

A mukociliáris tisztulás hatása a bronchiális légutak sugárterhelésére

Farkas Árpád*

Magyar Tudományos Akadémia Energiatudományi Kutatóközpont
1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33.

*farkas.arpad@energia.mta.hu

Title and abstract – The effect of mucociliary clearance on the radiation burden of human bronchial airways.

The primary objective of this work was to investigate the effect of mucociliary clearance on the distribution of the inhaled radon progenies deposited in the bronchial airways, and on the killing and transformation probabilities of the epithelial cells. The simulations were performed by a new deposition-clearance model and by the application of our earlier biological models. According to the results, like deposition, clearance is also nonuniform. A slow clearance zone develops exactly in the region of deposition hot spot, that is, the carinal region. However, mucociliary clearance decreases the degree of particle inhomogeneity by a factor of roughly 5. Particles upcleared from the deeper conductive airways traverse the target bifurcation in about 20 minutes and do not accumulate in the slow clearance area because of their tendency to avoid it. Cell death and transformation probabilities in the peak of the bifurcation are significantly lowered by clearance. Present results may serve as important inputs for lung cancer risk models and contribute to the establishment of plausible dose-effect relationships in the range of low doses.

Keywords – mucociliary clearance, radio-aerosol distribution, local cell death and cell transformation frequency

Kivonat – A cikkben bemutatott munka célja a csillószőrös tisztulás hatásának számítógépes vizsgálata a bronchiális légutakban kiülepedett radonleányelemek eloszlására és a sugárzás olyan sejtszintű hatásaira, mint a sejthalál és a sejtranszformáció. A szimulációkat egy új numerikus kiülepedés-tisztulás modellel végeztem, de korábbi biológiai modelljeinket is alkalmaztam. Jelen számítások szerint a radioaeroszoloknak nemcsak a bronchiális légúti kiülepedése, de a tisztulása sem homogén. A modellszámítások alapján a légúti elágazások csúcsában található lassú tisztulási zóna egybeesik a kiülepedési forró területtel. Mindemellett, a nyáktisztulás a primer kiülepedésből származó inhomogenitás mértékét egy megközelítőleg 5-ös faktorral csökkenti. A mély régióból feltisztult részecskék átlagosan 20 percet töltenek a modellezett elágazásban és nem torlódnak fel az elágazás csúcsában, mert elkerülik azt. A légúti elágazások csúcsában a bomlások okozta sejthalál- és a sejtranszformáció-valószínűségek erősen érzékenyek a csillószőrös tisztulás figyelembevételére, mely rendszerint csökkenti azokat. Azon túlmenően, hogy a jelen eredmények rámutatnak a kiülepedett radioaeroszol részecskék dinamikájának néhány fontos, eddig nem tanulmányozott aspektusára, az eddigieknél pontosabb adatokkal is szolgálnak a rákkeletkezési kockázati modellek számára, hozzájárulva a pontosabb dózis-hatás összefüggések jövőbeni feltárásához.

Kulcsszavak – mukociliáris tisztulás, légúti radioaeroszol-eloszlás, lokális sejthalál és, sejtranszformáció gyakoriság

BEVEZETÉS

A jelenkori sugárvédelem egyik központi kérdése a sugárterhelés és a biológiai válasz (hatás) közötti összefüggés megállapítása a kis dózisos esetekben, vagyis abban a tartományban, amelybe a népesség túlnyomó többségének a sugárterhelése esik. Az aktuális sugárvédelmi szabályozási rendszer praktikus okokból és elegendő ellenbizonyíték hiányában a lineáris küszöb nélküli (LNT) elméleten alapszik, amely szerint bármilyen kis többletdózis többletkockázattal jár, azzal a megjegyzéssel, hogy a nagyon kis dózisos tartományban a bizonytalanságok nagyok és ezek csökkentése érdekében további kutatások szükségesek [1]. A pontos dózis-hatás összefüggés meghatározásának egyik nélkülözhetetlen alapfeltétele a terhelés mértékének ismerete. Ez sok esetben még akkor sem triviális, ha a környezeti sugárzasi szint ismert. A szervezetbe jutó és azt terhelő aktivitás számos tényezőtől függ és az itteni átlagos terhelés meghatározása sem egyszerű feladat, nem beszélve a terhelés térbeni eloszlásának ismeretéről. A belső sugárterhelés pontos eloszlása kísérleti meghatározásának a szervezeten vagy valamely szerven belül egyebek mellett komoly technikai és etikai akadályai is vannak. Ezzel szemben, a számítógépes modellezés egy kézenfekvő és hatékony eszköz lehet a radionuklidok szervezeten belüli térbeni eloszlásának meghatározására. Ez elsősorban olyan esetekben lehet indokolt, amikor a terhelés eloszlása erősen egyenlőtlen, mint például a radonleányelemek belégzéséből és elbomlásából származó bronchiális sugárterhelés. Ilyenkor a sejtszintű elváltozások eloszlása is inhomogén lesz a szöveten vagy a szervezeten belül, aminek az eredő egészségügyi hatása más lehet, mint az egyenletesen eloszló terhelésből származó hatás. Korábbi numerikus szimulációink eredményeként kimutattuk, hogy a sajátos légúti morfológiának és a légúti részecskedinamikának köszönhetően a radioaeroszolok bronchiális kiülepedése fokozottan inhomogén. A légúti elágazások csúcsában a részecskesűrűség az átlagosnak akár több százszorosa is lehet a belélegzett részecskék méreteloszlásától, a légzési módtól, a vizsgált légúti felület területétől és egyéb paramétereiktől függően. A primer depozíciónak megfelelő részecskeloszlást azonban a mukociliáris tisztulás (más szóval nyáktisztulás vagy csillósörös tisztulás) is módosíthatja. A nyáktisztulás a kiülepedett részecskéknek a konduktív légutak felületét borító vékony (~5 μm), erősen viszkózus nyákréteg által történő garat felé szállítását jelenti. A nyákréteg mozgását a légúti hámszövet tetején (légutak belső falán) található csillósörök koordinált mozgása biztosítja. Ha a kiülepedett radioizotóp felezési ideje elég hosszú ahhoz, hogy közben a nyáktisztulás az izotópokat (vagy azokat a részecskéket, amire az izotópok kitapadtak) elmozdítsa eredeti kiülepedési helyükről, akkor az aktivitáseloszlás nem egyezik meg a kiülepedéssel. Ilyen esetekben fontos lehet nemcsak a kiülepedés, hanem a tisztulás modellezése is, ugyanis a radioizotópok térbeni és időbeni eloszlását a két jelenség együttes hatása adja meg. A természetes háttérsugárzásból származó effektív dózis több mint felét adó radonleányelemek felezési ideje alatt a nyák egy-két centiméter utat tesz meg [2], ami bőven elegendő ahhoz, hogy a radonleányelem ne ott bomoljon el, ahol kiülepedett. Fontos kérdés, hogy a kiülepedés utáni erősen inhomogén radioaktív részecskeloszlást a tisztulás mennyire képes „szétkenni”, vagyis hogy a bomlási helyek térbeni eloszlása inhomogén marad-e, és ha igen, milyen lesz az inhomogenitás mértéke a primer depozícióból származó inhomogenitáshoz képest. Ugyancsak érdekes, hogy az inhomogén kiülepedés és a mukociliáris tisztulás figyelembe vételének milyen szerepe van a sugárzás indukálta sejtszintű folyamatok pontos leírásában. E kérdések tisztázására egy összetett kiülepedés-tisztulás modellt fejlesztettem ki, melynek felépítését a következő fejezetben mutatom be. Az ezt követő fejezetben bemutatom a modell alkalmazásával kapott eredményeket és azok értelmezését. A cikket a megfelelő következtetések levonásával és mellékletekkel zárom.

MÓDSZEREK

A bevezetésben megfogalmazott célok elérése érdekében egy komplex numerikus modellt dolgoztam ki. A radioaeroszol részecskéknek a kiülepedés és a tisztulás eredményeként kialakuló eloszlását egy a tüdő jobb felső lebenyéből származó, 4.-5. légúti generációs számnak megfelelő háromdimenziós elágazásmodellben vizsgáltam (lásd 1. ábra, a légúti generációk számozása a légcsőtől kezdődik, melynek generációs száma 1). A bifurkációt definiáló morfológiai (geometriai) paraméterek értékeit az 1. táblázat tartalmazza.

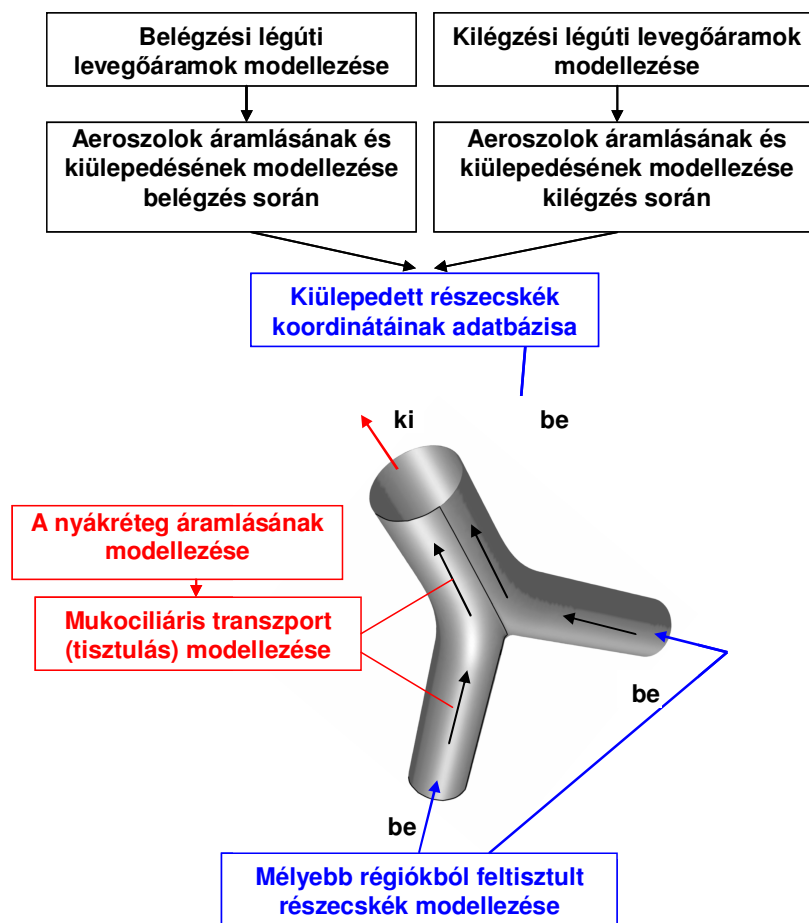
1. táblázat. A modellezett légúti elágazás geometriai paraméterei

anyaág hossza (cm)	leányágak hossza (cm)	anyaág átmérője (cm)	leányágak átmérője (cm)	elágazási szögek (°)	leányágak görbületi sugara (cm)	karina görbületi sugara (cm)
0,72	1,2	0,56	0,45	35	1,43	0,1

Azért esett a választás e légúti egységre, mert egyfelől a korábbi számítások szerint a centrális légutakban a modellezett elágazás környezetében a legnagyobb az egységnyi felületre kiülepedett részecskék száma, másrészt a szakirodalom alapján [3-4] a radonnak tulajdonítható kóros elváltozások is itt fordultak elő a legnagyobb gyakorisággal. A nagyobb légúti szegmensben történő modellezésnek jelenleg még gépkapacitáshoz köthető akadálya van. Ugyanakkor, mivel a hörgőfa ilyen elágazásegységekből épül fel, még ha a számított értékek elágazásról-elágazásra különböznek is, az itt tapasztalt tendenciák várhatóan más elágazásokban is fellelhetők. Mivel ez a reprezentatív légúti szegmens képezi a jelen munka tárgyát, a későbbiekben többször célelágazásnak fogom nevezni.

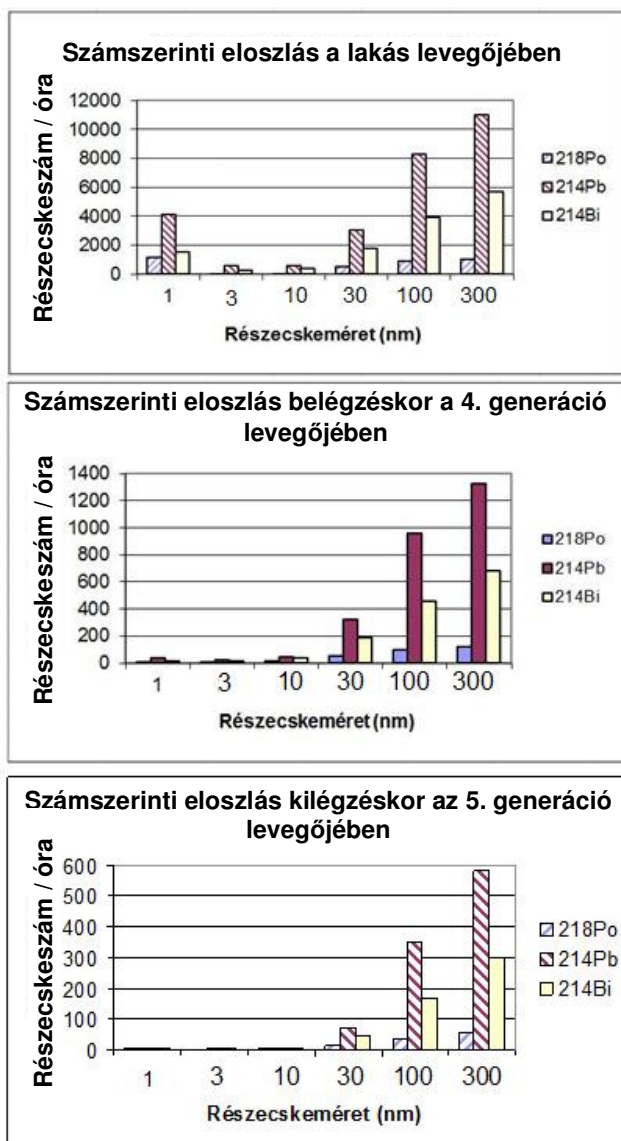
Az 1. ábrán látható 5 μm vastag nyákrétegbe két úton kerülhetnek részecskék: belégzés vagy kilégzés során történő kiülepedéssel, vagy a magasabb generációs számmal jellemzett mélyebb légutakból történő feltisztulással. Ez utóbbi esetben a két leányág bemenetén a felfelé (garat irányába) kúszó nyákkal együtt jutnak a részecskék a rendszerbe. Ugyanakkor, a modellezett nyákréteg-geometriát a tisztulás következményeként el is hagyhatják a részecskék az anyaág végénél. Az 1. ábra a célgeometrián kívüli szimuláció menetének vázlatát is mutatja.

A kiülepedési helyek pontos meghatározásához modelleztem a ki- és belégzési levegőáramokat, majd a bemeneteken (belégzéskor az anyaág, kilégzéskor a leányágak eleje) az átlagos lakásra jellemző expozíciós adatoknak (50 Bq/m^3 -es egyensúlyi radon aktivitáskoncentráció, 0,6/0,29/0,2-es $^{218}\text{Po}/^{214}\text{Pb}/^{214}\text{Bi}$ aktivitáskoncentráció arányok és 0,4-es egyensúlyi tényező [5]) és részecskeméret-eloszlásnak megfelelően radioaktív részecskéket sorsoltam és követtem azokat, amíg kiülepsznek, vagy kiülepedés nélkül elhagyják a rendszert. A depozíciós helyek koordinátáit egy adatbázisba mentettem. Ugyanitt feljegyzésre került, hogy a részecske a rövid felezési idejű radonbomlástermékek közül melyiket tartalmazza. A szimulációk során a ^{218}Po , ^{214}Pb , ^{214}Bi és ^{214}Po izotópok (illetve az őket hordozó aeroszol részecskék) transzportját, kiülepedését és tisztulását vettem figyelembe. Az egészségügyi hatások tekintetében az alfabomló ^{218}Po és ^{214}Po izotópok a legrelevánsabbak, itt a ^{214}Bi béta-bomlása során 99,8 % valószínűséggel keletkező ^{214}Po gyakorlatilag azonnal (0,174 s felezési idővel) elbomlik a stabil ^{210}Po -re.



1. ábra. A modellezett légúti elágazás és a modellezés főbb lépései

A modellezett elágazásba belégzéskor az anyaágon, kilégzéskor pedig a leányágakon keresztül bejutó radioaeroszol részecskék számának és méreteloszlásának meghatározásához a környezetre jellemző méreteloszláson kívül szükség van a depozíció ismeretére is a modellezett elágazást megelőző nagy légutakban és az azt követő mélyebb légutakban is. Ezen kiülepedési értékeket a Koblinger & Hofmann [6] által kifejlesztett egész légzőrendszeri Sztochasztikus Tüdőmodellel számítottam ki. A 2. ábra a lakásra jellemző részecskeméreteloszlást és a modellezett geometriába jutó részecskék méreteloszlását mutatja. Míg a felső panelt a szakirodalomból származtattam [7], a középső és alsó paneleken látható eloszlások a Sztochasztikus Tüdőmodellel kapott eredmények alapján készültek. A mélyebb régiókból feltisztuló izotópok közül csak a még aktívakat vettem figyelembe. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a modellezett elágazáshoz csupán a 6.-8. generációból tisztulhatnak fel aktív izotópok vagy azokat hordozó részecskék, ugyanis az ennél mélyebb régiókból származók már lebomlottak és ^{210}Pb formájában érik el az 5. generációs légutakat. Annak kiszámítására, hogy a mélyebb légúti régiókból pontosan hány és milyen aktív izotóp jut fel, a kiülepedésen kívül az adott generációs számú légútra jellemző átlagos nyáksebességre [2] és a bomlási sor keletkezés-bomlási egyenleteire is szükség van. Ezen képleteket az 1. számú melléklet tartalmazza. Az egyenletek alapján egy programot írtam, melynek inputja a kiülepedett izotópok légúti generációnkénti száma és fajtája (sztochasztikus tudómodellel kapjuk), outputja pedig az 5. generációs leányágakat elérő izotópok száma és típusa.



2. ábra. A radioaeroszol részecskék átmérőjének számszerinti eloszlása a lakás levegőjében (felső panel), valamint belégzéskor a modellezett elágazás anyagának bejáratánál (középső panel) és kilégzéskor a leányágak bejáratánál (alsó panel)

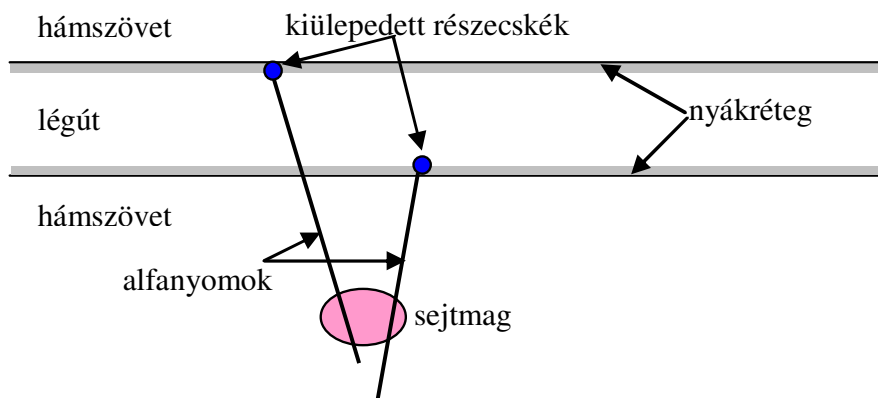
Az 1. ábrán feltüntetett modellezési lépések mindegyikét numerikus fluidum- és részecskedinamikai módszerek segítségével valósítottam meg, melyekhez a FLUENT nevű kereskedelmi szoftvert [21] és saját fejlesztésű programokat használtam. A belélegzett levegőt és a nyákot kontinuumnak tekintettem (Euler módszer), míg a részecskéket egyenként követtem (Lagrange formalizmus). A modellezés során ülő helyzetnek megfelelő légzési módot feltételeztem (orrlégzés, 18 L/perces térfogatáram, 5 s-os légzési periódus [22]). Az Euler-Lagrange modellezés részleteit korábbi munkáinkban (pl. [8]-ban) részletesen bemutattuk. Mivel a kiülepedés és a tisztulás egyidejűleg zajlanak, szükség volt egy új program megírására is, melynek célja, hogy kis időbontással figyelembe vegye mind a kiülepedés, mind pedig a tisztulás okozta részecskeeloszlás változásokat. A szoftver minden időlépésben kisorsolja (a kiülepedési adatbázisból), hogy mely részecskék ülepsznek ki és hogy mely részecskék lépnek be a leányágakon (a fent leírt saját program outputja alapján),

illetve melyek hagyják el azt az anyaág végénél. Ugyanakkor, kiszámítja a bent lévő részecskék új pozícióját és figyelembe véve a felezési időket megvizsgálja, hogy az aktuális időlépés alatt mely izotópok bomlanak el. Mielőtt a program a következő időlépésre térne, a bomlások helyét és az alfaenergiákat egy fájlba kiírja. A részecskepályákat közel egymásodperces időfelbontással határoztam meg, ami egy-egy trajektóra esetében akár 1000-1200 időlépést is jelenthet.

Annak érdekében, hogy a tisztulás figyelembe vételének hatását biológiai vonatkozásban is láthassuk, egy egyszerű sejtpusztulás- és sejtranszformáció-modellt is alkalmaztam. A modell két alapvető feltételezéssel él, melyek *in vitro* sejtenyészetek besugárzási eredményein alapulnak [9-10]. Ha az alfarészecske eltalálja egy sejt magját, akkor annak túlélési esélye exponenciálisan csökken a sejtmagdózissal, míg transzformációjának valószínűsége arányos a kapott dózissal. A modell matematikai leírását a 2. számú melléklet tartalmazza.

Annak kiszámítására, hogy melyik sejtet milyen és hány alfarészecske talál el, illetve hogy a találat mekkora energialeadással jár, az általunk korábban kifejlesztett és publikált [11] sejttalálási modellt alkalmaztam. Az eljárást vázlatosan a 3. ábra szemlélteti. A módszer lényege, hogy irodalmi adatok alapján [12] rekonstruáljuk a tüdőhám szövet háromdimenziós sejtstruktúráját, majd a bomlások helyéről alfanyomokat indítunk véletlenszerűen valamilyen irányba. Ha az alfanyom (alfarészecske egyenes pályája) metszi a sejtmagot, akkor kiszámítjuk, hogy mekkora energiát ad le annak, majd alkalmazzuk a fent leírt sejthalált és sejtranszformációt leíró modellt.

A számításokat három esetben végeztem el: egyenletes kiülepedést feltételezve tisztulás nélkül, inhomogén kiülepedésre tisztulás nélkül és inhomogén kiülepedésre tisztulással. Az eredményeket a következő fejezetben mutatom be.



3. ábra. Kiülepedett radionuklidoktól származó alfarészecskék és a tüdőhám sejtmagjai kölcsönhatásának vázlatos modellje. Ismerve a sejtet eltaláló alfarészecskék bomlás utáni kezdeti kinetikus energiáit és a szövetre és levegőre vonatkozó Bragg-féle energialeadási függvényeket, valamint a magon belüli húrok hosszát, a sejtmag által elnyelt energia kiszámítható.

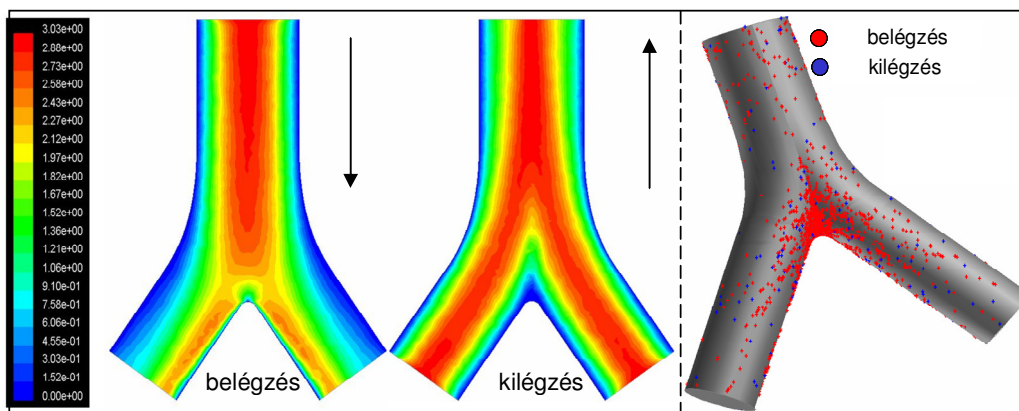
EREDMÉNYEK

A szimulációs eredményeket a prezentálás szempontjából két alfejezetre osztottam. Az első alfejezetben a részecskék légzőrendszeri eloszlását általánosan mutatom be, vagyis az eredmények nem szorítkoznak a radioaeroszolokra. A második alfejezetben bemutatott eredmények kimondottan radioaeroszolokra és radonbomlástermékekre vonatkoznak. Mivel a munka központi kérdése a mukociliáris tisztulás köré csoportosul, az eredmények bemutatása során is elsősorban a tisztulásnak a részecskeeloszlásra, a második alfejezetben pedig

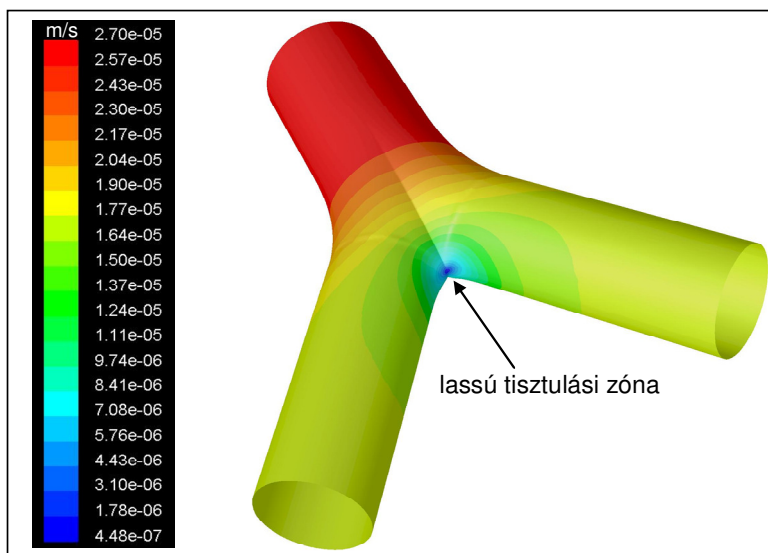
sajátosan a radonleányelemek eloszlására gyakorolt hatására fókuszálok. Mindezt az egészségügyi hatások szemszögéből is megvilágítom, így néhány biológiai aspektus bemutatására is sor kerül ez utóbbi alfejezetben.

Általános, nem csak radioaktív részecskékre érvényes eredmények és megállapítások

Amint azt a bevezetőben is említettem és a korábbi munkáinkban is kimutattuk [18-20], az inhalált aeroszolok légúti depozícióeloszlása korántsem egyenletes. A bronchiális légutakban a részecskék preferált kiülepedési helye az elágazások központi régiójában található, különös tekintettel az elágazások csúcsára (karina régió). A 4. ábrán, mely a levegő szimulált sebességtere mellett a lakóterben inhalált radonleányelemek be- és kilégzési depozícióeloszlását is mutatja, jól tetten érhető a kiülepedés helyspecifikus jellege. Látható, hogy belégzéskor lényegesen több részecske ülepszik ki, mint kilégzéskor. A numerikus adatokból bizonyítható továbbá, hogy az inhalációs kiülepedés inhomogénebb, mint az exhalációs, valamint az is hogy a részecskefeldúsulás az elágazás csúcsában a legintenzívebb. Fontos megjegyezni, hogy az ábrán csak a primer kiülepedés (azaz tisztulás és radioaktív bomlás nélkül) került bemutatásra, továbbá, hogy a kiülepedés mechanizmusa szempontjából nem releváns, hogy a részecskék radioaktívak vagy sem. Mivel az ábrán látható mintázat esetében a tisztulás még nincs figyelembe véve, mindegyik részecske megmarad az eredeti helyén és ilyen esetben a kiülepedett részecskék száma egyenesen arányos az expozíciós idővel. Lássuk, hogyan módosítja mindezt a mukociliáris tisztulás. Összhangban a *Módszerek* fejezetben leírtakkal, a tisztulás modellezéséhez szükség van a nyákréteg áramlásának ismeretére, ezért először annak sebességterét mutatom be.



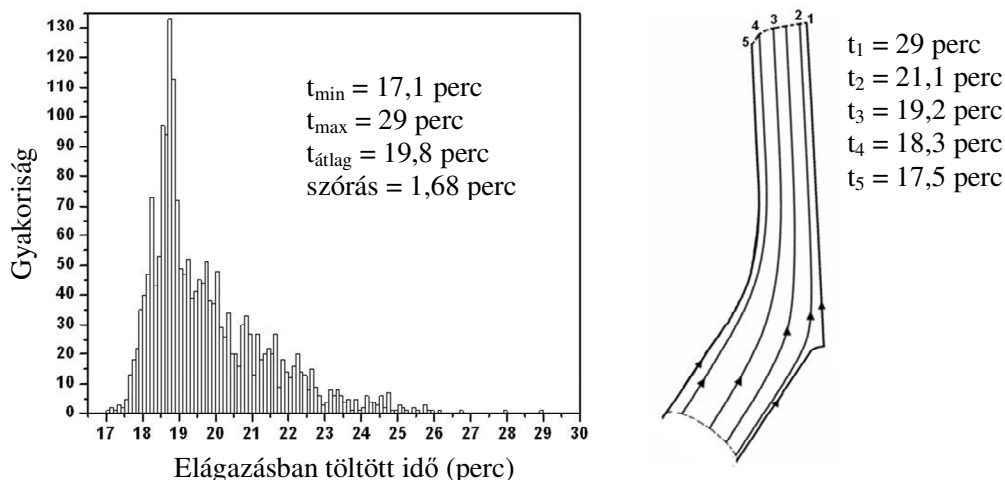
4. ábra. Be- és kilégzés során kialakuló levegő-sebességmezők az elágazás fősíkjában (bal oldal) és a radonleányelemek kiülepedési mintázata belégzés (piros pontok) és kilégzés (kék pontok) során (jobb oldali panel). A mintázat lakásnak és nyugodt légzésnek megfelelő 24 órás inhalációs időtartamra vonatkozó kumulatív kiülepedést szemléltet.



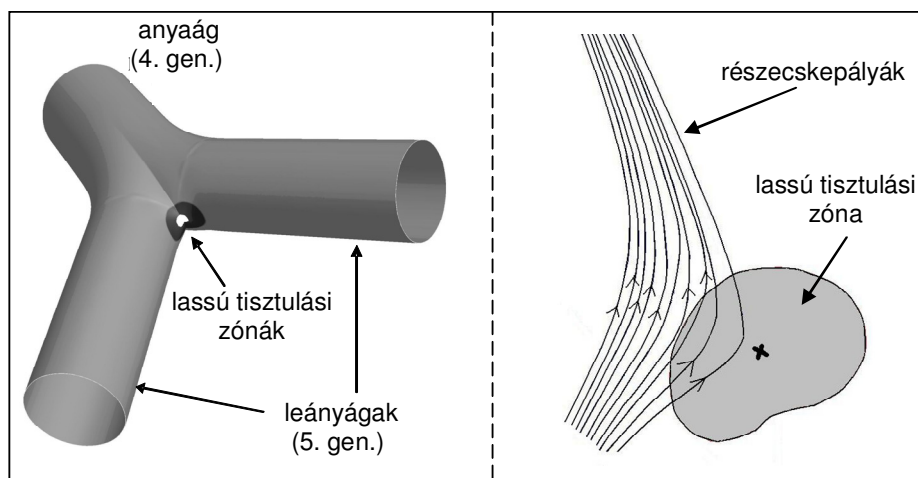
5. ábra. Nyáksebesség-eloszlás a jobb felső lebeny egy 4.-5. generációs légúti elágazásában

Látható, hogy a nyák a két leányágból az anyáágba kerülve felgyorsul. Ugyanakkor, fontos megállapítani, hogy a nyák sebességtere is inhomogén és a karina régióban kialakul egy lassú tisztulási zóna. Annak érdekében, hogy megvizsgálhassam az 5. ábrán bemutatott sebességmezővel jellemzett nyákmozgás hatását az aeroszolok eloszlására, a nyákba részecskéket helyeztem. Első megközelítésben a tisztuló részecskéket két csoportra osztottam. Az első csoportot a mély régiókból feltisztult és a célélágazásba a leányágak végén belépő részecskék adják, míg a másodikat az elágazásban közvetlenül kiüledő részecskék jelentik.

A mélyebb, 5-nél nagyobb generációs számmal jellemzett konduktív (alveolust nem tartalmazó) légutakból feltisztulással származó és az 5. generáció leányágaiba belépő részecskék 4.-5. légúti generációs tisztulásának vizsgálata azt mutatja, hogy az elágazásban töltött idő nagymértékben függ attól, hogy a részecske a leányág bejáratánál pontosan hol lép be. Ha a leányágak bejáratánál a feltisztuló nyákban egyenletesen oszlanak el a részecskék, akkor azok elágazásban töltött idejének eloszlása a 6. ábrán bemutatott módon alakul. Annak függvényében, hogy a részecske hol jött be, a részecske rövidebb, vagy hosszabb utat tesz meg az elágazás nyákrétegében, de ha megközelíti az elágazás csúcsát, le is lassul. Emiatt, lesznek részecskék, amelyek az átlagos tisztulási időnél akár 50%-kal hosszabb időt töltenek az elágazásban. Ami felveti annak a gyanúját, hogy a felfelé (anyaág irányába) kúszó részecskék a karina régióban feltorlódnak. Ez akár azt is jelenthetné, hogy az amúgy is erősen terhelt régióban az inhomogenitás mértéke tovább nő a tisztulás hatására. E kérdés megválaszolásához célzott számításokat végeztem, melyek során nagyszámú, a leányágak végénél a nyákkal együtt a célélágazásba belépő részecskét követtem. Minden időlépésben monitoroztam az átlagos részecskesűrűséget (részecskeszám és terület aránya) az elágazás teljes felületére vonatkozóan, valamint a lassú tisztulási zónában. Mivel a feldúsulás mértéke függhet a kitüntetett felület nagyságától is, két különböző területű lassú tisztulási zónát definiáltam (lásd a 7. ábra bal paneljét). Mindkét felületet a nyáksebesség egy-egy kitüntetett szintvonala határolja. Nevezetesen, a nagyobbik zóna határán a nyáksebesség a teljes elágazás felületére átlagolt sebességérték fele, míg a kisebbik zóna határán egyötöde. A területeket tekintve, a nagyobb zóna $4,3 \text{ mm}^2$ -t, a kisebb zóna $0,28 \text{ mm}^2$ -t, a teljes elágazás pedig 576 mm^2 -t tesz ki.



6. ábra. A konduktív légutak mélyebb régiójából feltisztult és a célélágazásba a nyákkal együtt belépő részecskék célélágazáson belül töltött idejének eloszlása (bal panel) és néhány jellegzetes tisztulási részecsképálya (jobb oldali panel)

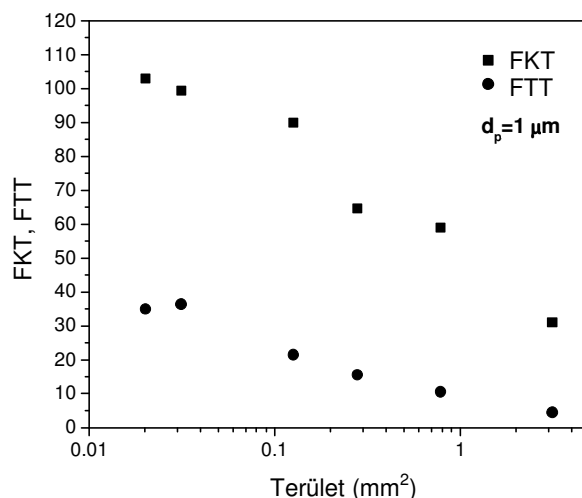


7. ábra. A lassú tisztulási zónák elhelyezkedése (bal panel) és a tisztuló részecskék pályái a lassú tisztulási zóna közelében (jobb oldali panel)

A szimulációs eredmények alapján, mindkét zóna esetében a részecskesűrűség közelítőleg megegyezik az elágazás teljes felületére számolt sűrűséggel, vagyis a részecskék nem torlódnak fel a lassú tisztulási zónában. Ennek oka, mint az a 7. ábra jobb paneljén is látható, hogy a részecskék elkerülik e zónát. E jelenség fizikai magyarázata az lehet, hogy a lassú zóna közepe irányába az áramvonalak sűrűsége csökken, és mivel a nagy viszkozitású nyáokban a részecskék gyakorlatilag a nyák áramvonalait követik, a részecskék is egyre kisebb eséllyel kerülnek be a lassú zónába, illetve annak közepébe. Ez természetesen csak a feltisztuló részecskékre vonatkozik, mert a kiülepülő részecskék belekerülnek e zónába, sőt egységnyi felületre vonatkoztatva itt ülepszik ki a legtöbb részecske.

Ezen utóbbi részecskék tisztulásának tanulmányozásakor célszerű megvizsgálni, hogy állandó kiülepedési ráta mellett a tisztulás hatására milyen lesz a részecskesűrűség a lassú tisztulási zónában a tisztulás nélküli esethez képest. A vizsgálatok kiértékelését megkönnyíti ha a lassú tisztulási zónára és a teljes elágazásra vonatkoztatott részecskesűrűségeknek az arányát számítjuk ki, amit feldúsulási tényezőnek nevezünk. E definíció értelmében a fent elemzett mélyről tisztuló részecskék feldúsulási tényezője a lassú tisztulási zóna területétől

függetlenül egy körüli, vagyis nincs feldúsulás. A célalágazásba kiülepedett részecskékre visszatérve, azok feldúsulási tényezőjét érdemes mind a kiülepedés, mind pedig a kiülepedés és tisztulás együttes hatására kialakuló részecske-eloszlásokra kiszámítani. A két eset megkülönböztetésére az előbbit fokozott kiülepedési tényezőnek (FKT), az utóbbit pedig fokozott tisztulási tényezőnek (FTT) neveztem el. A számításokat több különböző méretű lassú tisztulási zónára is elvégeztem, melyek területét a 8. ábra vízszintes tengelyén láthatjuk. Az ábráról következik, hogy a csillószörös tisztulás egyértelműen csökkenti a célalágazásba kiülepedett részecskék inhomogenitását ($FKT > FTT$). A két tényező aránya a részecskemérettől és a zóna méretétől függően 4 és 7 között változik.



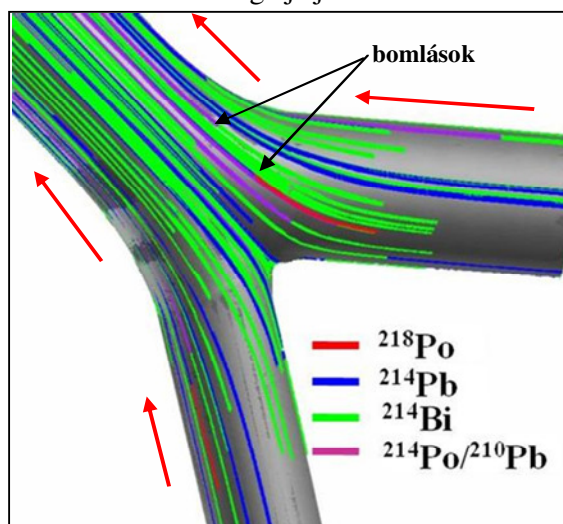
8. ábra. Fokozott kiülepedési tényezők (FKT) és fokozott tisztulási tényezők (FTT) különböző területű lassú tisztulási zónákra a célalágazásba kiülepedett 1 μm -es részecskék esetében

A 8. ábrán látható FKT és FTT értékek 1 μm aerodinamikai átmérővel rendelkező részecskékre érvényesek. A numerikus szimulációk rámutattak arra, hogy a részecskék csillószörös tisztulása nem függ a részecskemérettől. A kiülepedés viszont erősen részecskeméret függő, ezért a kiülepedés és tisztulás együttes hatására kialakuló részecskeeloszlás részecskeméret-függő. A tisztulás részecskeméret függetlensége úgy száz nanométeres alsó határig állhat fenn. Az újabb kutatási eredmények szerint [13], a nyák nanoreológiája egészen más, mint a makroszkopikus. Ez azt jelenti, hogy a makroszkopikus viselkedését tekintve a víznél körülbelül ezerszer viszkózusabb nyák a nanorészecskék számára nagyságrendekkel kisebb viszkozitást mutat. Egy a *Science* folyóiratban megjelent friss cikk [14] rámutat arra, hogy a nyákban található szál jellegű biológiai objektumok összefonódása révén egy rács alakul ki, aminek állandója 100 nm körüli. Ráadásul a nyák alatt (nyákréteg és sejtek között) egy második réteg is van, aminek a rácsállandója néhány tíz nanométer. A szálak között a nanorészecskék úgy diffundálhatnak, mint a vízben, nem „érezik” a nagy viszkozitást. Megjegyzem, hogy ezen jelenséget a jelen cikk eredményei még nem tükrözik, hisz a számítások során a viszkozitás konstans módon 1 Pa s volt minden részecskeméretre.

A kiülepedés és a tisztulás együttes hatása a sejthalálra és a sejtranzformációra inhalált radonbomlástermékek esetén

Adott aktivitáskoncentrációnak és részecskeméret-eloszlásnak megfelelő terhelés mellett, az előző alfejezetben bemutatott két tisztulási komponens összevonható és a részecskék

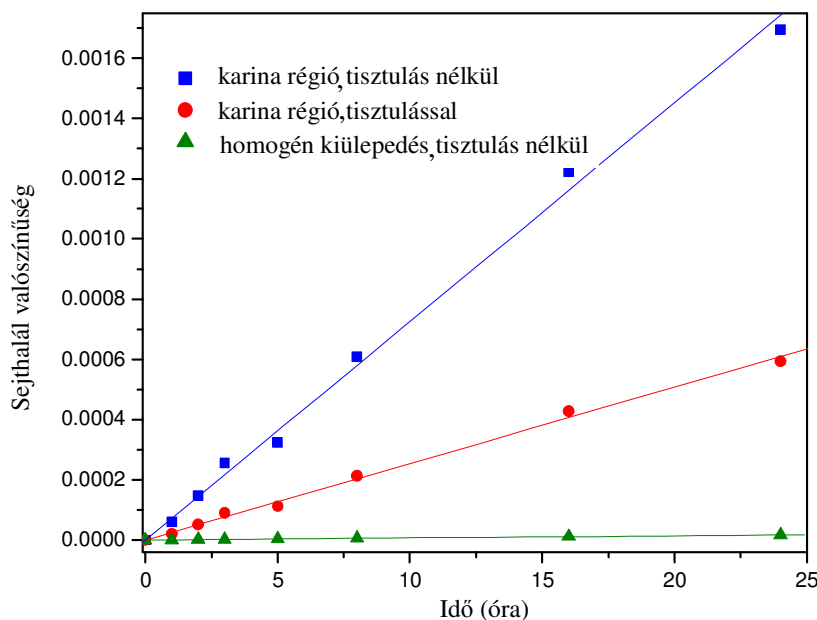
kiülepedés-tisztulás okozta dinamikája megfelelő modellel követhető. A lakásokra vonatkozó átlagos radonterhelés esetében a *Módszerek* fejezetben leírtak szerint kiszámítható, hogy a célélágazásban egységnyi idő alatt hány és milyen méretű és aktivitású részecske ülepszik ki, valamint az is hogy pontosan hova. Az is meghatározható, hogy a mélyebb régiókból, ugyancsak egységnyi idő alatt, hány és milyen méretű és aktivitású részecske lép be a modellezett rendszerbe, továbbá az is, hogy hol lép be. Mindezeket a saját fejlesztésű főprogram végzi el, miközben követi az egyes részecskéket, illetve azok bomlását. A szimulációs eredmények azt mutatják, hogy a rendszer az egyensúlyi állapotát (amikor az időegység alatt belépő részecskék száma, a numerikus fluktuációtól eltekintve, megegyezik a kilépő részecskék számával, vagyis az összaktivitás közel állandó) 30-40 perc alatt éri el. A kiülepedő és tisztuló radioaktív részecskék szimulált pályái a 9. ábrán láthatók. Az elágazás felületének belsejéből induló vonalak a célélágazásba kiülepedett, míg a leányágak végén kezdődőek a mélyebb régióból feltisztult és az elágazásba feltisztulás révén bejutott részecskék pályáit ábrázolják. A részecskék gyakorlatilag követik a viszkózus nyák áramvonalait. Az ábrán a szemléletesség érdekében, ahol a radioizotóp elbomlik, ott a trajektória színe is megváltozik. A sejtbiológiai hatások tekintetében a bomlások helye, időpontja és az alfa-részecskék kezdeti energiája jelentik a releváns információkat.



9. ábra. Tisztuló radioaeroszolok trajektóriái a nyákban. A piros nyilak a nyák és a részecskék mozgásának irányát jelölik

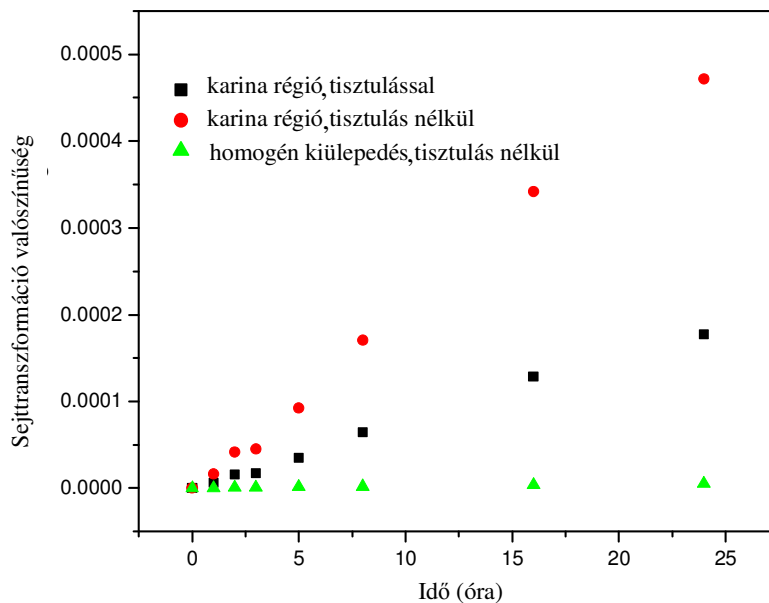
Az alfa-részecskék és a sejtek kölcsönhatásából a 2. számú melléklet egyenletei alapján modellezhető az epitheliális sejtek pusztulási valószínűsége. A 10. ábra e sejthalál valószínűségeket mutatja az expozíciós idő függvényében. A legkisebb meredekségű zöld egyenes azt szemlélteti, hogy a modellezett bronchiális elágazás tüdőhámsejtjeinek hányad része inaktiválódik a radontól származó terhelés hatására az átlagos terhelésű lakásban töltött idő függvényében, ha egyenletes kiülepedési izotópeloszlást tételezünk fel és nincs csillószőrös tisztulás. A legnagyobb sejtpusztulási értékeknek megfelelő kék egyenes a lassú tisztulási zónára vonatkoztatva mutatja a számított sejthalál valószínűség-értékeket realisztikus kiülepedésre tisztulás hiányában, míg a közbeeső piros egyenes ugyanezt, azonban tisztulással. A 10. ábrán karina régióknak nevezett terület, most a 7. ábrán bemutatott kisebbik lassú tisztulási zónát jelenti. Látható, hogy e régióban a sejtpusztulás az átlagosnál lényegesen intenzívebb, továbbá, hogy a tisztulás hatására ezen értékek hogyan csökkennek. Ugyan az eltalált sejttípusok közül nem mindegyik válhat rákossá, a sejthalálszámítások során a légutak e tartományában megtalálható összes hámsejttípust figyelembe vettem. Ennek oka, hogy a nem radioszenzitív sejtek halála is hozzájárulhat közvetett módon a rák

kialakulásához, mégpedig úgy, hogy a nem differenciált sejteket gyakoribb osztódásra készíti. Ezáltal megnő a mutációgyakoriság, ami növeli a rákkockázatot. Nemrég végzett modellszámítások alapján [15-16] a sejtpusztulás indukálta megnövekedett osztódási gyakoriság miatti mutációk száma nagyobb lehet, mint a nem differenciált sejtekben ugyanazon sugárdózissal melletts közvetlenül keletkező mutációk száma. Érdemes megjegyezni, hogy az ábrán feltüntetett sejthalál-valószínűségek nagyon kis effektív dózisértékeknek felelnek meg (24 óra alatt megközelítőleg $4 \mu\text{Sv}$, [17]). E tartományban a dózis és a sejthalál-valószínűség közötti összefüggés látszólag lineáris, viszont megemlítendő, hogy az alkalmazott egyszerű modell nem vesz figyelembe semmilyen sejtek közötti kölcsönhatást. Mindemellett, az ábra egyértelműen demonstrálja a realisztikus (nem egyenletes) kiülepedés és a nyáktisztulás figyelembevételének fontosságát a mikrodozimetriai számítások és kockázatbecslések során.



10. ábra. Sejthalál-valószínűségek az expozíciós idő függvényében átlagos terhelésű lakásnak megfelelő radon aktivitás és nyugodt légzés mellett

A 11. ábra a 10. ábrával megegyező körülmények között számított sejtranszformáció-valószínűség értékeit mutatja a lakótérben eltöltött idő függvényében. A transzformáció valószínűsége a túlélő sejtekhez van viszonyítva, vagyis a túlélő sejteknek azon frakcióját jelenti, amelyek a rákkeletkezés meghatározó fázisába kerülnek (transzformálódnak). Látható, hogy a transzformáció valószínűsége nagyságrendekkel kisebb, mint a sejthalál. A számítások szerint, az összefüggések itt is lineárisak. Akárcsak a sejthalál számítások, a 11. ábra eredményei is rámutatnak a tisztulásnak a védekezésben betöltött szerepére, illetve a tisztulás figyelembe vételének fontosságára a kockázat számítások során. Jelen eredmények hasznos információt (inputot) szolgáltatnak a rákkeletkezési modellek számára is, melyek ma még realisztikus eloszlások helyett átlagértékekkel számolnak.



11. ábra. Túlélő sejtekre vonatkoztatott sejtranszformáció-valószínűség az expozíciós idő függvényében átlagos terhelésű lakásnak megfelelő radon aktivitás és nyugodt légzés mellett

KÖVETKEZTETÉSEK

Jelen munka célja a csillószőrös tisztulás hatásának tanulmányozása volt a centrális légutakban kiülepedett radonleányelemek sejtszintű terheléseloszlására és két sejtszintű biológiai végpont eloszlására (sejthalál, sejtranszformáció). Ennek érdekében egy a kiülepedés és tisztulás folyamatait numerikusan modellező, minőségileg új részecskekövető modellt fejlesztettem ki, valamint meglévő korábbi biológiai modelljeinket is alkalmaztam. A számítások rámutattak arra, hogy mind a radioaeroszolok bronchiális légúti kiülepedése, mind pedig a nyákréteg sebességtere inhomogén. A légúti elágazások karina régiójában található lassú tisztulási zóna egybeesik a belégzési depozíciós forró területtel. Mindemellett, a nyáktisztulás a primer kiülepedésből származó inhomogenitás mértékét egy megközelítőleg 5-ös faktossal csökkenti. A mély régióból feltisztult részecskék átlagosan 20 perc töltenek a modellezett elágazásban és nem torlódnak fel az elágazás csúcsában, mert többnyire elkerülik azt. A 20 perc idő a kiülepedett radonszármazékok esetében elegendő ahhoz, hogy nagy valószínűséggel ne azon sejt környezetben bomoljanak el, ahová kiülepedtek. A bomlások okozta sejthalál és a sejtranszformáció erősen érzékenyek a csillószőrös tisztulás figyelembevételére. A tisztulás rendszerint csökkenti a legterheltebb területeken e biológiai folyamatok valószínűségét. Azon túlmenően, hogy rámutatnak a kiülepedett radioaeroszolok dinamikájának néhány fontos, eddig nem tanulmányozott aspektusára, jelen eredmények az eddigiéknél pontosabb adatokkal is szolgálnak a rákkeletkezési kockázati modellek számára, hozzájárulva a pontosabb dózis-hatás összefüggések jövőbeni feltárásához.

IRODALOM

- [1] ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP 37 (2-4). Ed: J. Valentin, Elsevier, 2007.
- [2] Sturm R, Hofmann W. Stochastic modelling predictions for the clearance of insoluble particles from the tracheobronchial tree of the human lung. Bulletin of Mathematical Biology 69: 395-415, 2007.

- [3] Veeze P. Rationale and methods of early detection in lung cancer. Assen, The Netherlands: Van Gorcum, 1968.
- [4] Garland LH, Beier RL, Coulson W, Heald JH, Stein RL. The apparent sites of origin of carcinomas of the lung. *Radiology* 78: 1–11, 1962.
- [5] BEIR VI Report. Health effects of exposure to radon. National Academy Press, Washington, DC, 1999.
- [6] Koblinger L, Hofmann W. Monte Carlo modelling of aerosol deposition in human lungs. Part I: simulation of particle transport in stochastic lung structure. *Journal of Aerosol Science* 21: 661-674, 1990.
- [7] Hopke PK, Jensen B, Li CS, Montassier N, Wasiolek P. Assessment of the exposure to and dose from radon decay products in normally occupied homes. *Environmental Science and Technology* 29: 1359-1364, 1995.
- [8] Farkas Á, Balásházy I. Quantification of particle deposition in asymmetrical tracheobronchial model geometry. *Computers in Biology and Medicine* 38: 508-518, 2008.
- [9] Miller RC, Randers-Pehrson G, Geard CR, Hall EJ, Brenner DJ. The oncogenic transforming potential of the passage of single particles through mammalian cell nuclei. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 96:19–22, 1999.
- [10] Poncy J-L, Kugel C, Tourdes F, Bailly I. *In vitro* radiation-induced effects on rat tracheal epithelial cells. II. Different preneoplastic cell transformation after α and γ radiations. *Journal of Radiation Research* 43: 35-42, 2002.
- [11] Szöke I, Farkas Á, Balásházy I. Stochastic aspects of primary cellular consequences of radon inhalation. *Radiation Research* 171: 96-106, 2009.
- [12] Mercer RR, Russell ML, Crapo JD. Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. *Health Physics* 61: 117-30, 1991.
- [13] Lai SK, Wang YY, Wirtz D, Hanes J. Micro- and macrorheology of mucus. *Advanced Drug Delivery Reviews* 61: 86-100, 2009.
- [14] Button B, Cai L-H, Ehre C, Kesimer M, Hill DB, Sheehan JK, Boucher RC, Rubinstein M. A periciliary brush promotes the lung health by separating the mucus layer from airway epithelia. *Science* 337: 937-941, 2012.
- [15] Madas BG, Balásházy I. Mutation induction by inhaled radon progeny modeled at the tissue level. *Radiation and Environmental Biophysics* 50: 553-570, 2011.
- [16] Madas BG, Balásházy I. A hörgők hámszövetében α -részecskék hatására keletkezett mutációk kialakulásának numerikus modellje. *Sugárvédelem*, V. évf. 1. szám (1. cikk): 1-11, 2012.
- [17] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, New York; 2000.
- [18] Balásházy I, Hofmann W, Heistracher T. Local particle deposition patterns may play a key role in the development of lung cancer. *Journal of Applied Physiology* 94: 1719-1725, 2003.
- [19] Farkas Á, Balásházy I, Szócs K. Characterization of regional and local deposition of inhaled aerosol drugs in the respiratory system by computational fluid and particle dynamics methods. *Journal of Aerosol Medicine* 19: 329-343, 2006.
- [20] Farkas Á, Hofmann W, Szöke I, Balásházy I. Effect of site-specific bronchial radon progeny deposition on the spatial and temporal distributions of cellular responses. *Radiation and Environmental Biophysics* 50: 281-297, 2011.
- [21] Fluent User's Guide. Fuent Inc, Lebanon, 2001.
- [22] ICRP Publication 66. Human respiratory tract model for radiological protection. *Annals of the ICRP* 24, Pergamon Press, 1994.

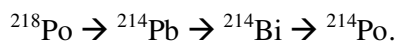
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munka az Európai Unió és Magyarország támogatásával a TÁMOP 4.2.4.A/1-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg. A támogatást a szerző ezúton is köszöni. A szerző a munka különböző fázisaiban hasznos beszélgetéseket folytatott Balásházy Imrével és Madas Balázs Gergellyel, akiknek értékes észrevételeit és hasznos tanácsait köszöni.

MELLÉKLETEK

1. melléklet – A mély légúti régiókból feltisztult és a célélágzásba jutó izotóphányad kiszámítását megalapozó egyenletek

A ^{222}Rn bomlási sorának a jelen munka szempontjából releváns részlete:



Megjegyzendő, hogy a fenti bomláslánc nem a teljes, hanem csak a legvalószínűbb útvonalat mutatja. Jelölje N_1 , N_2 és N_3 rendre a ^{218}Po , ^{214}Pb és ^{214}Bi izotópok számát egy tetszőleges t időpillanatban. Az N_1 , N_2 és N_3 időbeni változását a következő bomlástörvények írják le:

$$\frac{dN_1(t)}{dt} = -\lambda_1 N_1(t) \quad (1)$$

$$\frac{dN_2(t)}{dt} = -\lambda_2 N_2(t) + \lambda_1 N_1(t) \quad (2)$$

$$\frac{dN_3(t)}{dt} = -\lambda_3 N_3(t) + \lambda_2 N_2(t). \quad (3)$$

Az (1)-(3) egyenletekben λ_1 , λ_2 és λ_3 a ^{218}Po , ^{214}Pb és ^{214}Bi izotópok bomlási állandói.

A fenti rendszer megoldása:

$$N_1(t) = N_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (4)$$

$$N_2(t) = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_2^0 e^{-\lambda_2 t} \quad (5)$$

$$N_3(t) = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 \left(\frac{e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_3 t}}{\lambda_3 - \lambda_1} - \frac{e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_3 t}}{\lambda_3 - \lambda_2} \right) + \frac{\lambda_2}{\lambda_3 - \lambda_2} N_2^0 (e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_3 t}) + N_3^0 e^{-\lambda_3 t}, \quad (6)$$

ahol az N_1^0 , N_2^0 és N_3^0 rendre a kiüledett ^{218}Po , ^{214}Pb és ^{214}Bi izotópok számát jelöli a $t = 0$ időpillanatban. A ^{218}Po , ^{214}Pb és ^{214}Bi izotópok bomlási állandóinak értékei:

$$\lambda_1 = 3,79 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1},$$

$$\lambda_2 = 4,31 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1} \text{ és}$$

$$\lambda_3 = 5,83 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}.$$

Ha ismert az adott légúti generációban kiüledett izotópok száma és az átlagosan abban a szakaszban töltött idő (tisztulási sebességtől függ), akkor kiszámítható az eggyel kisebb generációszámmal jellemzett légútba lépő izotópok száma és típusa. Generációról-generációra haladva elérkezünk az 5. generációig és megkapjuk a célélágzásba jutó izotópok számát.

2. melléklet – A sejthalál- és a sejtttranszformáció-valószínűség kiszámítását lehetővé tevő modell matematikai összefüggései

A sejtenyészeteken végzett besugárzásos kísérletek azt mutatták, hogy nagy LET értékű sugárzás esetén a sejtpopuláció túlélő sejtjeinek a frakciója exponenciálisan csökken a sejtmagdózissal. Ezt számszerűleg az

$$S(D) = \exp(-\gamma D) \quad (7)$$

egyenlet adja meg, ahol D a sejtmagdózist jelöli. Ennek a törvényszerűségnek a mélyebb oka, hogy egy sztochasztikus folyamatról van szó, amit a Poisson statisztika jellemez. A γ kitevőt a kísérletekből lehet meghatározni. Jelen munkában a Poncy és társai [10] által mért $\gamma = 1,3 \text{ Gy}^{-1}$ értéket használtam.

A (7) egyenletnek megfelelően a sejthalálra az

$$I(D) = 1 - S(D) = 1 - \exp(-\gamma D) \quad (8)$$

összefüggés érvényes.

Ami a sejtttranszformációt illeti, a tapasztalat szerint a túlélő sejt transzformációs valószínűsége arányos a dózissal, vagyis a transzformálódó sejtfrakciót a

$$T(D) = \alpha D (1 - \exp(-\gamma D)) \quad (9)$$

képlet adja meg. Az α tényező értékét Miller és társai [9] kísérletei alapján $5 \times 10^{-4} \text{ Gy}^{-1}$ -nek vettem.

A modellezés során a sejtmagdózist a *Módszerek* című fejezetben leírt módon lehet számolni sejtenként, majd kiszámítani az ennek megfelelő $I(D)$ -t. Véletlenszám generátorral sorsolunk egy számot 0 és 1 között, és ha az kisebb, mint $I(D)$, akkor a sejt elpusztul, ellenkező esetben túléli. Hasonló technika alkalmazható a transzformáció esetében is.