvencia (min ⁻¹) | Belégzés/kilégzés aránya (-) | Belégtett térfogat (m ³ h ⁻¹) |
|------------------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|
| Emphysema III. osztály | 1200 | 4000 | 15 | 2:3 | 1.08 |
| Emphysema IV. osztály | 600 | 4500 | 30 | 1:2 | 1.08 |

Ezen adatokat pulmonológusokkal történő egyeztetés után állítottuk be.



25. ábra A modellezett egyiptomi szállópor szám és tömeg szerinti méreteloszlása

A Moustafa csoportja által végzett mérésekből kapott méreteloszlás (Moustafa és társai 2015) alakja eltér a környezeti aeroszolok megszokott lognormál eloszlásától. Ennek egyik oka lehet mérési hiba, ahol a nagyobb átmérőjű részecskéket tartalmazó impaktor tálcákról részecskék kerülhettek át a kisebb méretű részecskéket tároló tálcákra. (Ezt a mérést végző kutatók cáfolták.) A másik oka lehet, hogy többféle forrásból származtak a részecskék. Ez valószínű, mert az adott területen több, különböző típusú – szálló port termelő – ipari tevékenység folyt, ezenkívül jelen van a szaharai háttér aeroszol is. Ha a mért méreteloszlás nem volt teljesen realiztikus, az szerencsére nem befolyásolja a végkövetkeztetésünket, mert elemzéseink szerint, a beteg és különösen a súlyosan beteg bányászok tüdejében lényegesen több részecske ülepedik ki, mint az egészséges társaikéban az egész vizsgált részecskeméret-tartományon belül.

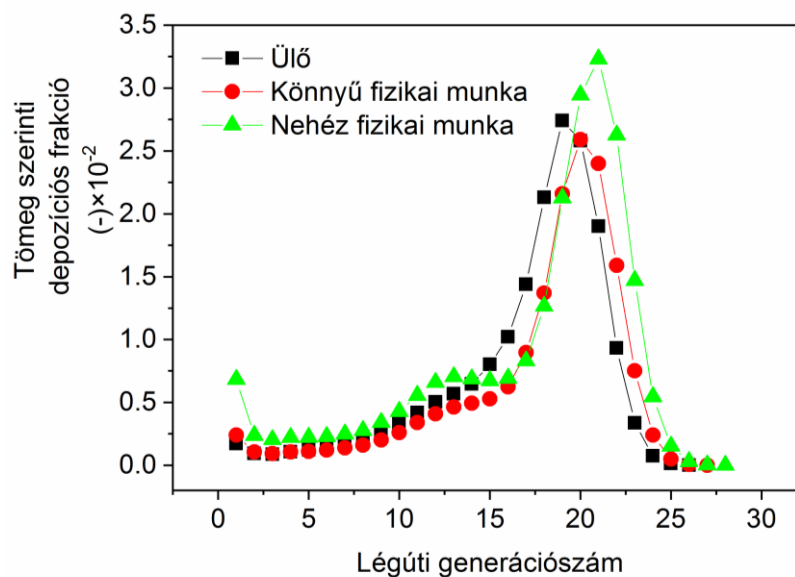
Mint azt az 25. ábra mutatja, a modellezett részecskék számának 98%-a 270 nm alatti átmérőjű. A tömeg azonban közel egyenletesen oszlik el a mérettartományok között.

Az egyiptomi kollégáktól kapott méreteloszlást alkalmazva modelleztem e részecskék légúti depozícióeloszlását háromféle fizikai aktivitást végző egészséges felnőtt férfire, valamint beteg, megváltoztatott geometriájú tüdőben bronchitiszre és emfizémára (szilikózisra). A szálló por acináris légutakban kiváltott szűkítő hatását, valamint a léghólyagok összeolvadását kétféle súlyossági osztályra (III-as és IV-es súlyossági osztály) és kétféle típusra (pánacináris és bullózus emfizéma) modelleztem.

(Ezekről az 1.5. fejezetben már írtam.) Mivel nem minden beteg dolgozó képes orrlégzésre, ezért mind orr-, mind szájlégzésre végeztem szimulációkat a modellel.

5.3.1. Egészséges dolgozó esetén

Az egészséges dolgozó légzőrendszerében kialakuló tömeg szerinti depozíciós frakció (26. ábra) és a tömeg szerinti depozíciósűrűség (27. ábra) légúti generációnkénti eloszlása látható ülő pozíciónak megfelelő, könnyű fizikai munkának megfelelő, és nehéz fizikai munkának megfelelő légzési módoknál. Ezen karakterisztikus légzési módoknak megfelelő légzési paraméterértékek az ICRP 66-ból (3. táblázat) (ICRP Publication 66, 1994) származnak. Érdeemes megjegyezni, hogy az ülő pozíciónak megfelelő légzési mód és a könnyű fizikai munkának megfelelő légzési mód orrlégzést tételez fel, míg a nehéz fizikai munka 50% orrlégzést és 50% szájlégzést modellez.

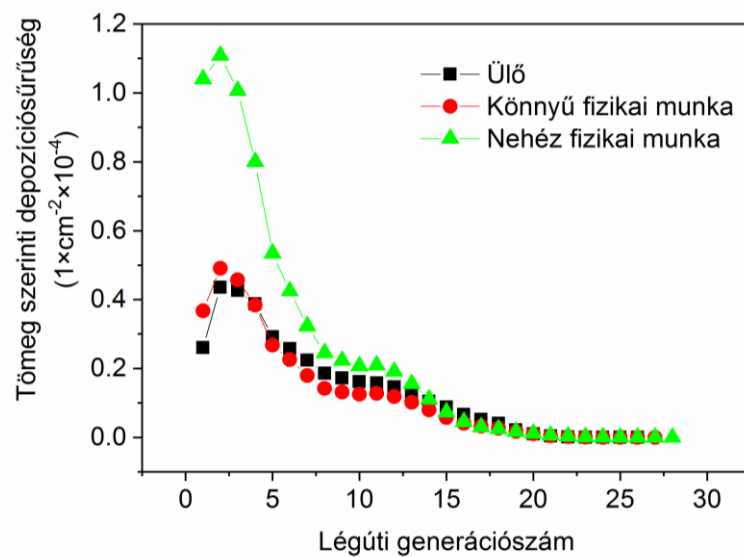


26. ábra A tömeg szerinti depozíciós frakció egészséges dolgozó tüdejében

Egészséges dolgozó esetén az acináris régióban található a tömeg szerinti depozíciós frakció maximuma (26. ábra). A három modellezett légzési mód közül a nehéz fizikai munka esetén tapasztaljuk a legnagyobb depozíciós frakció értékeket (kivéve a 15-20. légúti generációkat). Az általában nagyobb depozíciós frakció oka elsősorban az, hogy ülő és könnyű fizikai munka esetén 100% orrlégzést, míg nehéz fizikai munkánál, mint említettem, 50% orr és 50% szájlégzést tételeztünk fel. Szájlégzés esetén jelentősen

csökken ugyanis a felső légúti depozíció, így több részecske éri el a tüdőt. A görbék pontos menetének az oka komplex elemzést igényel, mert a három depozíciós mechanizmus (az impakció, a diffúzió, és a szedimentáció) különbözőképpen függ a geometriai és a légzési paraméterértékektől

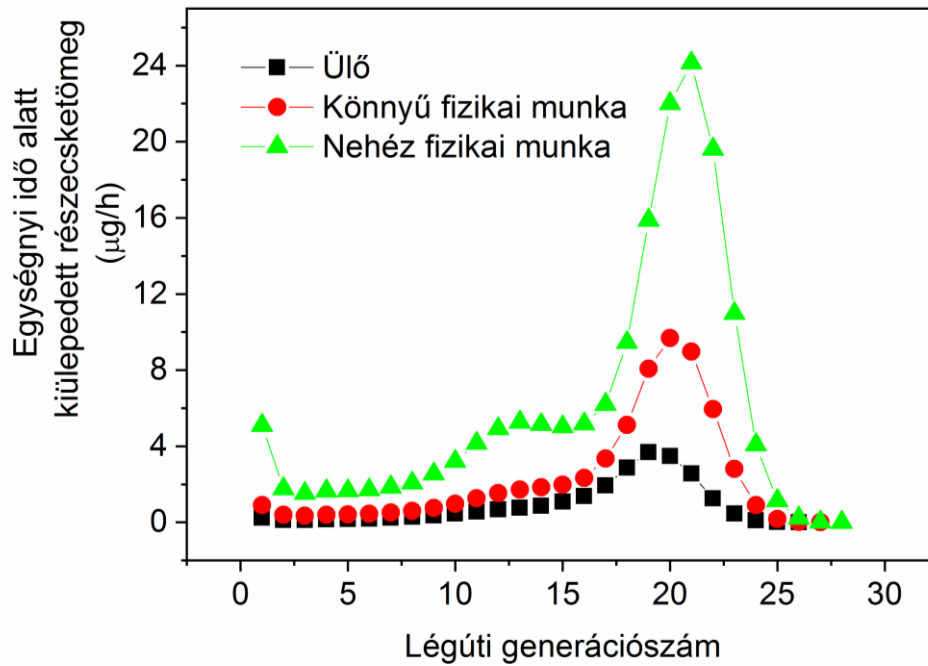
Amennyiben nem a depozíciós frakciót, hanem a depozíciósűrűséget, azaz az egységnyi felületre eső kiülepedési valószínűséget vizsgáljuk egészen más kép tárul elénk (27. ábra). A depozíciósűrűség maximuma a bronchiális régió első néhány légúti generációjába esik, amely ezen légúti generációk kis felületével magyarázható.



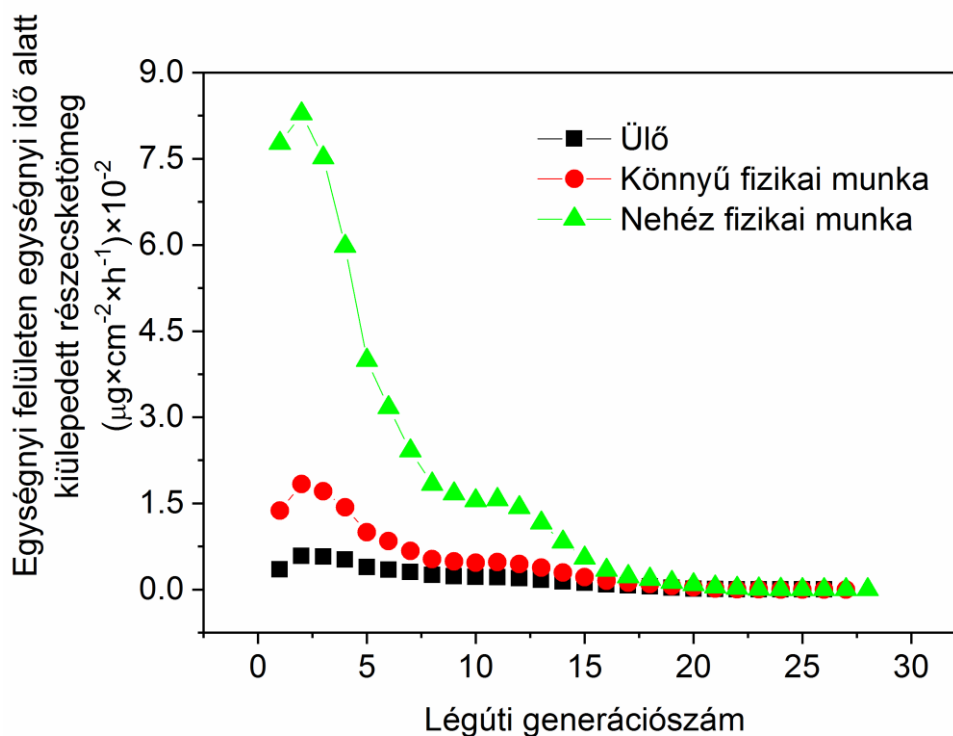
27. ábra A tömeg szerinti depozíciósűrűség egészséges dolgozó tüdejében

Az egységnyi idő alatt kiülepedett részecsketömeget vizsgálva az értékek maximuma ismét az acináris régióban található. A depozíciós frakciókhoz képest jelentős mértékben megnő azonban a három légzési mód közti különbség (28. ábra). Az egy óra alatt beszívott levegő ülő légzés esetén 0,54 m³, könnyű fizikai munka esetén 1,5 m³, míg nehéz fizikai munkánál már 3 m³. A beszívott részecskék számának növekedése alapvetően meghatározza a kiülepedett részecsketömegek arányát.

Amennyiben az egységnyi idő alatt egységnyi felületre eső kiülepedett részecsketömeget vizsgáljuk, akkor érthetően ismét a centrális légutakban kapjuk a görbék maximumát, hiszen ismét osztunk a légúti generáció felületével (29. ábra) és a görbék itt is jól elkülönülnek egymástól (hasonlóan, mint a 28. ábrán), hiszen a légzés intenzitásával erősen nő az egységnyi idő alatt belélegzett részecsketömeg.



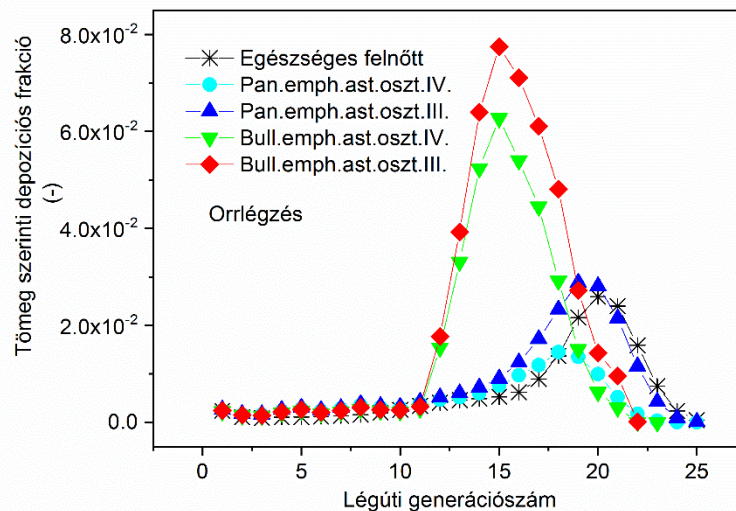
28. ábra Az egységnyi idő alatt kiülepedett részecsketömeg egészséges dolgozónál



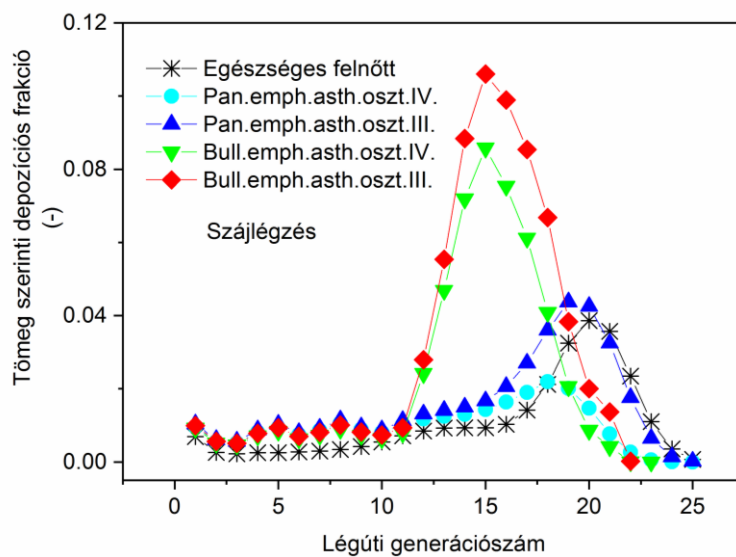
29. ábra Az egységnyi felületen egységnyi idő alatt kiülepedett részecsketömeg egészséges dolgozó tüdejében

5.3.2. Beteg dolgozó esetén

Beteg dolgozónál a légúti depozícióeloszlásokban jelentős különbség adódik a betegség két fajtája, a pánacináris és a bullózus emfizéma esetei között. Ugyan a depozíciós frakciók maximális értéke mind az egészséges, mind a betegség bármelyik stádiumában szenvedő dolgozónál az acináris régióba esik (30. ábra orrlégzés és 31. ábra szájlégzés), a bullózus emfizémás dolgozóknál egy rendkívül magas depozíciós csúcs jelentkezik az acináris régió kezdeténél a bronchiolus respiratorius régióban.

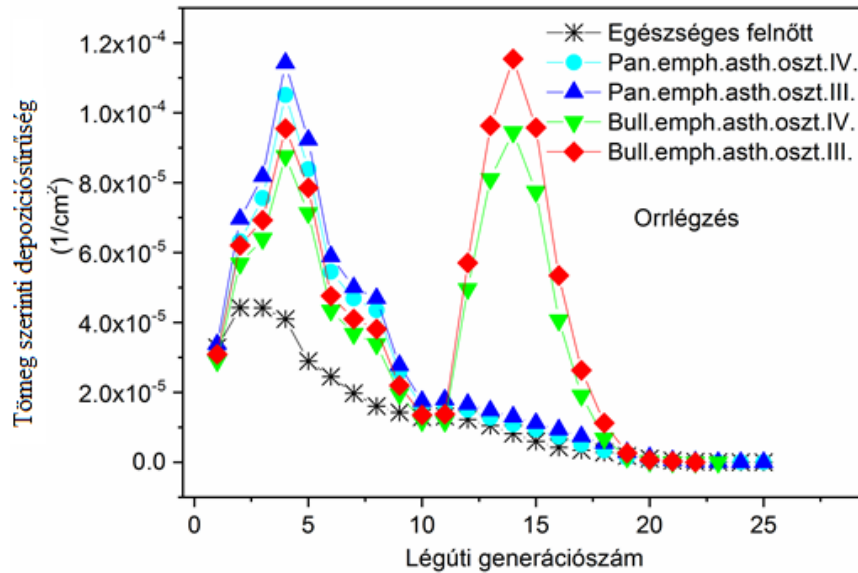


30. ábra A tömeg szerinti depozíciós frakció egészséges emberek és betegek tüdejében orrlégzés esetén

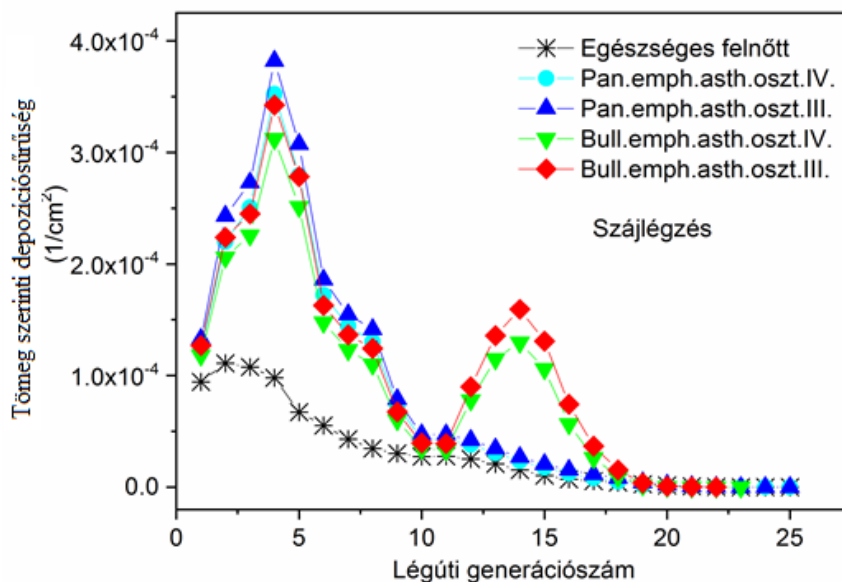


31. ábra A tömeg szerinti depozíciós frakció egészséges emberek és betegek tüdejében szájlégzés esetén

A depozíciósűrűséget vizsgálva (32. és 33. ábra) már a pánacinaris stádiumban megjelenik a bronchiális régióban az egészségeshez viszonyítva egy komoly depozíciós növekmény, a bullózus stádiumban a bronchiális csúcs mellett megjelenik egy rendkívül nagy acináris csúcs is.



32. ábra A tömeg szerinti depozíciósűrűség egészséges emberek és betegek tüdejében orrlégzés esetén



33. ábra A tömeg szerinti depozíciósűrűségek egészséges emberek és betegek tüdejében szájlégzés esetén

A szájlégzés hatására a tendenciák nem változnak, nagymértékben megnőnek azonban a depozíciósűrűség értékek mind a bronchiális mind az acináris csúcsot vizsgálva. Míg orrlégzés esetén a depozíciósűrűség bronchiális csúcsának nagysága pánacináris emfizéma és III. súlyossági osztály esetén $1,2 \times 10^{-4}$ addig szájlégzésnél ez az érték már körülbelül 4×10^{-4} . A bullózus emfizémánál tapasztalható acináris csúcs ugyan kisebb mértékben, mint a bronchiális maximum, de szintén nagyobb száj, mint orrlégzés esetén.

Vizsgálataink alapján kijelenthető, hogy egészséges dolgozókhoz képest lényegesen több részecske ülepszik ki beteg dolgozók tüdejében. Az egységnyi felületre eső nagy mennyiségű részecske erősen irritálhatja a szöveteket és ezzel fokozhatja a már meglévő gyulladási folyamatokat. Még egy pánacináris emfizémában szenvedő dolgozónak sem ajánlott, hogy folytassa a munkavégzést az erősen szennyezett levegőjű helyen, hiszen ez nagy valószínűséggel fokozni fogja a léghólyagok és a légutak falának károsodását, ami miatt idővel akár életveszélyes állapot is kialakulhat. **Nem javasolt továbbá a szájon át történő légzés a nagy koncentrációban részecskéket tartalmazó levegőben,** hiszen szájlégzés során az orrlégzéshez viszonyítva erősen lecsökken a felső légúti depozíció, így sokkal több részecske érheti el a tüdőt.

Ezért – egészségvédelmi szempontból –, ha erősen légszennyezett területen dolgozik valaki, akkor a munkát azonnal abba kellene hagynia, amint légzőrendszeri betegség (jelen példánál szilikózis) mutatkozik nála. Ugyanis a betegség előrehaladásával a tüdő terhelése is tovább nő, esetleg extrém mértékben.

6. Radon-leányelemek légzőrendszeri kiülepedése és tisztulása – a Radact verzió létrehozatala

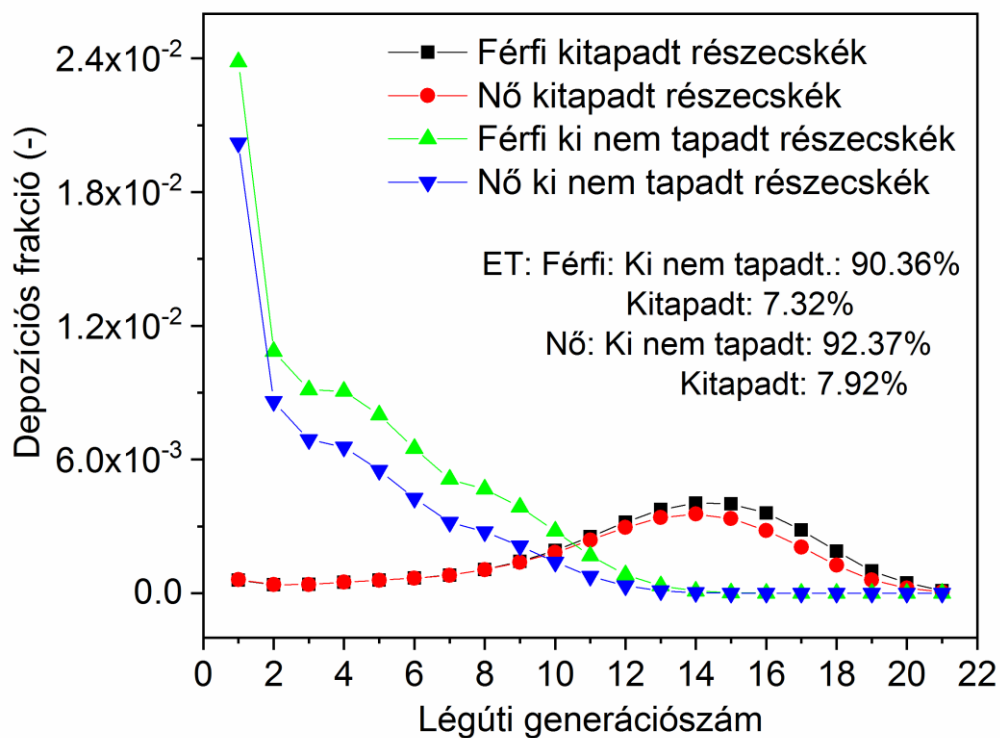
Felmerült a igény, hogy a Sztochasztikus Tüdőmodellt inhalált radon-leányelemek légzőrendszeri depozícióeloszlásának, tisztulásának, aktivitáseloszlásának és dóziseloszlásának számítására továbbfejlesszem. A megvalósult modellt és szoftvert a Sztochasztikus Tüdőmodell Radact verziójának neveztem el, amely ezeken kívül modellezi, a kiülepedett radon-leányelemek bomlását, a keletkezett alfa-nyomokat, valamint a szövetben és az érzékeny sejtmagokban a leadott energiát is. Attól függően, hogy szövet vagy sejtmagdózszt kívánunk meghatározni, a kibocsátott energia természetesen más-más tömegben nyelődhet el. A légutakat alkotó szövet tömege jelentős, ám számottevő mennyiségű energia is nyelődhet el benne. A sugárérzékeny bazális és kiválasztó sejtmagok tömege kicsi, így ha egy alfa részecske eltalálja, akkor nagy mennyiségű energia nyelődhet el kis tömegben, azaz nagy elnyelt sejtmagdózszt kaphatunk. Mivel azonban az érzékeny sejtmagok általában viszonylag távol találhatóak az alfa-bomló izotópoktól, ezért aránylag kevés kibocsátott alfa részecske találja el a célsejteket. Sokszor az adott sejtmagban megtett út nem elég hosszú ahhoz, hogy az alfa-részecske leadja teljes energiáját.

A Sztochasztikus Tüdőmodell Radact verziója, légúti generációnkénti sejtmagdózszt-eloszlás számítását tesz lehetővé, egyelőre a bronchiális légutakon belül, realisztikus, három-dimenziós alfa-nyomok és az irodalomban található legfinomabb célsejtmag mélységeloszlás jellemzőit alkalmazva.

6.1. A radon-leányelemek jellemző mérete

A radon-leányelemek méretük szerint két nagy csoportot alkotnak, amelyek a ki nem tapadt (unattached) és a kitapadt (attached) frakciót jelentik. Az aeroszol részecskékre ki nem tapadt radon-leánytermékek átlagos átmérője kb. 1 nm (BEIR VI, 1999). 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). Mivel a leányelemek viszonylag hamar kitapadnak a környezeti aeroszolokra, az unattached frakcióba tartozó részecskék száma általában csekély. Az UNSCEAR 2009-es kiadványa lakókörnyezetre 6% ki nem tapadt 218-as tömegszámú polóniumot javasol. Itt a 6% azt jelenti, hogy az összes aktivitáskoncentráció 6%-át teszi ki a ^{218}Po unattached frakciója (Haninger 1997). A többi leányelem mind az attached frakcióba tartozik. Az attached és az unattached részecskefrakciók légzőrendszeri kiülepedéseloszlása – a jelentős méretkülönbség miatt – erősen eltérő egymástól, mind orr mind szájlégzés esetén. A 34. ábrán látható a ki nem tapadt (1 nm), és a kitapadt (200 nm) frakcióba tartozó részecskék kiülepedéseloszlása ülő férfire és nőre a bronchiális régióban.



34. ábra: Az extrathorakális illetve a bronchiális légutakban kiülepedett részecskefrakció nagysága egy férfi illetve egy nő esetén a kitapadt és a ki nem tapadt radon leányelemekre

Mint az a 34. ábrán jól látszik a **ki nem tapadt hányad nagy valószínűséggel ülepszik ki a bronchiális légút kezdetét alkotó első néhány légúti generációban.** Az acináris légutakat e részecskéknek csupán igen kis része éri el.

A kitapadt hányad a ki nem tapadttal ellentétben kis valószínűséggel ülepszik ki a centrális légutakban. E részecskék nagy része eljut az acináris légutakba.

Megjegyzésre méltó, hogy amíg a kisméretű ki nem tapadt részecskék nagy valószínűséggel ülepednek ki az orrban, illetve az azt követő néhány légúti generációban, addig a kitapadt hányad kiülepedési valószínűsége alacsony mind az extrathorakális régióban mind az egész légzőrendszerben. A kitapadt hányadnak körülbelül 70-80%-át kilélegezzük, (amennyiben az 200 nm-es aerodinamikai átmérőjű). **Az unattached részecskék esetén azonban a belélegzett részecskék szinte teljes egészben kiülepednek vagy az extrathorakális vagy a nagy bronchiális légutakban.**

6.2. Tisztulási modell radon-leányelemek bronchiális nyáktisztulásának leírására

Inhalált alfa-bomló radon-leányelemek bronchiális tisztulásának modellezésére fejlesztettem tovább a Sztochasztikus Tüdőmodellt.

A bronchiális légutak falát a légúti generációszámtól függő vastagságú nyákréteg borítja, amelyet összehangoltan mozgó speciális csillósejtek hajtanak a garat felé. A nyákréteg vastagsága és a nyákréteg tetején úszó kiülepedett aeroszol részecskék garat felé haladó átlagos mozgási sebessége megadható a modell input fájljában. E sebességértékekre több irodalmi adat is fellelhető (például Chopra 1979, Hofmann és Sturm 2004, ICRP66 1994), én az ICRP66-ban (ICRP Publication 66, 1994) található adatokat alkalmaztam, amelyet Hofmann és Sturm (2004) is javasolnak. Ez a tracheában 0,55 cm/perc nyáksebességet jelent és a további generációkban mindig az előző generációra jellemző érték 0,67-ed része lesz a nyákréteg tisztulási sebessége. A Radact modell nyomon követi a részecskék tisztulási trajektóriáit, feljegyzi, hogy mikor és hol bomlanak a radon-leányelemek (alfa- és béta-bomlások).

A bronchiális légutak légúti generációnkénti száma a bronchiolus terminalisoktól a trachea felé haladva csökken, a tömegmegmaradást figyelembe véve a nyáknak egyre

nagyobb sebességgel kellene haladnia, illetve egyre vastagabbnak kellene lennie. A valóságban mindkettő megvalósul.

A Sztochasztikus Tüdőmodell nem alkalmas légúti generációsámonkénti felbontásnál finomabb depozícióeloszlás jellemzésére, ezért **adott légúti generáción belül egyenletes kiülepedést tételez fel a tisztulási modell.**

A tüdőmodell a légúti generációnkénti nyáksebesség értékekből és a csőhosszokból meghatározza az adott csövön való áthaladáshoz szükséges időt. A felezési idő ismeretében a bomlásra rendelkezésre álló időből már számítható az izotópok bomlási valószínűsége.

A légutakban kiülepedett részecskék légzőrendszeri tisztulásának meghatározása alapvető fontosságú a modell dozimetriai alkalmazásakor, hiszen egy adott légúti generációban a lokálisan leadott energiamennyiség származhat az elsődlegesen itt kiülepedett részecskék radioaktív bomlásából, valamint a mélyebb tüdőregióból feltisztult izotópok itteni bomlásából is. A feltisztult izotópmennyiség meghatározásához modellezni kell a kiülepedett radioaktív részecskék légzőrendszeri mozgását és a bomlások során bekövetkezett izotóparány változást is.

6.3. Az elnyelt sejtmagdózist számító modell

A légzőrendszerben kiülepedett radon-leányelemek biofizikai hatásának leírásához szükség van az egyes légutakban leadott energia mennyiségének számítására.

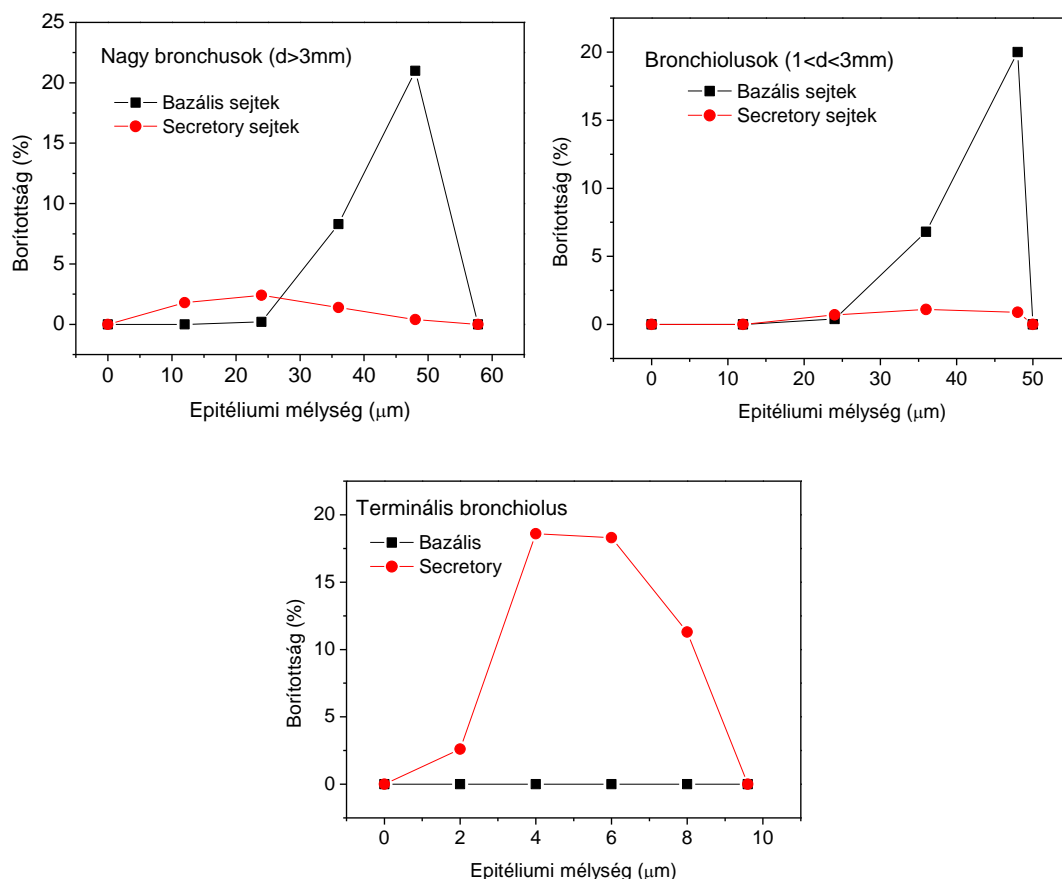
A sugárvédelem jelenlegi gyakorlata a légzőrendszeri epitélium sugárterhelésének meghatározására az ICRP66 Human Respiratory Tract Model-jét (HRTM) alkalmazza. E modell azonban csupán regionális felbontású, például a bronchiális régiót nagy bronchusokra („BB régió”) és bronchiolusokra („bb régió”) osztja. E modell, így nem tudja jellemezni e régiókon belüli inhomogenitást.

A várható biológiai és biofizikai hatás modellezésére alkalmas paraméternek tekinthető a sugárérzékeny sejtek magjaiban elnyelt energia. E mennyiség – a HRTM

regionális felbontásánál finomabb – vizsgálatához létrehoztam egy, az alfa részecske pályákat három dimenzióban modellező, numerikus modellt. **Az átlagos elnyelt sejtmag dózis számításához az adott légúti generációban a kiülepedett 218-as és 214-es tömegszámú izotópok mennyiségén kívül szükség van a célsejtek magjainak mélységeloszlására, valamint az egy alfa-találat során leadott átlagos energiára is.**

A légutak epitéliumának sejtszerkezetét Mercer és társai (1992) vizsgálták humán és patkánytüdőben. A bronchiális szakaszban hatféle sejt méretét és mélységeloszlását írták le. E kutatás a légzőrendszer bronchiális régióját három részre osztja, a 3 mm-nél nagyobb átmérőjű nagy bronchusokra, az 1-3 mm átmérőjű bronchiolusokra és az 1 mm alatti terminális bronchiolusokra.

A légutakban található sugárérzékeny, azaz további osztódásra képes sejtek sejtmagjainak mélységeloszlásaira – a Mercer és társai (1992) publikáció alapján – numerikus formulákat vezettem le, és azokat beépítettem a Radact modellbe. E sejtek a bazális sejtek és a nyákot kiválasztó (secretory vagy más néven goblet) sejtek.



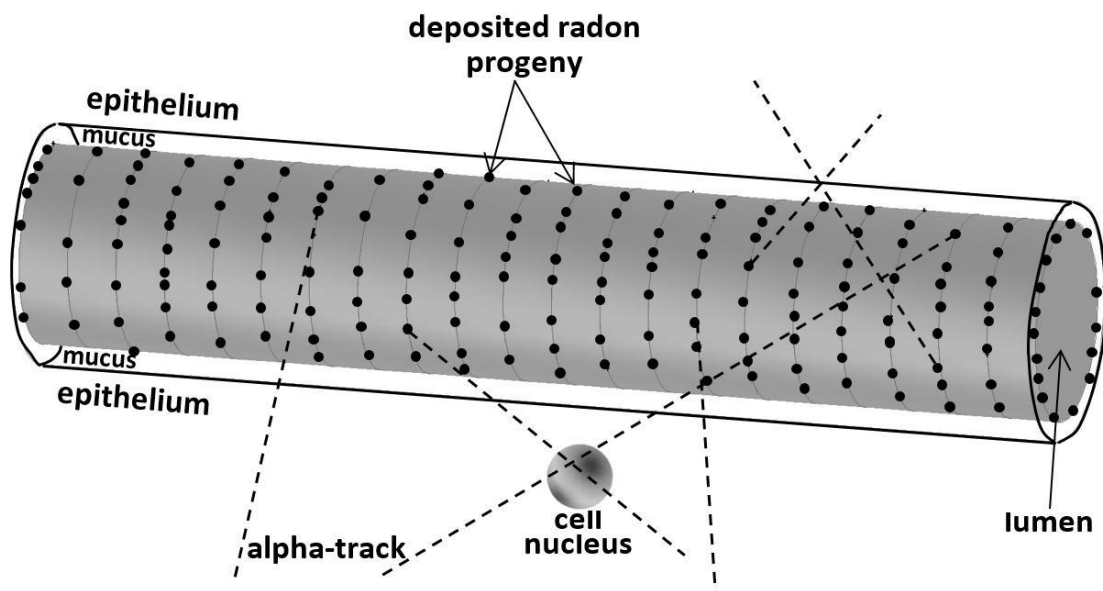
35. ábra A bazális és a kiválasztó (secretory) sejtek sejtmagjainak mélységeloszlása

A két modellezett sejt sejtmagjainak mélységeloszlása (Mercer és társai 1992) a 35. ábráról leolvasható.

A kibocsátott alfa részecskék által, egy adott térrészben leadott energiát nagymértékben befolyásolja az adott térrész, és az adott térrészben megtett távolság, továbbá az, hogy az alfa részecske a légutakat kitöltő levegőn vagy az epitéliumon haladt-e keresztül. Levegőben egy adott úthosszon leadott energia jóval kisebb, mint vízben. Például vízben egy 10 MeV-os alfa-részecske kb. 100 μm úthosszon veszi el az összes energiáját, addig levegőben ugyanez a részecske körülbelül ezerszer olyan távolságon, azaz 10 cm-en.

Az adott légutat 22 kis hengerre bontom (36. ábra). Minden hengeren elhelyezek 16 db 218-as és 16 db 214-es tömegszámú polónium izotópot. Ezután minden izotópból 1000 db megfelelő energiájú alfa-részecskét indítok el véletlenszerű irányba. A bazális illetve a kiválasztó célsejtek minden esetben az adott légút közepe alatt lettek elhelyezve az irodalomból származó mélységeloszlás szerint. A modell meghatározza a találati valószínűséget és az egy sejtmagban leadott átlagos energiát.

Schematic representation of the dosimetric model



36. ábra A sejtmagdózis modell sematikus ábrázolása

Adott a tér két pontja ($A(x_1, y_1, z_1)$, $B(x_2, y_2, z_2)$) melyek egy egyenes két tetszőleges pontjai. Az A pont a 218-as vagy 214-es tömegszámú polónium koordinátáit jelenti. Ez a

légút felületét fedő nyákréteg tetejének adott pontja. B pont egy véletlenszerűen sorsolt pont a térben. Ekkor az egyenes kanonikus egyenletrendszere a következő alakot veszi fel:

$$x = (x_2 - x_1) * t + x_1 \quad (27)$$

$$y = (y_2 - y_1) * t + y_1 \quad (28)$$

$$z = (z_2 - z_1) * t + z_1 . \quad (29)$$

Az adott méretű és adott mélységben elhelyezkedő sejtmagban megtett úthossz számításához meg kell határozni ezen egyenes és a gömb alakú sejtmag felületének közös 0, 1 vagy 2 pontját. Nulla közös pont esetén nem találta el a kibocsátott alfa részecske a célsejtmagot. Egy közös pont esetén csak súrolta. Két közös pont esetén azonban az alfa részecske sejtmagon belül megtett úthosszát is számítani kell.

A sejtmag felületének pontjai leírhatóak a következő egyenlettel:

$$(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2 = r^2 \quad (30)$$

ahol x , y és z a sejtmag felületének, x_0 , y_0 , és z_0 pedig a gömb alakú sejtmag középpontjának koordinátái, r pedig a gömb sugara .

Paraméterezéssel célszerű csökkenteni a változók számát.

$$x_2 - x_1 = a \quad (31)$$

$$y_2 - y_1 = b \quad (32)$$

$$z_2 - z_1 = c \quad (33)$$

Ekkor:

$$x = at + x_1 \quad (34)$$

$$y = bt + y_1 \quad (35)$$

$$z = ct + z_1 \quad (36)$$

Ekkor a gömb (sejtmag) és az egyenes metszéspontjaira igaz, hogy:

$$(at + x_1 - x_0)^2 + (bt + y_1 - y_0)^2 + (ct + z_1 - z_0)^2 = r^2 \quad (37)$$

További paraméterezéssel ismét csökkenthető a változók száma:

$$x_1 - x_0 = d \quad (38)$$

$$y_1 - y_0 = e \quad (39)$$

$$z_1 - z_0 = f \quad (40)$$

Így a következő másodfokú egyenletet kapjuk:

$$(a^2 + b^2 + c^2) * t^2 + 2 * (ad + be + cf) * t + d^2 + e^2 + f^2 - r^2 = 0 \quad (41)$$

Ezután t_1 és t_2 ismeretében a két metszéspont koordinátái már számíthatók:

$$x = (x_2 - x_1) * t + x_1 \quad (42)$$

$$y = (y_2 - y_1) * t + y_1 \quad (43)$$

$$z = (z_2 - z_1) * t + z_1 \quad (44)$$

Ekkor a sejtmagon belül megtett úthossz a két metszéspont koordinátáinak ismeretében már számítható.

A sejtmagon belül megtett úthossz ismeretében a leadott energia meghatározható.

E feladathoz a SRIM (The Stopping and Range of Ions in Matter) kód által számolt levegőre és vízre vonatkoztatott, az alfa részecskék behatolási mélységének energiafüggését tartalmazó eredményeket használtam (<http://www.srim.org/>)

7. A Sztochasztikus Tüdőmodell alkalmazásai II.

7.1. Elnyelt sejtmag-dózisintenzitások lakás mikrokörnyezetre

A belélegzett levegő Po^{218} - Pb^{214} - Bi^{214} bomlásából származó aktivitáskoncentráció nagysága és aránya jellemző adott környezetre. Az UNSCEAR 2000-es jelentése alapján az átlagos lakás beltéri aktivitáskoncentráció Földünkön 40 Bq/m^3 és a leányelemek aránya 0,58/0,44/0,29, amely az $F = 0,4$ -es egyensúlyi tényezőt eredményezi. A ^{218}Po jelen lehet ki nem tapadtan- molekulaként vagy ionként (unattached fraction) is a többi izotóp esetén azonban a légköri porszemcsékhez tapadt attached frakcióval kell számolni (4. táblázat).

Lakás mikrokörnyezetben a ki nem tapadt ^{218}Po aránya 6% az összes potenciális alfa energiakoncentrációban (Haninger 1997).

A sugárérzékeny bazális és kiválasztó sejtek magjaiban elnyelt energia meghatározásához szükség van az adott légútban kiülepedett 218-as és 214-es tömegszámú polónium izotópok mennyiségének meghatározására. Fontos kérdés továbbá, hogy a nyáktisztulás milyen mértékben változtatja meg a légzőrendszer egyes részein leadott energia mennyiségét. E vizsgálatára létrehoztam egy modellt, mely esetében a kiülepedett izotópok mind mozognak, ám ha abban a légúti generációban bomlanak el, ahol kiülepedtek, akkor az depozíciónak számít, ha máshol bomlanak el, ahol kiülepedtek, akkor tisztulásról beszélhetünk. A depozíció és a tisztulás összehasonlítására szimulációkat végeztem egészséges felnőtt férfire és nőre ülő légzési módra. A ki nem tapadt részecskék átmérőjét minden esetben 1 nm-esnek, még a kitapadtakét 200 nm-esnek vettem.

4. táblázat Az egyes radon izotópok számszerinti koncentrációja 40 Bq/m^3 aktivitáskoncentrációra (UNSCEAR 2000)

| Izotóp | Szám szerinti koncentráció (db/m^3) |
|-------------------|------------------------------------------------|
| ^{218}Po | 6020 (ebből 2360 ki nem tapadt) |
| ^{214}Pb | 40177 |
| ^{214}Bi | 19460 |

7.1.1. Sejtmag-dózisintenzitások

Az elnyelt sejtmag-dózisintenzitásokra (egységnyi idő alatt elnyelt dózis) a kibocsátott alfa-részecskék energiáján túl, hatással van a célsejtmagok mélységeloszlása és a légzési mód is. Mercer és munkatársai (1992) három régióra osztották a légzőrendszer bronchiális részét. Ezek a nagy bronchusok, a kis átmérőjű bronchusok és a terminális bronchusok.

Azt, hogy adott légút hova tartozik nem a sztochasztikus tüdőmodellben használt légúti generációs szám hanem az átmérő adja meg (Mercer 1992).

A 100 000 szimuláció adataiból számolt átlagos cső átmérők alapján az 1-10. légúti generáció nagy átmérőjű bronchus, a 11-14. légúti generáció kis átmérőjű bronchus, a 15-21 légúti generáció pedig terminális bronchus.

A nagy bronchusok

A szimulált dózisintenzitások maximuma minden esetben a nagy átmérőjű bronchusokba esik. Ennek oka az, hogy a légúti generáció számának növekedésével erősen (2^{k-1} szerint, ahol k a légúti generáció száma) nő a légcsövek száma, azaz a kiüledett izotópoknak általában egyre kisebb része jut egy adott légúti csőbe. Ezt a hatást ellensúlyozza némiképp az a tény, hogy a légzőrendszer acináris része felé haladva a légutak egyre kisebb átmérőjűek és hosszúak, így a kibocsátott alfa részecskék egyre nagyobb valószínűséggel érik el a cél sejtmagokat. A legnagyobb átmérőjű légutakban (1-10. légúti generáció) a bazális sejtmagok mélységeloszlása meglehetősen különbözik a kiválasztó sejtek magjainak mélységeloszlásától (36. ábra). **A bazális sejtmagokat csak az epitélium mélyebb régióiban lehet megtalálni**, így annak a valószínűsége, hogy a kibocsátott alfa-részecske eltalálja a célsejtmagot kicsi, és az alfa-részecskék jelentős energiát veszítenek, még ha el is érik e sejtmagokat. Igaz, a Bragg-görbének köszönhetően, ekkor viszonylag nagy energiát adhatnak le. Bár a polónium 214-es tömegszámú izotópja által kibocsátott alfa-részecske energiája nagyobb, mint a ^{218}Po -asé, a kibocsátott alfa-részecskék nagy része mégis előbb leadja az összes energiáját, minthogy elérné a mély bazális sejtmagokat. **A kiválasztó sejtek magjai megtalálhatók az epitélium sekélyebb zónájában is, de e sejtek száma ebben a régióban sokkal kisebb, mint a bazális sejtek száma. A légzőrendszer e részén a kiválasztó**

sejtmagokban elnyelt dózis általában jóval nagyobb, mint a bazális sejtmagokban (42-45. ábra).

A kis átmérőjű bronchusok

A kis átmérőjű bronchiális légutakban (11-14. légúti generációk) az elnyelt sejtmag-dózisintenzitás erősen csökken a nagy bronchusokhoz képest (35-41. ábra.). Ez két egyidejű, de egymással ellentétes hatás összegeként magyarázható: **megnő a találati valószínűség** (amit a kisebb átmérőjű légutak és a vékonyabb nyákréteg okoznak) a nagyobb bronchiális légutakhoz képest **csökken azonban az egységnyi felületre eső potenciálisan alfa-részecske kibocsátó radon leányelemszám**. A bazális sejtek száma közel azonos, de a kiválasztó sejtek száma csökken ebben a régióban a nagy bronchusokhoz képest.

A terminális bronchusok

A terminális bronchusokban a légúti generációs szám függvényében csökkenő sejtmag-dózisintenzitásokat láthatunk. Itt találhatóak a légzőrendszerben tapasztalható legkisebb dózisok. Ezek a legkisebb átmérőjű bronchiális légutak legvégén (16-21. légúti generáció) találhatóak, ahol a kiválasztó sejtek jelentős számban fordulnak elő. E sejtmagok sekélyen fekszenek (2-10 μm mélységben) az epitéliumban. A találat valószínűsége így itt sokkal nagyobb, mint a nagyobb légutakban. **Bár a találati valószínűség nagyobb, a légutak óriási felülete miatt nagyon kicsi itt a kiülepedéssűrűség, így az elnyelt dózisok a nagy bronchiális régióhoz képest három vagy négy nagyságrenddel kisebbek.**

A.) A nyáktisztulás hatása az elnyelt sejtmagdózis-intenzitásokra

Mint az a 37-38. ábrákon látható, egy átlagos bazális és kiválasztó sejtek magjaiban elnyelt átlagos dózisintenzitás ülő fizikai aktivitást feltételezve igen széles tartományok között változik 10^{-13} Gy/h-tól $3,0 \cdot 10^{-7}$ Gy/h-ig. Maximuma minden esetben a légutak kezdetére, azaz a nagy átmérőjű bronchiális légutakba esik. Mercer és munkatársai (1992) adatai szerint a kiválasztó sejtek megtalálhatóak a bronchiális légutak valamennyi régiójában, de a bazális sejtek csak a nagy átmérőjű bronchusokban és a kis átmérőjű bronchusokban találhatóak. A terminális

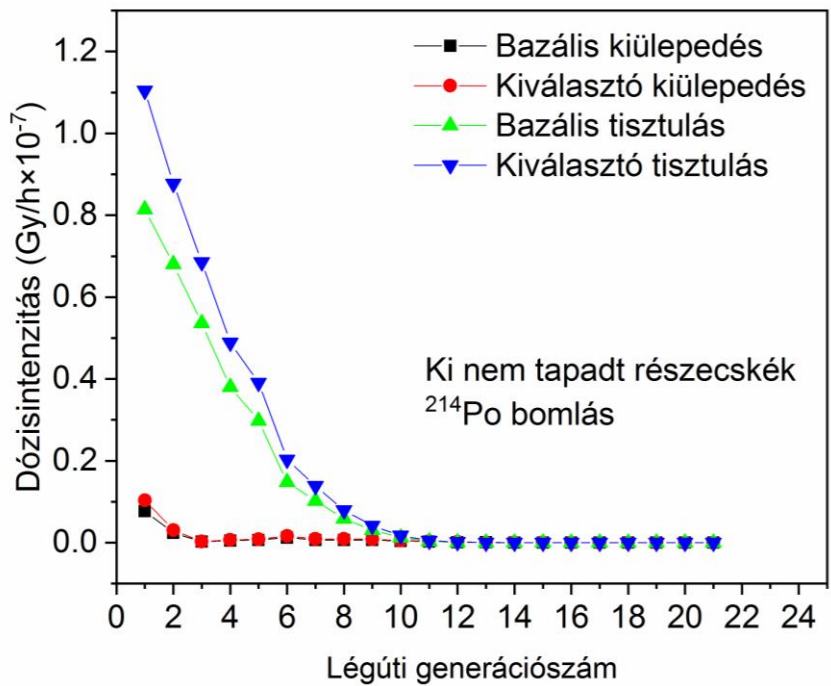
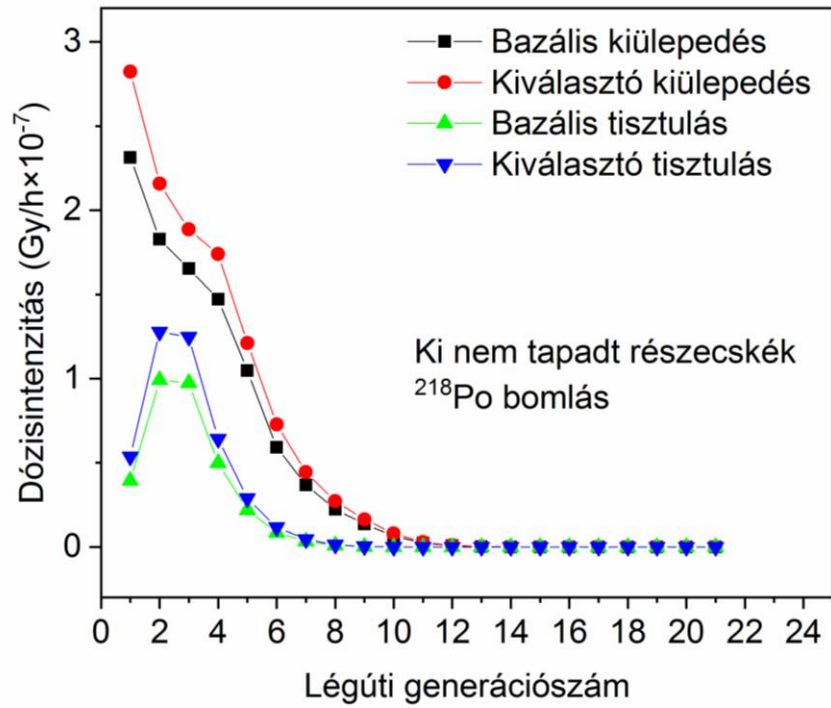
bronchusokban nincsenek bazális sejtek, így a 14. légúti generáció után az elnyelt dózis ebben a sejttypusban nulla.

Jól látszik, hogy a tisztulás nem játszik jelentős szerepet a 218-as tömegszámú polónium izotóp esetén, annál fontosabb azonban a kiülepedett radioizotópok tisztulásának vizsgálata a 214-es tömegszámú polónium izotóp bomlása esetén. Mivel az elnyelt sejtmgdózisok nagyobbik része ezen izotóp bomlásából származik pontos és valóságú dozimetriai modell megvalósításához elengedhetetlen a nyáktisztulás hatásának legalább légúti generáció szintű vizsgálata.

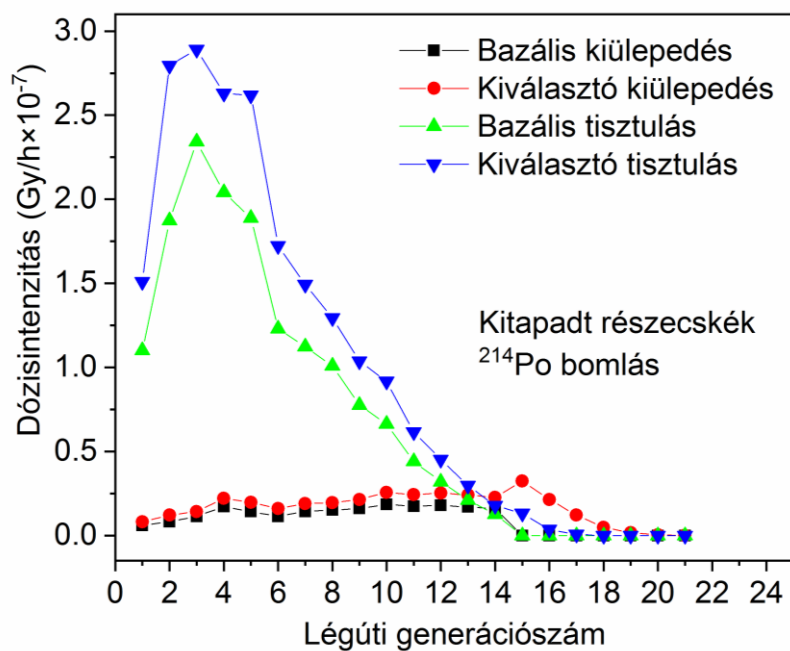
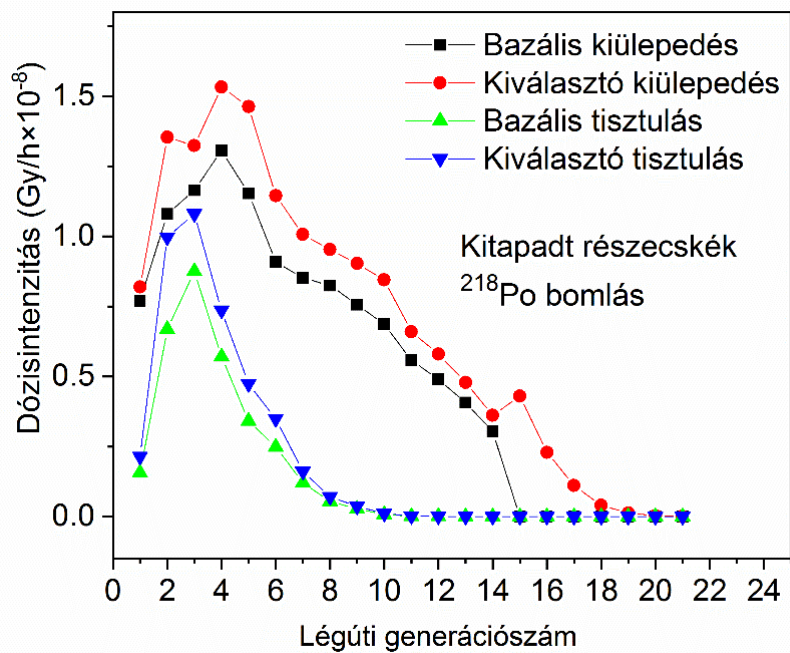
A 37. ábrán jól látható, hogy a ki nem tapadt részecskék és a 218-as tömegszámú polónium bomlását vizsgálva a tisztulásból származó sejtmgdózis-intenzitás értékek minden esetben a kiülepedésből származó értékek alatt vannak. Megfigyelhető továbbá, hogy a bazális sejtek magjaiban egységnyi idő alatt minden esetben kisebb az átlagos sejtmgdózis, mint a kiválasztó sejtek magjaiban. Ennek oka az eltérő mélységeloszlás.

A ki nem tapadt részecskék második alfa bomlását vizsgálva feltűnő, hogy az ebből a bomlásból származó dózis-intenzitás értékek mindössze körülbelül feleakkorák, mint a 218-as tömegszámú polónium bomlásból, azaz az első alfa bomlásból származó értékek. Ez azzal magyarázható, hogy kiülepedéskor minden ki nem tapadt részecske 218-as tömegszámú polónium. Mivel a ki nem tapadt, 1 nm átmérőjű részecskék nem jutnak mélyre a tüdőben, hanem nagy részük már az első bronchiális légutakban kiülepszik e részecskéknek sokszor nincs idejük tisztulás közben eljutni a 214-es tömegszámú polóniumig a 238-as tömegszámú urán bomlási sorában.

A kitapadt részecskék ^{218}Po bomlását vizsgálva (38. ábra), a tisztulást illetően, hasonló tendenciák láthatók, mint a ki nem tapadt ^{218}Po -nál (37. ábra). A tisztulás a rövid felezési idő miatt még a kitapadt frakciójánál sem játszhat jelentős szerepet e izotóp esetén.



37. ábra A ki nem tapadtrészecskék bomlásából származó sejtmag dózis intenzitások ülő férfire



38. ábra A kitapadt részecskék bomlásából származó sejtmag dózis intenzitások ülő férfire.

A kitapadt részecskék ^{214}Po bomlását vizsgálva (38. ábra) fontos megfigyelni, hogy a nagy átmérőjű bronchusokban, ahol a dózis-intenzitások maximuma található a tisztulásból származó dóziszárulék 10-20 szerese a kiülepedésből származó

dózisjáruléknak. Ez azt jelenti, hogy jóval több olyan izotóp bomlik el adott légúti generációban, ami mélyebben ülepedett ki, mint ami ott, adott helyen ülepedett ki. Ezen eredmények bizonyítják, hogy a radon leányelemek bomlásából származó sejtmag illetve légúti generáció felbontású szövetdózisok vizsgálata a nyáktisztulás hatásának vizsgálata nélkül nem adhat reális, a humán tüdőt megfelelően leíró eredményeket. Bár az ICRP HRTM vizsgálja a nyáktisztulás hatását, e modell csak regionális felbontású, azaz nem tudja a kiülepedett részecskék mozgását megfelelő felbontással vizsgálni. Bár a légzőrendszer második légúti generációjában a dózis-intenzitás értékek akár háromszorosai lehetnek a nyolcadik légúti generációban szimulált értékekhez képest, a HRTM mégis egy régióként kezeli az első 8 légutat.

7.2. Az elnyelt sejtmagdózis-intenzitás számítások alapján megfogalmazott főbb következtetések

Számításaim alapján kijelenthető, hogy az elnyelt sejtmagdózis-intenzitás eloszlás a bronchiális légúti generációk mentén erősen inhomogén. Ezen inhomogenitás jellemzésére nem elegendő a bronchiális régió két szakaszra osztása (BB és bb). Az elsőtől a hatodik bronchiális légúti generációk epitéliumában található sugárérzékeny sejtek magjaiban számottevő mennyiségű energia nyelődik el az egyéb régiók sejtmagjaihoz képest. Ez nagymértékben megnöveli a lokális (centrális légúti) sejthalál és feltehetően a lokális mutációk kialakulásának valószínűségét. Számításaim alapján a centrális légutak azok, ahol az aktivitássűrűség és az elnyelt dózisintenzitások a legnagyobbak, ami azt sugallja, hogy a tüdőrák kialakulás valószínűsége is itt lehet a legjelentősebb. E hipotézist alátámasztják az irodalomban található tüdőpatológiai adatok (Cross, 1987, 1988).

A radon leányelemek belégzéséből származó biológiai hatás előrejelzéséhez az ICRP HRTM-nél jobb felbontású tüdőmodellre van szükség, sőt hangsúlyt kellene fektetni az egyetlen légúti generáción belüli terheléseloszlás jellemzéséhez is, amely CFD (Computational Fluid Dynamics) eljárással és mikrodozimetriai megközelítéssel megoldható.

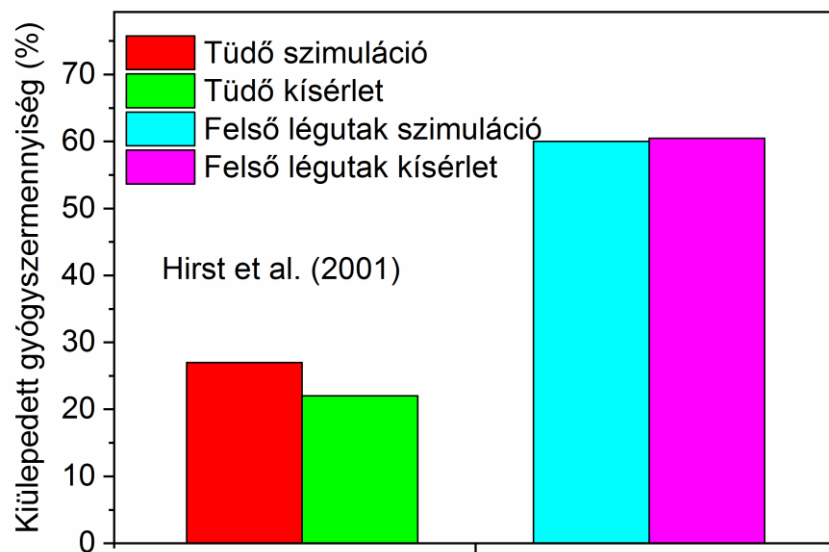
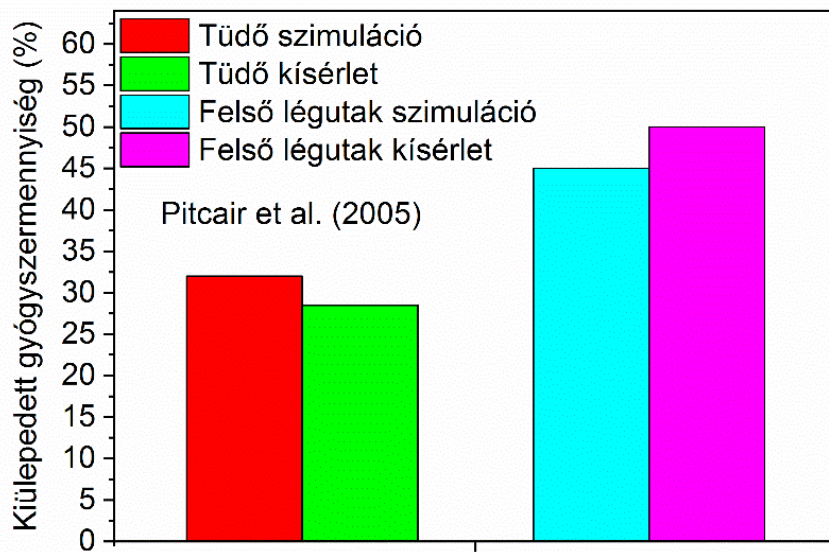
8. Modell validáció

8.1. A Sztochasztikus Tüdőmodell aeroszol gyógyszerek kiülepedéseloszlásának meghatározására kifejlesztett változatának validációja

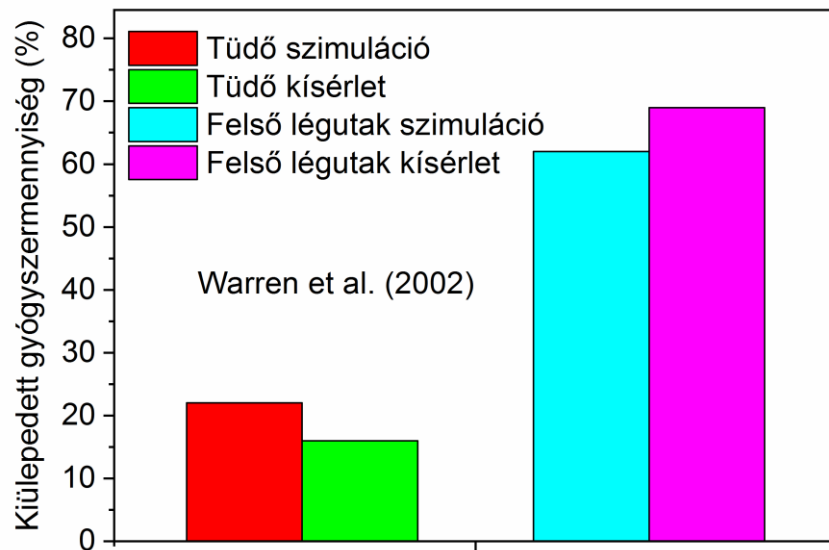
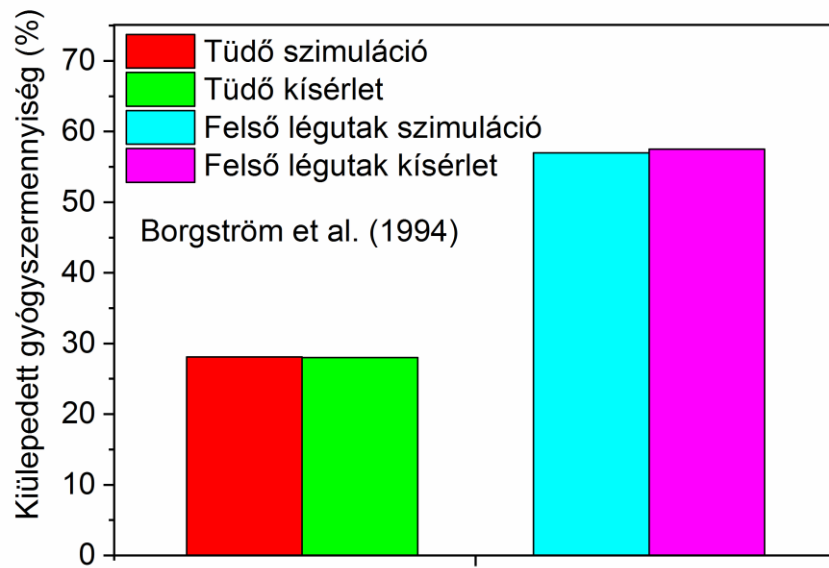
Az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának meghatározására optimalizált modellverzió validálása megvalósítható aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlását vizsgáló *in vivo* és *in vitro* kísérletekből nyert kiülepedéseloszlások segítségével. A rendelkezésre álló mérési adatok- a kísérleti technikák korlátozott teljesítőképessége miatt azonban legfeljebb regionális felbontásúak. Légúti generáció felbontású kísérletileg meghatározott kiülepedéseloszlás emberben ma még nem határozható meg. Ezért is pótolhatatlan a numerikus modellezés a tudomány e területén. A porinhalátorok közül számos tanulmányban vizsgálták a budesonide hatóanyag felső légúti és tüdőbeli kiülepedését Turbuhaler inhalátor használata esetén. Ilyen, radioaktívan nyomjelzett hatóanyagok scintigráfias vizsgálatát végezték el **négy *in vivo* kísérletben** (Borgström és társai, 1994; Hirst és társai, 2001; Warren és társai, 2002; Pitcairn és társai, 2005), **amelyek eredményeit összehasonlítottuk a Sztochasztikus Tüdőmodellel számolt eredményeivel (39-40. ábrák)**. Itt a felsőlégutakban és a tüdőben kiülepedett számított és mért gyógyszer dózisok kerültek összehasonlításra.

Mint az 39-40. ábrán látható, minden esetben jó egyezést kaptunk a mért és a számított eredmények között. A legnagyobb eltérést a negyedik, Warren és társai, 2002-es kísérlethez képest tapasztaltuk. Az általunk számolt tüdődepozíció ekkor 1,37-szer nagyobbak adódott, mint a kísérleti adat. A kísérleti felső légúti depozíció ugyanennél a kísérletnél 1,11-szerese az általunk számítottnak. Azonban ezek az adatok is igen jó „egyezésnek” felelnek meg.

Ezen kismértékű eltéréseknek számos oka lehet, ilyen például hogy más személyek vettek részt a scintigráfias kísérletekben, mint a modellszámításaink input adatait képező kísérleteinkben. A tüdőmorfológia és ezáltal a kiülepedési eloszlás is szignifikánsan eltérhet az egyes egyének között.



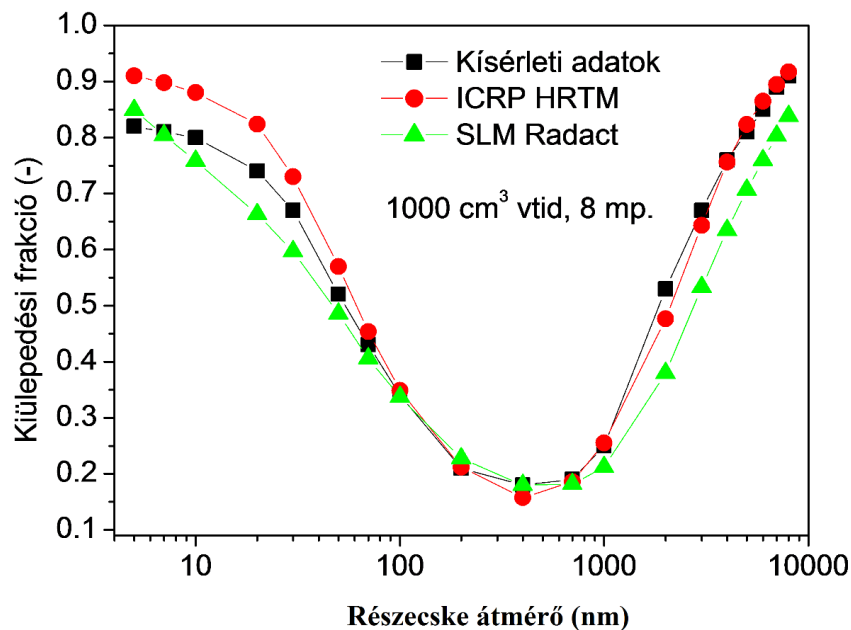
39. ábra A Sztochasztikus Tüdőmodellel számított eredményeink összehasonlítása az in vivo irodalmi szcintigráfias mérések eredményeivel I.



40. ábra A Sztochasztikus Tüdőmodellel számított eredményeink összehasonlítása az in vivo irodalmi szcintigráfias mérések eredményeivel II.

8.2. A Sztochasztikus Tüdőmodell Radact változatának validálása

A Sztochasztikus Tüdőmodell új radact változata által számított kiülepedési frakciókat összehasonlítottam az irodalomban elérhető részecske depozícióeloszlást vizsgáló kísérleti adatokkal (Heyder és munkatársai (1986)). A szimulált részecskeméretetek 5, 7, 10, 20, 30, 50, 70, 100, 200, 400, 700 nm, és 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 μm voltak. További ellenőrzésképpen elkészítettem a HRTM futtatható, FORTRAN nyelvű verzióját, amely alkalmas monodiszperz részecskék légzőrendszeri kiülepedésselőrlésának regionális (BB, bb, AI, ahol az AI az alveoláris-intersticiális részt jelöli) felbontású meghatározására. E modellnek a „Rapdose” nevet adtam. Összevettem a Radact által számolt regionális (tüdő+extrathorakális) kiülepedési adatokat az ICRP HRTM-el (Rapdose) számított eredményekkel.



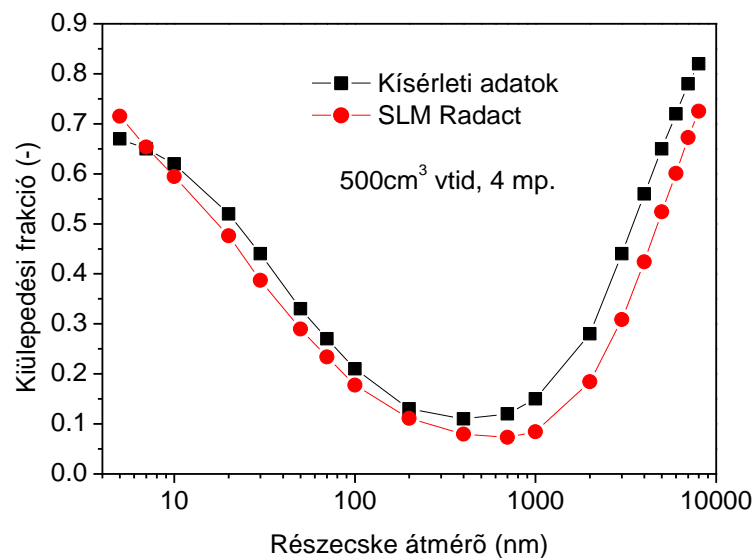
41. ábra Az ICRP HRTM-el és a Sztochasztikus Tüdőmodell Radact változatának (SLM Radact) segítségével meghatározott kiülepedési frakció értékek a kísérleti adatokkal való összehasonlítása I. (légzési térfogat: 1000 cm^3 , légzési periódusidő: 8s)

Ahogy az a 41. ábrán látható, mind a Sztochasztikus Tüdőmodell Radact verziója, mind a Rapdose által számított eredmények jó egyezést mutatnak a kísérleti adatokkal. A radon leányelemekre jellemző unattached ($\sim 1 \text{ nm}$) és attached (100-300 nm)

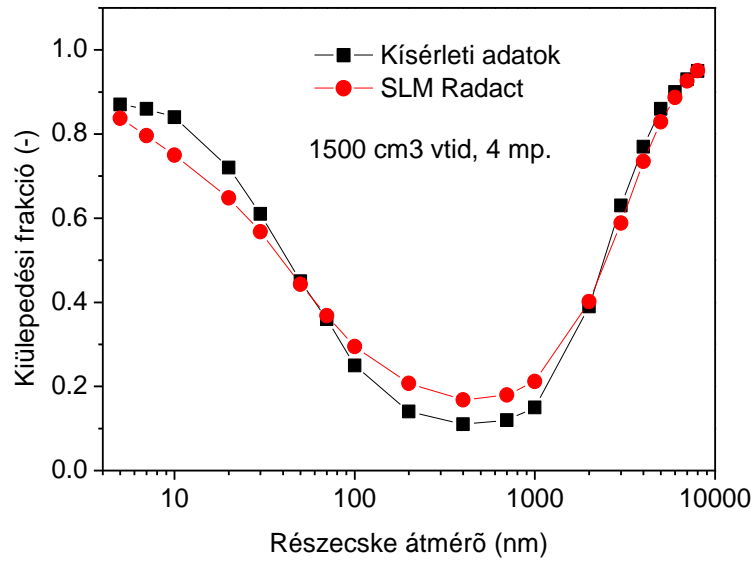
mérettartományokban különösen jól közelíti a Radact modellel számított kiülepedési eredmény a kísérleti adatokat. A kiülepedési hatásfok a részecskeméreten kívül függ továbbá a légzési mintázattól (a be és kilégzés hossza, a benntartás ideje), és a belélegzett térfogatáramtól, amely a légzési térfogat (tidal volume) belélegzési idő hányadosaként határozható meg. A 46. ábrán $1000 \text{ cm}^3/4 \text{ s} = 250 \text{ cm}^3/\text{s}$ a belélegzési térfogatáram. Ez megegyezik az ICRP 66 kiadványában meghatározott alvó légzési mód fizikai aktivitásával.

Az 42. ábrán az áramlási sebesség ugyanakkora, azonban a belélegzési térfogat és a belélegzési idő a fele a 41. ábrán lévő eseteknek. Ezeket a számítási eredményeket is összehasonlítottam irodalmi kísérleti adatokkal és az egyezés megint jó. A kiülepedési frakciók az előző ábrához képest kisebbek.

A harmadik esetben a kiülepedésre rendelkezésre álló idő ismét 2-2 másodperc volt, a belélegzett térfogatáram azonban $750 \text{ cm}^3/\text{s}$. Ez hasonló nagyságú a könnyű fizikai munkához tartozó értékekhez. **Mint az az 43. ábrán látható, ez esetben is jó egyezést tapasztalhatunk a mért adatokkal.**



42. ábra A Sztochasztikus Tüdőmodell Radact változatával meghatározott kiülepedési frakció értékek kísérleti adatokkal való összehasonlítása II. (légzési térfogat: 500 cm^3 , légzési periódusidő: 4s)



43. ábra A Sztochasztikus Tüdőmodell Radact változatának segítségével meghatározott kiülepedési értékek a kísérleti adatokkal való összehasonlítása III. (légzési térfogat: 1500 cm³, légzési priódusidő: 4s)

Az irodalmi kísérleti eredményekkel való összehasonlítás alapján mondhatjuk, hogy a Sztochasztikus Tüdőmodell (SLM) Radact változata alkalmas mind kicsi (nm-es átmérőjű) mind nagy (több mikrométeres) átmérőjű részecskék légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának meghatározására. A modell alkalmazható radon leányelemek, ultrafinom városi aeroszolok, és aeroszol gyógyszerek légúti kiülepedéseloszlásának akár légúti generációnkénti meghatározására is.

Összefoglalás

A környezeti levegőben általában nagyszámú aeroszol részecske található. A belélegzett aeroszolok egészségre gyakorolt hatásának meghatározása a fizika, a biológia, az orvostudomány, valamint a környezet- és egészségvédelem fontos feladata.

Az egészségre gyakorolt hatás vizsgálatának egyik lényeges eleme az inhalált részecskék légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának minél pontosabb meghatározása. A légúti depozícióeloszlás elemezhető **kísérleti úton** (szcintigráfia, gamma kamera, SPECT, PET, SPECT CT, PET CT, kilélegzett levegő elemzése és egyéb eljárások) vagy **numerikus modellezéssel (egész légzőrendszeri modellek, CFD szimulációk)**. A kísérleti eljárások felbontása azonban nem tesz lehetővé lokális (légúti generáció) szintű vizsgálatot ezért a tudomány e területén nélkülözhetetlenek a numerikus modellek.

A Sztochasztikus Tüdőmodell továbbfejlesztésével lehetővé tettem az aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának pontosabb vizsgálatát, valamint aktívan részt vettem az első egyénre szabható aeroszol gyógyszer terápiás módszer kidolgozásában. E módszernek köszönhetően **standard spirometriás adatok alapján egy optimalizáló szoftver/eszköz megadja, hogy a forgalomban lévő inhalációs gyógyszerek (hatóanyag és eszköz páros) közül melyik az, amelyik a leginkább javasolható és melyek azok, amelyek nem javasolhatók az adott betegnek.** A Sztochasztikus Tüdőmodell új verziója alkalmas a beteg (asztmás, emfizémás és COPD-s) tüdő sajátosságainak modellezésére is. **A Tüdőmodell e verziójának felhasználásával több referált folyóiratban megjelent tanulmány készült (Salma és munkatársai 2015, Farkas és munkatársai 2015, 2016, Jókay és munkatársai 2016, Fűri és munkatársai 2017).**

Az egyiptomi ipari eredetű szálló por méreteloszlására elvégzett számításaim igazolják, hogy a **belélegzett részecskék kiülepedéseloszlása jelentősen eltérhet egészséges és beteg tüdő esetén és a betegség súlyosbodásával a tüdődepozíció erősen növekszik.**

A természetes háttérsugárzás mintegy fele a radon leányelemeinek belégzéséből származik. A Sztochasztikus Tüdőmodell új **Radact modellváltozata – amelyet e dolgozat szerzője dolgozott ki – alkalmas a radon leányelemek légzőrendszeri kiülepedéseloszlásának meghatározására, valamint a kiülepedett izotópok**

nyáktisztulás hatására bekövetkezett helyváltoztatásának nyomon követésére. A kiülepedés- és tisztuláseloszlást bemenő adatként felhasználó dozimetriai modell alkalmas a radon leányelemek sejtmag-dózisterhelésének légúti generáció szintű meghatározására. Az ülő egészséges felnőtt nőre és férfire végzett számítások igazolják, hogy az elnyelt sejtmag-dózisintenzitások nagymértékben inhomogének a légzőrendszer bronchiális régióján belül és hogy a tisztulás figyelembevétele alapvetően fontos a dóziseloszlás meghatározásához.

A tisztulásból származó sejtmagdózis ülésre jellemző légzés esetén a nagy átmérőjű bronchiális légutakban többszöröse az elsődleges kiülepedésből származó dózishoz. Emiatt a terhelés leírásánál kiemelkedően fontos a nyáktisztulás hatásának figyelembevétele.

Az ICRP tüdőmodellje (HRTM, Human Respiratory Tract Model) az egész bronchiális régiót csak két részre osztja (nagy- és kis bronchusok). Emiatt nem képes az e részekben belüli terheléseloszlás egyébként jelentős inhomogenitásának és a tisztulás hatásának leírására. Ezért a belélegzett radioaktív részecskék biofizikai terhelésének jellemzésére a HRTM-nél jobb, legalább légúti generáció felbontású modellre van szükség.

Summary

There is usually a large number of aerosol particles in the environmental air. Determining the health effect of inhaled aerosols is an important task of physics, biology, medicine, environmental and health protection.

One of the most important elements of the assessment of the health effect is the determination of the deposition distribution of the inhaled particles. The airway deposition distribution can be analyzed experimentally (scintigraphy, gamma camera, SPECT, PET, SPECT CT, PET CT, exhaled air analysis and other procedures) or numerical modeling (whole respiratory models, CFD simulations).

With the further development of the Stochastic Lung Model, I have made it possible to test more accurately the deposition distribution of aerosol drugs and actively participated in the development of the first customizable aerosol drug therapeutic method. Using this method, based on standard spirometry data, an optimization software / device will provide the most suitable aerosol medicine (active substance and device pair) that is most recommendable and which ones cannot be

used by the patient. A new version of the Stochastic Lung Model is also suitable for modeling diseased (asthmatic, emphysemic and COPD) lung. This version of the Lung Model has been used preparing several publications in reviewed journals (Salma et al. 2015, Farkas et al., 2015, 2016, Jókay et al., 2016, Fűri et al., 2017).

The calculations made for the size distribution of dust from an industrial dust source in Egypt show that the deposition distribution of inhaled particles can be significantly different in healthy than in diseased lungs and with the aggravation of the disease the lung deposition is greatly increased.

About half of the natural background radiation comes from the inhalation of radon progenies. The new version of the Stochastic Lung Model, developed by the author of this work, is suitable for determining the deposition distribution of radon progenies in the respiratory tract and for tracking the displacement and decays of the deposited isotopes. The dosimetry model utilizing the deposition and clearance distribution as input data is suitable for the determination of the radiation burden of radon progenies in the respiratory system at airway generation level. Calculations for sitting healthy adult women and men demonstrate that absorbed cell nucleus dose intensity is largely inhomogeneous within the bronchial region of the respiratory system and that consideration of the clearance is essential for determining dose distribution.

The nucleus dose originating from clearance is much more than the dose from the primary deposition in the large bronchial airways. For this reason, it is crucial to simulate the clearance in lung dosimetry.

The ICRP Human Respiratory Tract Model (HRTM) divides the whole bronchial region into only two parts (large and small bronchi). Therefore, it is not able to describe the otherwise significant inhomogeneity of the radiation burden and the effect of clearance in these parts of the breathing system. Therefore, a better model, with at least airway generation resolution is required to characterize the biophysical effect of inhaled radioactive particles.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Balásházy Imrének a doktori munkám során nyújtott segítségéért, hasznos megjegyzéseiért és tanácsaiért.

Köszönet a Munkacsoportunk, az Elméleti Környezetfizikai Munkacsoport, valamennyi további tagjának, Farkas Árpádnak, Jókay Ágnesnek és Madas Balázs Gergelynek az évek során nyújtott praktikus segítségükért.

Köszönet Dr. Horváth Ákosnak, a Magyar Tudományos Akadémia Energiatudományi Kutatóközpontja főigazgatójának, aki biztosította számomra a kutatómunkához szükséges tárgyi és anyagi feltételeket.

Hasonló köszönettel tartozom Dr. Török Szabinának, a Környezetfizikai Laboratórium vezetőjének, aki támogatta munkám valamennyi fázisát.

Köszönöm továbbá az ELTE Környezettudományi Doktori Iskolának és a Magyar Tudományos Akadémiának, hogy lehetővé tették a doktori munkámat.

Hálával tartozom továbbá Szüleimnek, hogy megtanítottak a kitartásra, a munka szeretetére és a tudományos megismerés iránti igény szépségére.

Füri Péter

Irodalomjegyzék

- Asgharian, B., 2004. A model of deposition of hygroscopic particles in the human lung. *Aerosol Sci. Technol.* 38, pp. 938–947.
- Assi, K.H., Tarsin, W., Chrystin, H., 2006. High Performance Liquid Chromatography Assay Method for Simultaneous Quantitation of Formoterol and Budesonide in Symbicort Turbuhaler. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41: pp.325–328.
- Az asztma diagnosztizálásának, kezelésének és gondozásának alapelvei- A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása 2007. <http://ftszt.hu/docs/protokollok/PULM-asztma.pdf>
- Balásházy, I., Hofmann, W., 1993a. Particle deposition in airway bifurcations–I. Inspiratory flow. *J Aerosol Sci* 24, 745–772.
- Balásházy, I., Hofmann, W., 1993b. Particle deposition in airway bifurcations–II. Expiratory flow. *J Aerosol Sci* 24, pp. 773–786.
- Balásházy, I., Hofmann, W., 1994. The effect of blocked bronchial airways on particle deposition patterns within airway bifurcations. *J Aerosol Sci* 25, S1: 483-484.
- Balásházy, I., Hofmann, W., 2000. Quantification of local deposition patterns of inhaled radon decay products in human bronchial airway bifurcations. *Health Phys* 78, pp. 147–158.
- Balásházy, I., Hofmann, W., Heistracher, T., 2003. Local particle deposition patterns may play a key role in the development of lung cancer. *J Appl Physiol* 94, pp. 1719–1725.
- Balásházy, I., Moustafa, M., Hofmann, W., Szőke, R., El-Hussein, A., Ahmed, AR. 2005. Simulation of fiber deposition in bronchial airways. *Inhal. Toxicol* 17:(13) pp. 717-727.
- Balásházy, I., Alföldy, B., Molnár, AJ., Hofmann, W., Szőke, I., Kis, E. 2007. Aerosol drug delivery optimization by computational methods for the characterization of total and regional deposition of therapeutic aerosols in the respiratory system. *Curr. Comp. Aided. Drug. Des* 3:(1) pp.13-32.

- Balásházy, I., Kudela, G., Zichler, Sz., Dobos, E., Horváth, A., Szőke, R., Horváth, I., 2008. Inhalált aeroszolok légzőrendszeri kiülepedése. Köteles Gy (szerk.). Tanulmányok egyes környezeti, fizikai és kémiai tényezők hatásairól. pp. 1/1-1/22.
- Balásházy, I., Farkas, Á., Szőke, I., Konyicska-Egresi, J., Karlinger, K., Kerényi, T., Nagy, J., 2008. A radonterhelés sejtszintű modellezése. Köteles Gy (szerk.) Tanulmányok egyes környezeti, fizikai és kémiai tényezők hatásairól. pp. 2/1-2/19.
- Balásházy, I., Farkas, Á., Madas, B.G., Hofmann, W., 2009/1. Non-linear relationship of cell hit and transformation probabilities in a low dose of inhaled radon progenies. J. Radiol. Prot. 29, pp.147–162.
- Balásházy, I., Horváth, A., Sárkány, Z., Farkas, Á., Hofmann, W. 2009/2. Simulation and minimisation of airway deposition of airborne bacteria. Inhal Toxicol 21: pp.1021-1029.
- Beeckmans, J.M., 1965. Correction factor for size-selective sampling results, based on a new computer alveolar deposition curve. Annals Occupational Hygiene, 8, pp. 221-231.
- BEIR VI REPORT.1999: Health effects of exposure to radon. National Academy Press, Washington, D.C.,
- Boér, K., Sárkány, Z., Horváth, A., Balásházy, I., Hofmann, W., 2005. Investigating the possibility of individualized aerosol therapy applying a stochastic lung model. B MED SCI 78: (1) pp. 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, pp. 378- 394.
- Borgström, L., Bondesson, E., Moren, F., Trofast, E., Newman, S.P., 1994. Lung deposition of budesonide inhaled via turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. Eur. Respir. J. 7 (1), pp. 69–73.
- Brazaniuc, K., Sárkány, Z., Copotoiu, SM., Marusteri, M., Azamfirei, L., Kinga B., Balásházy, I., 2006. Investigating the possibility of aerosol therapy individualization

using the stochastic lung model. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 110:(2) pp. 295-298.

Brunekreef, B., Dockery, DW., Krzyzanowski, M., 1995. Epidemiologic studies on short-term effects of low levels of major ambient air pollution components. *Environ Health Perspect* 103: pp.3–13.

Buttini, F., Brambilla, G., Copelli, D., Sisti, V., Balducci, A.G., Bettini, R., Pasquali, I., 2015. Effect of flow rate on in vitro performance of NEXThaler in comparison with Diskus and Turbuhaler dry powder inhalers. *J. AerosolMed. Pulm. Drug Deliv.* 25, pp. 1–12.

Carstairs, J.R., Nimmo, A.J., Barnes, P.J., 1985. Autoradiographic visualization of betaadrenoceptor subtypes in human lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132, pp. 541–547.

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.

Cheng, YS., 2003. Aerosol deposition in the extrathoracic region. *Aerosol Science and Technology* 37: pp. 659-671.

Chopra, S.K., 1979. Measurement of tracheal mucociliary transport velocity in human smokers versus nonsmokers, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 119, Suppl. 205.

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, pp. 553–558.

Conway, J., 2012. Lung imaging - two dimensional gamma scintigraphy, SPECT, CT and PET. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64, pp. 357–368.

Corradi, M., Chrystyn, H., Cosio, B.G., Pirozynski, M., Loukides, S., Louis, R., Spinola, M., Usmani, O.S., 2014. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin. Drug Deliv.* 11, pp. 1497–1506.

- 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.
- Cross, F.T., 1988. Radon inhalation studies in animals (No. DOE/ER-0396). U.S. Department of Energy, Washington, DC. Eidemüller, M., Jacob, P., Lane, R.S.D., 50.
- Darby, S., Hill, D., Auviainen, A., Barrios-Dios, J. M., Baysson, H., Bochicchio, F., Deo, H., Falk, R., Forastiere, F., Hakama, M., Heid, I., Kreienbock, L., Kreuzer, M., Lagarde, F., Makelainen, I., Muirgead, C., Oberaigner, W., Pershagen, G., Ruanooravina, A., Ruosteenoja, E., Rosario, A. S., Tirmarshe, M., Tomasek, L., Whitley, E., Wichmann, H. E., Doll, R., 2005. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *British Medical Journal*, 330, pp. 223-226.
- De Boer, A.H., Hagedoorna, P., Gjaltemaa, D., Goedeb, J., Frijlinka, H.W., 2006. Air Classifier Technology (ACT) in dry powder inhalation part 4. Performance of Air Classifier Technology in the novolizer multi-dose dry powder inhaler. *Int. J. Pharm.* 310, pp. 81–89.
- De Boer, A.H., Gjaltema, D., Hagedoorn, P., Frijlink, H.W., 2015. Can ‘extrafine’ dry powder aerosols improve lung deposition? *Eur. J. Pharm. Biopharm.*
- Demoly, P., Hagedoorn, P., de Boer, A.H., Frijlink, H.W., 2014. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir. Med.* 108, pp. 1195–1203.
- Eidemüller, M., Jacob, P., Lane, R.S.D., Frost, S.E., Zablotska, L.B., 2012. Lung cancer mortality (1950–1999) among Eldorado uranium workers: A comparison of models of carcinogenesis and empirical excess risk models. *PLoS One* 7, e41431.
- Farkas, Á., Balásházy, I., Szőcs, K., 2006. Characterization of Regional and Local Deposition of Inhaled Aerosol Drugs in the Respiratory System by Computational Fluid and Particle Dynamics Methods. *J. Aerosol Med.* 19:pp. 329–343.
- Farkas, Á., Balásházy, I., 2007. Simulation of the effect of local obstructions and blockage on airflow and aerosol deposition in central human airways *J AEROSOL SCI* 38:(8) pp. 865-884.

- Farkas, Á., Hofmann, W., Balásházy, I., Szőke, I., Madas, B.G., Moustafa, M., 2011. Effect of site-specific bronchial radon progeny deposition on the spatial and temporal distributions of cellular responses. *Radiat Environ Biophys* 50, pp. 281–297.
- Farkas, Á., Jókay, Á., Fűri, P., Balásházy, I., Müller, V., Odler, B., Horváth, A., 2015. Computer modelling as a tool in characterization and optimization of aerosol drug delivery. *Aerosol Air Qual Res* 15: pp. 2466-2474.
- Farkas, Á., Jókay, Á., Balásházy, I., Fűri, 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.
- Findeisen, W., 1935. Über das Absetzen kleiner in der Luft susperdierten Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung. *Pflügers Archiv Ges. Physiologie* 236, pp. 367-379.
- Franks, L.M., Knowles, M., 2005. What is cancer?, in: Knowles, M., Selby, P. (Eds.), *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. Oxford University Press, New York.
- Fűri, 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*, DOI: 10.1080/08958378.2017.1326990
- Geiser, M., Rothen-Rutishauser, B., Kapp, N., Schürch, S., Kreyling, W., Schulz, H., Semmler, M., Im Hof, V., Heyder, J., Gehr, P., 2005. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ. Health Perspect* 113: pp. 1555-1560.
- Gerd, W., 2001. Verification of traffic emitted aerosol components in the ambient air of Cologne (Germany) *Atmospheric Environment* 35, pp. 5525–5536.
- GINA, 2015. (Global Initiative for Asthma) Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org/>.

- Gjaltema, D., Hagedoorn, P., Frijlink, H.W., de Boer, A.H., 2014. Are extra-fine particles from dry powder inhalers likely to improve lung deposition? *Eur. Respir. J.* 44 (Suppl. 58).
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, (GOLD 2017)
- Greenblatt, E.E., Winkler, T., Harris, R.S., Kelly, V.J., Kone, M., Venegas J. 2015. Analysis of Three-dimensional Aerosol Deposition in Pharmacologically Relevant Terms: Beyond Black and White ROIs. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 28: pp. 116–129.
- Haefeli-Bleuer, B., Weibel, E.R. 1988. Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anatomical Records* 220, pp. 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., Publisher: World Scientific Singapore, New Jersey, London, Hong Kong.
- Haughney, J., Price, D., Barnes, N.C., Virchow, J.C., Roche, N., Chrystyn, H., 2010. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respir. Med.* 104, pp. 1237–1245.
- Heyder, J., Gebhart, J., Rudolf, G., Schiller, C.F., Stahlhofen, W., 1986. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005 to 15 μm . *J Aerosol Sci* 17: pp. 811-825.
- Heyder, J., 2004. Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 1, pp.315–320.
- Hirst, P.H., Bacon, R.E., Pitcairn, G.R., Silvasti, M. and Newman, S.P. 2001. A Comparison of the Lung Deposition of Budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI Plus Spacer in Asthmatic Patients. *Respir. Med.* 95: pp. 720–727.
- 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, pp. 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, pp. 51- 63.
- Hoppentocht, M., Hagedoorn, P., Frijlink, H.W., de Boer, A.H., 2014. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 75, pp. 18–31.
- Horváth, A., Balásházy, I., Alföldy, B., Sárkány, Z., Major, T., 2006. Baktériumokat tartalmazó aeroszolok légzőrendszeri depozíciójának modellezése MED THORAC (BP) 59: (3) pp. 80-86.
- 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.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP), 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann ICRP* 37.
- Jacob, P., Rühm, W., Walsh, L., Blettner, M., Hammer, G., Zeeb, H., 2009. Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup Environ Med* 66, pp. 789–796.
- Johal, B., Howald, M., Fischer, M., Marshall, J., Venthoye, G., 2013. Fine Particle Profile of Fluticasone Propionate-formoterol Fumarate versus Other Combination Products: The Diffuse Study. *Comb. Prod. Ther.* 3: pp. 39–51.
- Jókay, Á., Farkas, Á., Fűri, 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.
- Koblinger, L., Hofmann, W., 1985. Analysis of human lungmorphometric data for stochastic aerosol deposition calculations. *Phys. Med. Biol.* 30, pp. 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*, 32, pp. 817–832.
- Köteles, Gy. 2004. Biológiai ismeretek és sugárvédelmi szabályozás. *Fizikai Szemle* 2004/7
- Landahl, H.D., 1950. On the removal of airborne droplets by the human respiratory tract. I. The Lung. *Bulletin of Mathematical Biology*, 12, pp. 43-56.
- Longest, P.W., Holbrook, L.T., 2012. In silico models of aerosol delivery to the respiratory tract – development and applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64, pp. 296–311.
- Lubin, J.H., Boice, J.D., Edling, C., Hornung, R.W., Howe, G., Kunz, W., Kusiak, R.A., Morrison, H.I., Radford, E.P., Samet, J.M., Tirmarche, M., Woodward, A., Yao, S.X., 1995. Radon-exposed underground miners and inverse dose-rate (protraction enhancement) effects. *Health Phys* 69, pp. 494–500.
- Madas, B.G., Balásházy, I., 2011/1. Mutation induction by inhaled radon progeny modeled at the tissue level. *Radiat Environ Biophys* 50, pp. 553–570.
- Madas, B.G., Balásházy, I., Farkas, Á., Szőke, I., 2011/2. Cellular burdens and biological effects on tissue level caused by inhaled radon progenies. *Radiat Prot Dosim* 143, pp. 253–257.
- Madas, B. G., 2016. Kis dózis, Nagy Érzékenység: A Sugárvédelmi szabályozás. Alapfeltevése és a Sejtek Hiperszenzitivitása.
- Majid, H., Winkler-Heil, R. and Hofmann, W. 2011. Effect of Intersubject Variability of Extrathoracic Morphometry, Lung Airways Dimensions and Respiratory Parameters on Particle Deposition. *J. Thorac. Dis.* 3: 156–170.
- Marek, S.R., Smyth, H.D.C., Garcia-Contreras, L., Cooney, D.J., Garmise, R.J., Jones, L.D. and Hickey, A.J. 2013. Medical and Pharmaceutical Aerosols. In *Aerosols Handbook. Measurement, Dosimetry and Health Effects*, Ruzer, L.S. and Harley, N.H. (Eds.), CRC Press: Boca Raton.
- Marx, Gy. 1996: Atommag közelben. Mozaik Oktatási stúdió pp. 197-202.

- Melani, A.S., Bracci, L.S. and Rossi, M. (2005). Reduced Peak Inspiratory Effort through the Diskus and the Turbuhaler due to Mishandling is Common in Clinical Practice. *Clin. Drug Invest.* 25: 543–549
- Mercer, R. R., Russell, M.L. and Crapo, J.D. 1991. Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. *Health Phys* 61, 117–130.
- Moustafa M, Mohamed A, Abdel-Rahman A, Hyam N. 2015. Mass size distributions of elemental aerosols in industrial area. *J Adv Res* 6:827–32.
- NCRP 1997. Deposition, Retention, and Dosimetry of Inhaled Radioactive Substances. NCRP Report No. 125, 1997, Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements
- Oberdörster, G., Castranova, V., Asgharian, B., Sayre, P., 2015. Inhalation Exposure to Carbon Nanotubes (CNT) and Carbon Nanofibers (CNF): Methodology and Dosimetry. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.*; 18(3-4): pp.121-212.
- Palen, J., 2003. Peak Inspiratory through Diskus and Turbuhaler, Measured by Means of Peak Inspiratory Flow Meter (In-Check DIAL). *Resp. Med.* 97: pp. 285–289.
- Pesznyák, Cs., Sáfrány, G. 2016. Sugárbiológia. Typotex
- Pitcairn, G., Reader, S., Pavia, D., Newman, S., 2005. Deposition of Corticosteroid Aerosol in the Human Lung by Respimat Soft Mist Inhaler Compared to Deposition by Metered Dose Inhaler or by Turbuhaler Dry Powder Inhaler. *J. Aerosol Med.* 18: pp. 264–272.
- 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.
- Robé, MC., Brenot, J., Gambard., J.P. Ielsch, G., Haristory, D., Labed, V., Beneito, A., Thoreaux, A., 2001. Radon in Buildings: A report on the situation in France, Institut de Protection et de Surete Nucléaire, Fontenay-aux-Rooses, France, *Indoor Built Environ* 10: pp. 325-331
- Saillaja, A.K., 2014. An Overall Review on Chronic Asthma. *Int. J. Pharm. Drug Anal.* 2: pp. 275–279.

- Salma, I., Fűri, P., Németh, Z., 2015. Lung burden and deposition distribution of inhaled atmospheric urban ultrafine particles as the first step in their health risk assessment. *Atmos Environ* 104: pp. 39–49.
- Sárkány, Z., Horváth, A., Boér, K., Ferenczi, A., Balásházy, I., Hofmann, W., 2005. Pneumococcus in the human airways: simulation with a stochastic lung model B MED SCI 78: (1) pp. 86-89.
- Schwartz, J., 1994. Air pollution and daily mortality: a review and meta-analysis. *Environ Res* 64: pp. 36–52.
- Stahlhofen, W., Rudolf, G., James, A.C., 1989. Intercomparison of Experimental Regional Aerosol Deposition Data. *J. Aerosol Med.* 2: pp. 285–308.
- Sturm, R., 2011. Age-dependence and intersubject variability of tracheobronchial particle clearance. *Pneumon* 24, pp. 77–84.
- Sturm, R., Hofmann, W., 2007. Stochastic modeling predictions for the clearance of insoluble particles from the tracheobronchial tree of the human lung. *Bull Math Biol* 69, pp. 395–415.
- 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. *RADIAT PROT DOSIM* 122: pp. 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 *RADIAT PROT DOSIM* 127: (1-4) pp. 68-72.
- Szőke, I., Farkas, A., 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. *Int J Radiat Biol* 84, pp. 127–138.
- Szőke, I., Farkas, Á., Balásházy, I., Hofmann, W., 2009. Stochastic aspects of primary cellular consequences of radon inhalation. *Radiat Res* 171, pp. 96–106.

- Szóke, R., Alföldy, B., Balásházy, I., Hofmann, W., Sziklai-László, I., 2007. Size distribution, pulmonary deposition and chemical composition of Hungarian biosoluble glass fibers. *INHAL TOXICOL* 19: (4) pp. 325-332.
- Tamura, G., Sakae, H., Fujino, S., 2012. In vitro evaluation of dry powder inhaler devices of corticosteroid preparations. *Allergol. Int.* 61, pp. 149–154.
- Taki, M., Marriott, C., Zeng, X.M., Martin, G.P., 2010. Aerodynamic deposition of combination dry powder inhaler formulations in vitro: a comparison of three impactors. *Int. J. Pharm.* 388, pp. 40–51.
- Tapio, S., Jacob, V., 2007. Radioadaptive response revisited. *Radiat Environ Biophys* 46, pp. 1–12.
- Tarsin, W.Y., Pearson, S.B., Assi, K.H., Chrystyn, H., 2006. Emitted dose estimates from Seretide Diskus and Symbicort Turbuhaler following inhalation by severe asthmatics. *Int. J. Pharm.* 316, pp. 131–137.
- Tarsin, W., Assi, K.H., Chrystyn, H., 2004. In vitro intra- and inter-inhaler flow rate-dependent dosage emission from a combination of budesonide and formoterol in a dry powder inhaler. *Journal of Aerosol Medicine* 17, pp. 25–32.
- Terzano, C., Di Stefano, F., Contii, V., Graziani, E., Petroianni, A., 2010 Air pollution ultrafine particles: toxicity beyond the lung. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 14: pp. 809-821.
- Tomasek, L., Rogel, A., Tirmarche, M., Mitton, N., Laurier, D. 2008. Lung cancer in French and Czech uranium miners: Radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat Res* 169, pp. 125–137.
- Trukhacheva, L.A., Gorpichenko, N.V., Dementyev, S.P. 2012. Comparative analysis of the in vitro equivalence of the metered aerosol inhalers Seretide and Tevacomb conducted by the new generation impactor next. *Pediatr. Pharmacol.* 9, pp. 70–74.
- Tsuda, A., Henry, FS., Butler, JP. (2013). Particle transport and deposition: basic physics of particle kinetics. *Compr Physiol* 3:1437–71.

- Tulic, M.K., Hamid, Q. 2006. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Clin. Chest Med.* 27, pp. 41–52.
- Turai, I. (szerk.), Köteles, Gy. (szerk.) 2014.: Sugáregészségtan Medicina Könyvkiadó Zrt.
- UNSCEAR 2000 Sources and effects of ionizing radiation Report to the General Assembly, with scientific annexes, New-York.
- United Nations. Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2009. Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 report to the General assembly, with scientific annexes. Volume 2, Scientific annexes C, D and E. United Nations, New York.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA). 2003. Assessment of risks from radon in homes (No. EPA Publications 402-R-03–003).
- Walsh, L., Tschense, A., Schnelzer, M., Dufey, F., Grosche, B., Kreuzer, M., 2010. The influence of radon exposures on lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Radiat Res* 173, pp. 79–90.
- Warren, S., Taylor, G., Smith, J., Buck, H. and Parry- Billings, M. 2002. Gamma Scintigraphic Evaluation of a Novel Budesonide Dry Powder Inhaler Using a Validated Radiolabelling Technique. *J. Aerosol Med.* 15: pp. 15–25.
- Weibel, E.R. 1963. Morphometry of the Human Lung. Springer Verlag and Academic Press, Berlin, New York.
- World Health Statistics 2008. <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en>.
- World Health Organization (WHO). 2009. Handbook on Indoor Radon. A Public Health Perspective.
- Xi, J., Si, X., Longest, W. 2014. Electrostatic charge effects on pharmaceutical aerosol deposition in human nasal–laryngeal airways. *Pharmaceutics* 6 (1), pp. 26–35.
- Xuexi, Tie., Dui, Wu., Guy, Brasseur. 2009. Lung cancer mortality and exposure to atmospheric aerosol particles in Guangzhou, China– *Atmospheric Environment* 2009 pp.2375-2377

Zanker, D., Ehlich, H., Sommerer, K., Mariotti, F., Riolo, D., Cocconi, D., Lutero, E. 2011. Development of a robust technique of radiolabelling beclometasone dipropionate (BDP) with ^{99m}Techneium in a BDP/Formoterol dry powder inhaler. Poster, Drug Delivery to the Lungs. DDL Conferences in Edinburgh.

[http://tudasbazis.sulinet.hu/hu/termesztudomanyok/biologia/biologia-11-
evfolyam/tevekenyseg-az-ember-taplalkozasa-legzese-temakorhoz/az-orrureg-a-
garat-es-a-gege](http://tudasbazis.sulinet.hu/hu/termesztudomanyok/biologia/biologia-11-
evfolyam/tevekenyseg-az-ember-taplalkozasa-legzese-temakorhoz/az-orrureg-a-
garat-es-a-gege)

<http://www.az-emberi-test.eoldal.hu/cikkek/a-legzes-menete/>

[https://www.mozaweb.hu/Lecke-BIO-Biologia_11-
A_legzorendszer_felepitese_es_mukodese-102557](https://www.mozaweb.hu/Lecke-BIO-Biologia_11-
A_legzorendszer_felepitese_es_mukodese-102557)

<http://www.webbeteg.hu/cikkek/asztma/286/az-asztma-es-tunetei>

<http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tkt/kornyezettechnika-eloszo/ch08s03.html>

<http://mkweb.uni-pannon.hu/tudastar/ff/04-levego/Levegokornyezet.xhtmll>

<http://www.epithelix.com/products/mucilair>

http://www.osski.hu/kiadvanyok/sugbiol/sugarbiologia_tankonyv.pdf

<https://www.radiologyinfo.org/en/pdf/safety-xray.pdf>

<http://sugarbio.blogspot.hu/>

<http://www.srim.org>

<http://www.npp.hu/kornyezet/SugVedIsm.html>

ADATLAP

a doktori értekezés nyilvánosságra hozatalához*

I. A doktori értekezés adatai

A szerző neve: Fűri Péter.....

MTMT-azonosító: 10038735.....

A doktori értekezés címe és alcíme: Inaktív részecskék és radon leányelemek légúti transzportjának numerikus modellezése (A Sztochasztikus Tűdőmodell fejlesztése és alkalmazása)

DOI-azonosító⁴⁶: 10.15476/ELTE.2018.228

A doktori iskola neve: Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar,
Környezettudományi Doktori Iskola

A doktori iskolán belüli doktori program neve: Környezetfizika program

A témavezető neve és tudományos fokozata: dr. Balásházy Imre, az MTA doktora

A témavezető munkahelye: Magyar Tudományos Akadémia, Energiatudományi Kutatóközpont

II. Nyilatkozatok

1. A doktori értekezés szerzőjeként

a) hozzájárulok, hogy a doktori fokozat megszerzését követően a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban. Felhatalmazom a Természettudományi kar Dékáni Hivatali Doktori, Habilitációs és Nemzetközi Ügyek Csoportjának ügyintézőjét, hogy az értekezést és a téziseket feltöltse az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba, és ennek során kitöltse a feltöltéshez szükséges nyilatkozatokat.

b) kérem, hogy a mellékelt kérelemben részletezett szabadalmi, illetőleg oltalmi bejelentés közzétételéig a doktori értekezést ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

c) kérem, hogy a nemzetbiztonsági okból minősített adatot tartalmazó doktori értekezést a minősítés (*dátum*)-ig tartó időtartama alatt ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

d) kérem, hogy a mű kiadására vonatkozó mellékelt kiadó szerződésre tekintettel a doktori értekezést a könyv megjelenéséig ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban, és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban csak a könyv bibliográfiai adatait tegyék közzé. Ha a könyv a fokozatszerzést követően egy évig nem jelenik meg, hozzájárulok, hogy a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban.

2. A doktori értekezés szerzőjeként kijelentem, hogy

a) az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba feltöltendő doktori értekezés és a tézisek saját eredeti, önálló szellemi munkám és legjobb tudásom szerint nem sértem vele senki szerzői jogait;

b) a doktori értekezés és a tézisek nyomtatott változatai és az elektronikus adathordozón benyújtott tartalmak (szöveg és ábrák) mindenben megegyeznek.

3. A doktori értekezés szerzőjeként hozzájárulok a doktori értekezés és a tézisek szövegének plágiumkereső adatbázisba helyezéséhez és plágiumellenőrző vizsgálatok lefuttatásához.

Kelt: 2018.11.05.

.....
a doktori értekezés szerzőjének aláírása

*ELTE SZMSZ SZMR 12. sz. melléklet

