

**RADIO-AEROSZOLOK LÉGÚTI LOKÁLIS  
KIÜLEPEDÉSÉNEK VIZSGÁLATA NUMERIKUS  
ÁRAMLÁSTANI MÓDSZEREKKEL**

**A doktori értekezés tézisei**

**Farkas Árpád**

**EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM  
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR, FIZIKA DOKTORI ISKOLA**

**STATISZTIKUS FIZIKA, BIOLÓGIAI FIZIKA ÉS  
KVANTUMRENDSZEREK FIZIKÁJA PROGRAM**

**TÉMAVEZETŐ**

**Dr. Balásházy Imre**

**2006**

## Bevezetés, célkitűzés

A kis dózisu sugárzások biológiai hatásának megértése a jelenkori sugárvédelem és sugárbiológia egyik legnagyobb kihívása. A hivatalos sugárvédelmi álláspont, miszerint a káros hatások valószínűsége a kis dózisok tartományában is lineárisan változik a dózissal, a lineáris küszöb nélküli dózis-hatás (LNT) elméleten alapszik. Mindemellett az LNT az utóbbi évtizedek egyik legvitatottabb tudományos hipotézise.

A japán atombombák túlélőiről és az egykori uránbányászokról készült epidemiológiai tanulmányok ok-okozati összefüggést mutattak ki a magas dózisterhelés és a káros egészségügyi hatások között, de az eredmények statisztikai szórása a kis dózisok tartományában nagy. Ugyanakkor a világ számos országában folyó sejtbesugárzásos és állatkísérletek sem szolgáltatnak érdemi információt a kis dózisok biológiai hatását illetően. Úgy tűnik, hogy előrelépést csak a kóros elváltozásokhoz vezető sejtszintű folyamatok megértése hozhat. E téren a mechanisztikus modellezés jelentheti a jövőt. E modellek bemenő értékeit a különböző mikrodozimetriai paraméterek képezik.

A jelenlegi mikrodozimetriai modellek viszont erősen leegyszerűsítik a légutak geometriáját és a légutak falán egyenletes radio-aeroszol kiülepedést feltételeznek. Ugyanakkor a légúti részecskekiülepedés inhomogenitását szövettani és más kísérleti tanulmányok is kimutatták. Nyilvánvaló tehát, hogy a jelenlegi modellek helyett szükség van egy a lokális terhelést jellemezni képes modellre. Jelen munka céljaként egy új, a sejtszintű depozíciót és

16. Balásházy I, Szöke I és Farkas Á 2004 Inhalált radonszármazékok alfa-találati valószínűség eloszlásának numerikus modellezése. Eötvös Lóránd Fizikátársulat Éves Vándorgyűlése, Szombathely, 2004 augusztus 24-27. Kivonatok 26
17. Szöke I, Balásházy I and Farkas Á 2004 Alpha-hit probability distributions of deposited radon progenies in cell nuclei, cells and cell surroundings of the central airway epithelium. ERR Conference, 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, 25-28 August, 2004, Book of Abstracts 274
18. Szöke I, Balásházy I, Farkas Á 2005 Alpha-hit probability distributions of radon progenies in cell nuclei, cells and cell surroundings of the bronchial epithelium. European Aerosol Conference, Ghent, Belgium, 28 August–2 September, 2005. Book of Abstract 743
19. Alföldy B, Osán J, Vincze L, Kerényi T, Farkas Á, Balásházy I, Benis Sz and Török Sz 2005 Deposition distribution measurements of bromine containing particles in a single bifurcation of a rat lung applying micro-XRF tomography. European Aerosol Conference, Ghent, Belgium, 28 August–2 September, 2005. Book of Abstract 765
20. Balásházy I, Szöke I, Farkas Á 2005 CFD modelling of cellular alpha hit probability distributions of inhaled radon progenies in the central airways of uranium miners and validation of the model by the Wismut Autopsy Archive. Wismut Autopsy Archive Symposium 2005. BfS, Neuherberg, Germany, 7 October. Book of Abstract 14
21. Farkas Á, Balásházy I, Czitrovszky A, Nagy A 2005 Simulation of therapeutic and radioaerosol deposition in diseased airways *J. Aerosol Med.* **18** 102
22. Farkas Á, Balásházy I and Szöcs K 2005 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** 329-43
23. Szöke I, Balásházy I, Hofmann W, Farkas Á, Szöke R, Fakir H and Kis E 2005 Alpha-hit, cellular dose, cell transformation and inactivation probability distributions of radon progenies in the bronchial epithelium *Rad. Prot. Dos.* **120** (nyomtatás alatt)

8. Balásházy I, Alföldy B, Osán J, Farkas Á, Szőke I and Török Sz 2003 Numerical simulation of the deposition of toxic elements originating from fossil burning in the human airway system, 12<sup>th</sup> International Conference on Fluid Flow Technologies, Conference on Modelling Fluid Flow, Budapest, September 3-6, 2003, Book of Proceedings 750-6, ISBN 963 420 778 2
9. Balásházy I, Farkas Á, Szőke I and Hofmann W 2003 Numerical simulation of alpha hit probability distributions in sensitive bronchial epithelial cells by inhaling radon progenies. 12<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research, Brisbane, Queensland, Australia, 17-22 August, 2003, Book of Abstract, 169
10. Szőke I, Balásházy I, Farkas Á and Patonay L 2003 Deposition and mucociliary clearance patterns in airway geometries reconstructed by medical imaging techniques. European Aerosol Conference, Madrid, 31 August-5 September, 2003, Extended Abstracts, J. Aerosol Sci. S417-8. ISSN 0021-8502
11. Farkas Á, Szőke I and Balásházy I 2003 Simulation of activity and DNA alpha hit probability distributions of deposited radon progenies in the epithelium of central human airways. EU-US Workshop on Molecular signatures of DNA damage induced stress responses. September 26-30, 2003, Cortona, Italy, Book of Abstract 84-5
12. Farkas Á, Balásházy I és Szőke I 2003 Inhalált radon termékek légúti kiülepedés és aktivitás-eloszlásának numerikus modellezése Őszi Radiokémiai Napok, Balatonföldvár, Október 8-10, Kivonatok 22 és 46
13. Szőke I, Balásházy I és Farkas Á 2003 A centrális légutakban kiülepedett radon bomlástermékek alfa találati valószínűség-eloszlása a légúti epitélium sejtmagjaiban. Őszi Radiokémiai Napok, Balatonföldvár, Október 8-10, Kivonatok 20 és 45
14. Farkas Á, Balásházy I and Szőke 2004 Numerical modelling of airflow and aerosol deposition in a human alveolus *J. Aerosol Sci.* S2 1113-4
15. Szőke I, Balásházy I and Farkas Á 2004 Alpha-hit probability distributions of deposited radon progenies in cell nuclei and cell surroundings of the central airway epithelium *J. Aerosol Sci.* S2 1133-4

sugárterhelést leíró numerikus áramlástan alapú modell kidolgozását és alkalmazását tűztem ki.

### **Alkalmazott módszerek**

A légúti levegőáramokat és a belélegzett rövid felezési idejű radon bomlástermékek pályáját numerikus módszerekkel számítottam ki. A modellfejlesztés magába foglalta a felső és centrális légutak háromdimenziós geometriájának megszerkesztését és berácsozását, valamint a levegő és részecsketranszport egyenleteit megoldó és a lokális terhelést kvantifikáló eljárások kidolgozását.

A morfológiailag realiztikus légúti geometriák egzakt matematikai leírásából kiindulva két különböző módszert is kifejlesztettem a légutak felületének numerikus előállítására. E célra a GAMBIT és UNIGRAPHICS kereskedelmi szoftvereket, valamint saját programokat használtam. Az anatómiai adatok ismeretében, a módszerek bármelyikét alkalmazva többgenerációs légúti elágazások hozhatók létre.

A légúti geometriák számítási tartománnyá alakítását inhomogén, sebességgradiens- és perem adaptált strukturálatlan hálók generálásával valósítottam meg.

A két fázis (levegő és részecskék) transzportját Euler-Lagrange eljárással modelleztem. A levegő áramlási terének kiszámítására a FLUENT áramlástan kódba épített véges térfogat módszert alkalmaztam. A diszkrét fázis minden részecskéjének pályáját numerikus integrálással kaptam meg.

A lokális aeroszol-kiülepedés eloszlás jellemzésére bevezettem az ún. fokozott kiülepedési tényező fogalmát, mint a lokális és az átlagos kiülepedési sűrűség arányát.

Az érzékeny hámsejtek terhelésének kvantifikálására a fokozott potenciális alfa-energia tényezőket alkalmaztam, amit a kiülepedett radioaktív izotópok lokális és átlagos potenciális alfa-energia sűrűségének a hányada ad meg.

### Tézisek

A munkám során elért új eredményeket a következő tézispontokban foglalom össze:

- 1) Kidolgoztam egy új módszert a centrális légutak morfológiailag realisztikus elágazásainak numerikus megszerkesztésére. Ezen eljárás a légutak egzakt matematikai egyenletein alapszik és ellentétben az eddigi modellekkel, amelyek éles átmenetet feltételeznek az elágazások anya és leányágai között, magába foglalja az elágazáscsúcsok nyereg alakjának leírását.
- 2) Kidolgoztam egy új modellt a ki nem tapadt inhalált radionuklidok Brown mozgásának leírására. A modellre írt programot a Fluent áramlástan kódhoz csatolva alkalmaztam.
- 3) A szakirodalomban először számítottam ki a légúti levegőáramokat és a lokális részecskekiülepedést egy öt generációt magába foglaló centrális légúti geometriában.
- 4) Lamináris, turbulens, stacionárius és időfüggő modellekkel vizsgáltam a részecske kiülepedésnek a légzési módtól, a belélegzett aeroszolok tulajdonságaitól és a légúti geometriától való függését.

XXX. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam, Május 3-5, Keszthely. Kivonatok 15

22. Farkas Á and Balásházy I 2005 Computational modelling of airflow field and particle deposition patterns in central human airways (benyújtva a *Phys. Med. Biol.* folyóiratnak)
23. Farkas Á, Hofmann W, Balásházy I and Szőke I 2005 CFD as a tool in risk assessment of inhaled radon progenies (benyújtva a *Rad. Prot. Dos.* folyóiratnak)

### További publikációk a dolgozat témájában

1. Szőke I, Balásházy I és Farkas Á 2002 Inhalált radioaeroszolok légúti tisztulásának numerikus modellezése. XXVII. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam, Mátrafüred, 2002 május 8-10. Kivonatok, 33 és 37
2. Szőke I, Balásházy I, Farkas Á, Hofmann W and Sturm R 2002 Numerical modeling of mucociliary clearance of inhaled particles. Extended abstracts of the Sixth International Aerosol Conference, 1139-140, Editor: Chiu-Sen Wang, ISBN 986-80544-1-9
3. Szőke I, Balásházy I, Farkas Á, Patonay L, Hrabák K and Kerényi T 2002 Deposition of inhaled radionuclides in computer tomographically reconstructed human airways. European IRPA Congress, Towards Harmonization of Radiation Protection in Europe, Florence, Italy, 8-11 October, 2002, Proceedings, 119-K, 1-7, ISBN 88-886-48-09-7
4. Szőke I, Balásházy I, Sárkány Z és Farkas Á 2002 Inhalált radioaeroszolok kiülepedésének modellezése CT felvételekből rekonstruált légutakban. Őszi Radiokémiai Napok, Gyula, Október 16-18. Kivonatok 62
5. Szőke I, Balásházy I és Farkas Á 2002 A tracheobronchialis légutak tisztulási folyamatának számítógépes modellezése. Őszi Radiokémiai Napok, Gyula, Október 16-18. Kivonatok 63
6. Pálfalvi J, Dám A M, Bogdándi E M, Polónyi I, Szabó J, Balásházy I and Farkas Á 2003 Etched track detectors and the low dose problem *Rad. Prot. Dos.* **103** 229-34
7. Szőke I, Balásházy I and Farkas Á 2003 Effect of mucociliary clearance on the distribution of bronchial aerosol deposition *J. Aerosol Sci.* **34** 664-5

13. Farkas Á, Balásházy I and Szőke I 2003 Numerical modelling of local deposition patterns, activity distributions and cellular hit probabilities of inhaled radon progenies in the airways. IRPA Regional Congress on Radiation Protection in Neighbouring Countries of Central Europe. Pozsony, Slovakia, September 22-26, 2003. Proceedings: VI.P1, 1.-4., ISBN 80-88806-43-7
14. Farkas Á, Balásházy I and Szőke I 2003 Simulation of flow fields and particle deposition patterns in human airways by computational fluid dynamics methods. 12<sup>th</sup> International Conference on Fluid Flow Technologies, Conference on Modelling Fluid Flow, Budapest, September 3 - 6, 2003, Book of Proceedings 743-9, ISBN 963 420 778 2
15. Balásházy I, Farkas Á, Szőke I, Hofmann W and Sturm R 2003 Simulation of deposition and clearance of inhaled particles in central human airways *Rad. Prot. Dos.* **105** 129-32
16. Hegedűs Cs J, Balásházy I and Farkas Á 2004 Detailed mathematical description of the geometry of airway bifurcations *Respir. Physiol. Neurobiol.* **141** 99-114
17. Balásházy I, Farkas Á, Szőke I and Hofmann W 2004 Computational fluid dynamics simulations of radioaerosol deposition and related health effects in central human airways *J. Aerosol Sci.* **S2** 1205-6
18. Farkas Á, Balásházy I and Szőke I 2004 CFD simulation of activity distributions of deposited radon progenies in central human airways. ERR Conference, 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, 25-28 August, 2004. Book of Abstracts 100
19. Balásházy I, Szőke I and Farkas Á 2004 Modelling the cellular radiation burden of inhaled radon progenies in central human airways. 9<sup>th</sup> International Conference on Health Effects of Incorporated Radionuclides. Emphasis on Radium, Thorium, Uranium and their Daughter Products. HEIR 2004 Conference. Neuherberg, Germany, 29 November 1 December, Book of Abstracts 53
20. Balásházy I, Farkas Á Czitrovsky A, Szigethy D and Nagy J 2005 Modelling local deposition patterns of inhaled aerosols in bronchial human airways *J. Aerosol Med.* **18** 98
21. Balásházy I, Szőke I, Farkas Á Alföldy B 2005 Simulation of radiation burden of inhaled radon progenies in the respiratory tract.

5) Bevezettem a fokozott kiülepedési tényező és a fokozott potenciális alfa-energia tényező fogalmát, mint a lokális radio-aeroszol kiülepedést és terhelést jellemző mennyiségeket. Segítségükkel először sikerült kvantifikálni a lokális depozíciót és a sugárterhelést egy komplex légúti szegmensben.

### **Következtetések**

Numerikus légúti aeroszol-depozíciós számításaim rámutattak, hogy a belélegzett részecskék kiülepedése érzékeny a tüdőgeometriára, a légzési módra és a részecskeméretre.

Regionális részecskekiülepedési számításaim alapján a radonszármazékok légköri aeroszolóokra ki nem tapadt hányada nagymértékben kiülepszik a felső és centrális légutakban és csak kis valószínűséggel éri el a tüdő mélyebb régióit, ugyanakkor a kitapadt hányad felső és centrális légúti kiülepedési határfoka alacsony.

A lokális kiülepedés modellezése rávilágított arra, hogy a részecskekiülepedés minden részecskeméretre és térfogatáramra inhomogén. A kitapadt radon bomlástermékek légúti kiülepedésének inhomogenitása erősebb a molekuláris frakcióénál és fokozódik a térfogatáram növelésével. Belégzéskor az elágazások csúcsán, kilégzéskor pedig az anyágak alsó és felső peremén a legintenzívebb a kiülepedés.

A rövid felezési idejű radon leányelemek kiülepedéséből származó lokális sugárterhelés szintén inhomogén. A legterheltebb sejtcsoportokra jutó potenciális alfa-energia sűrűség az átlagosnak akár több százszorosa, vagy ezerszerese is lehet.

Számításaim szerint ugyanakkora makroszkópikus dózis lokális légúti terhelése nagyobb bányára, mint lakásra. Ez azt is jelenti, hogy a kis dózisok egészségre gyakorolt hatását nem lehet a nagyobb dózisok tartományából extrapolálni.

Mivel a lokális terhelés a dózison kívül számos egyéb expozíciós paramétertől is függ, várhatóan nem egy dózis-hatás görbe, hanem egy többdimenziós felület fogja majd leírni az ionizáló sugárzások hatásait a kis dózisok tartományában.

E jelen munka megmutatta, hogy a numerikus áramlástan alapú modellek hatékony eszközök lehetnek a radoninhalációt követő lokális terhelés jellemzésében. Az általam felépített modell integrálása az alfa-találási valószínűségeket, sejtdózist és más mikrodozimetriai paramétert számító modellel, valamint a rákkeletkezés állapotvektor modelljével elvezethet egy biofizikai mechanizmusokon alapuló komplex rákkeletkezési és kockázati modellhez.

#### **A tézisek alapjául szolgáló közlemények**

1. Farkas Á, Hegedűs Cs and Pálfalvi J 2001 Realistic 3D flow calculations in the human tracheobronchial tree *J. Aerosol Sci.* **32** 803-4
2. Farkas Á, Balásházy I, Hegedűs Cs, Varga L and Barta L 2001 Numerical modelling of local deposition patterns of inhaled aerosol drugs in the tracheobronchial tree *J. Aerosol Med.* **14**, 389
3. Farkas Á, Hegedűs Cs, Pálfalvi J, Kristóf G, Lohász M and Szabó J 2001 CFD simulations of air-flow in human airways for the modeling of inhalation of radionuclides. IRPA Regional Congress on Radiation Protection in Central Europe, Radiation Protection in Health, Dubrovnik, Croatia, May 20-25. Proceedings, 3p-06, 1-6. ISBN 953-96133-3-7
4. Balásházy I, Hofmann W, Farkas Á, Pálfalvi J, Lohász M and Kristóf G 2001 Microdosimetric consequences of the inhomogeneity of the inhaled radionuclide deposition in the human lung. IRPA Regional Congress on Radiation Protection in Central Europe, Radiation Protection in Health, Dubrovnik, Croatia, May 20-25, 2001. Proceedings, 3p-07, 1-6, ISBN 953-96133-3-7
5. Farkas Á, Balásházy I, Hofmann W, Varga L és Pálfalvi J 2001 Légúti levegőáramok számítása radionuklid inhaláció modellezésére. XXVI. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam, Balatonkenese, 2001 május 2-4, Kivonatok 32 és 34
6. Balásházy I, Farkas Á, Hofmann W and Kurunczi S 2002 Local deposition distributions of inhaled radionuclides in the human tracheobronchial tree *Rad. Prot. Dos.* **99** 469-70
7. Balásházy I, Hofmann W and Farkas Á 2002 Numerical modelling of deposition of inhaled particles in central human airways. *Ann. Occup. Hyg.* **46** 353-7
8. Balásházy I, Hofmann W, Farkas Á and Szőke I 2002 Modelling carcinogenic effects of low doses of inhaled radon progenies *J. Radiol. Prot.* **22** 89-93
9. Farkas Á, Balásházy I, Szőke I, Hofmann W and Golser R 2002 Simulation of deposition and activity distributions of radionuclides in human airways. European IRPA Congress, Towards Harmonization of Radiation Protection in Europe, Florence, Italy, 8-11 October, 2002, Proceedings, 023-K, 1-9, ISBN 88-886-48-09-7
10. Farkas Á, Balásházy I and Szőke I 2002 Numerical modeling of airflows and deposition patterns of radio-aerosols in central human airways *J. Aerosol Sci.* **34** 651
11. Farkas Á, Balásházy I és Szőke I 2002 Radon inhalációból származó dózisterhelés sejt szintű eloszlásának modellezése. Őszi Radiokémiai Napok, Gyula, 2002 október 16-18. Kivonatok 61
12. Balásházy I, Farkas Á, Szőke I and Hofmann W 2003 Simulation of airflow, aerosol deposition and clearance in central human airways. Particulate Matter and Health, 5<sup>th</sup> International Technion Symposium "Technology for Peace – Science for Mankind". Vienna, Austria. February 23-25, 2003. Proceedings, 57-65, ISBN-Nr. 3-9501023-2-9