

CENTRÁLIS LÉGÚTI RADONDEPOZÍCIÓ ÉS TISZTULÁS

Kudela Gábor^{1,2}, Balásházy Imre^{3,4}, Madas Balázs Gergely³

¹*Eötvös Loránd Tudományegyetem, Informatikai Kar
1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/C*

²*Technoorg Linda Kft., 1077 Budapest, Rózsa utca 24*

³*Magyar Tudományos Akadémia KFKI Atomenergia Kutatóintézet
1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29–33*

⁴*Respirisk Tudományos Kutató és Fejlesztő Bt., 2090 Remeteszőlős, Csillag sétány 7*

Abstract

Most of the lung cancers of former uranium miners developed in the large central airways. Current computational fluid dynamics calculations indicate high primary deposition in this region. However, the cellular burden of the radon progenies deposited in the deep regions of the lung and clears up by the mucus layer may contribute to the health effects found in airway generations 2–5.

In this work, the deposition distribution of inhaled radon progenies was computed by a developed version of the stochastic lung model. A clearance model was constructed to simulate the up clearing fractions of attached and non-attached radon progenies in each bronchial airway generations. Finally, the ratio of the primarily deposited and the up cleared fraction has been calculated in airway generation level at different breathing patterns and mucus velocities.

The characteristic input data of the clearance model are the deposition pattern, the velocity of the mucus per generation, the length of the airways and the half life of radon progenies.

Based on the results, in the central airways, the radiation burden of the up clearing, more deeply deposited, radon progenies can significantly be higher than the burden of the primarily deposited fraction in these central airways.

Bevezetés

A hisztopatológiai adatok szerint az inhalált radonleányelemek okozta tüdőrák rendszerint a centrális légutak első öt generációjában fejlődik ki, és leginkább a légúti elágazások csúcsaiból indul. Numerikus módszerekkel kimutatható, hogy a belélegzett részecskék depozíciósűrűség-eloszlásának maximumai is ezen elágazások csúcsaiban találhatóak⁽¹⁾. Ez arra enged következtetni, hogy a primer kiülepedés-eloszlás és a rákkialakulás között közvetlen ok-okozati összefüggés áll fenn.

Felmerül azonban a kérdés, hogy a mélyebb régiókban kiülepedett, onnan a mukociliáris tisztulással a garat felé haladó radonleányelemek dóziszjáruléka nem járulhat-e érdemben hozzá a centrális légúti tüdőrák kialakulásának kockázatához, azaz a primer depozícióból eredő terhelés mellett elhanyagolható-e a mukociliáris tisztulás által okozott centrális légúti sugárterhelés.

Mukociliáris tisztulás alatt a bronchiális légutak falát borító nyákréteg gége irányába történő mozgását, és ezáltal az ahhoz tapadt részecskék „kimosását” értjük⁽²⁾. A nyák mozgását a hámszövetbe ágyazott csillószőrök összehangolt mozgása biztosítja. A rövid felezési idejű radonleányelem-származékok esetében a mukociliáris gyors tisztulás a legfontosabb tisztulási mechanizmus.

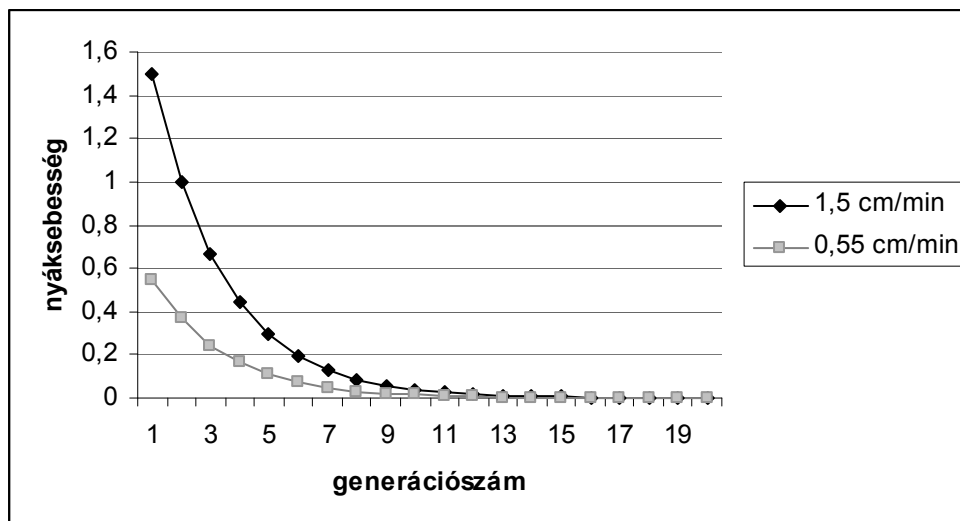
Jelen munka célja, hogy korábbi modelljeink^(3, 4) továbbfejlesztésével egy új modellt készítsünk inhalált radonleánytermékek tisztulására, és ezen új modellt alkalmazzuk a fenti kérdés vizsgálatára. A továbbfejlesztés lényege, hogy nem a légúti generációnkénti átlagosan feltisztult radonleánytermékek számát, hanem azok egységnyi felületre jutó aktivitássűrűségét számoljuk ki, ami a konkrét sejtszintű terhelést jellemzi.

Módszerek

A tisztulás modellezéséhez szükségünk van a primer depozíciós adatokra, vagyis annak ismeretére, hogy az egyes légúti generációkban milyen határfokkal ülepednek ki a belélegzett radonleányelemek. Ennek meghatározására a sztochasztikus tüdőmodell⁽⁵⁾ legújabb verzióját⁽⁶⁾ alkalmaztuk. A kiülepedés kvantitatív jellemzésére kiülepedési frakciókat számoltunk, ami alatt az adott generációban kiülepedő és a belélegzett részecskék számának hányadosát értjük. A részecske-kiülepedést alvó állapotnak, ülő helyzetnek, továbbá könnyű és nehéz fizikai munkának megfelelő légzési körülmények mellett vizsgáltuk. Irodalmi forrásokra támaszkodva⁽⁷⁾ a radonszármazékok kitapadt hányadát 200 nm aerodinamikai átmérőjűnek vettük, ami aerodinamikai átmérőskálán a környezeti aeroszolok számszerinti eloszlásának leggyakoribb átmérője.

A depozíció ismeretében a tisztulás szimulálásához alapvetően két paraméter légúti generációnkénti eloszlására van szükség: a nyák sebességének és a légutak hosszának eloszlására. Előbbit később elemezzük, utóbbi a sztochasztikus tüdőmodellből adódik. Eredendően a morfológiai adatok a sztochasztikus tüdőmodellbe integrált Lovelace adatbázisból⁽⁸⁾ származnak. A tisztulást a generáció-specifikus tisztulási frakcióval jellemeztük. A tisztulási frakciót ezen tanulmányban a mélyebb régiókból az adott generációba felszállított részecskék és a belélegzett részecskék számának arányaként értelmeztük. A tisztulás közben elbomlott rövid felezési idejű radon leányelemeket természetesen csak azon légúti generációk tisztulási frakciójánál vettük figyelembe, amelyeknél még nem bomlottak el. A bronchiális légutak légúti generációs száma 1 és 21 között változhat a sztochasztikus tüdőmodellben. A tisztulási frakciók kiszámítására egy FORTRAN nyelven írt programot alkalmaztunk.

Néhány további felhasznált irodalmi adat: a nyákréteg átlagsebessége a légcsőben egyes források⁽⁹⁾ szerint 15 mm/perc, mások⁽¹⁰⁾ szerint 5,5 mm/perc. Ezen átlagsebesség légúti generációként a 2/3-ára csökken⁽¹¹⁾. Az így kapott nyáksebesség eloszlásokat mutatja az *1. ábra*. A légúti generációk átlagos hossza a sztochasztikus tüdőmodellrel számítható. Ezeket túlmenően feltételeztük, hogy a nyák a bronchus terminalisig bezárólag borítja a bronchiális légutakat, és valamennyi részecske együtt mozog a nyákkal.



1. ábra: A nyákréteg átlagsebessége a légúti generációszám függvényében a kétféle irodalmi adat^{(9),(10)} alapján. A légső az 1. generációt jelenti

A radonleányelemek centrális légúti terhelésének számításához a ^{218}Po és a ^{214}Po α -nyomait és azok dózisait érdemes elsősorban figyelembe venni, ugyanis a többi radonleányelem vagy nem α -bomló, vagy már egy nagyon hosszú felezési idejű izotóp előzi meg azokat. A β - és γ -bomlások terhelését a centrális légutak epithéliumában elhanyagoljuk, mert azok dóziszáruléka egy-egy sejtre vagy sejtmagra vonatkozóan nagyságrendekkel kisebb, mint az α -sugárzásé. Megjegyezzük, hogy a bystander effektus (szomszédhatás) miatt a jövőre vonatkozóan tervezzük a β -sugárzás hatását is modellezni. A hosszú felezési idejű izotópot (^{210}Pb , 21 év) követő izotópok hatását elhanyagoljuk, mert a hosszú felezési idejű izotóp előbb kiürül a szervezetből, vagy legalábbis jelentősen elmozdul az eredeti helyéről, valamint mert mire elbomlik már régen nem azok a sejtek lesznek ott, amelyek a kiülepedéskor jelen voltak azok közül, amelyek osztódásra képesek és így karcinogenezis elindítói lehetnek.

Amikor az egyes radonleányelemek légúti depozícióját számoljuk, akkor azok kiülepedését érdemes figyelembe venni, amelyek az első hosszú felezési idejű izotópot (a már említett ^{210}Pb) megelőzik, de felezési idejük nem nagyon kicsi. Ugyanis, ha egy izotóp élettartama nagyon rövid, akkor nem lesz ideje kiülepedni, illetve el sem éri a centrális légutakat, mert előbb elbomlik a felső légutakban. Ilyen izotóp a ^{214}Po , melynek felezési ideje 164 μs és annak valószínűsége, hogy egy belélegzett ^{214}Po leányelem elérje a centrális légutakat kisebb, mint 1 % még a nehéz fizikai munkának megfelelő gyors légzés esetében is. Ezeknek megfelelően három izotóp kiülepedésével érdemes foglalkoznunk: ^{218}Po , ^{214}Pb és ^{214}Bi .

Eredmények

A számításokat felnőtt, egészséges férfira végeztük el, valamennyi, az irodalomban is alkalmazott nevesített légzési módra, nevezetesen, alvó, ülő pozíciónak megfelelő, valamint könnyű és nehéz fizikai munkát jellemző légzési módot feltételezve; a légzési paramétereket az ICRP66⁽¹⁰⁾ forrásból merítettük.

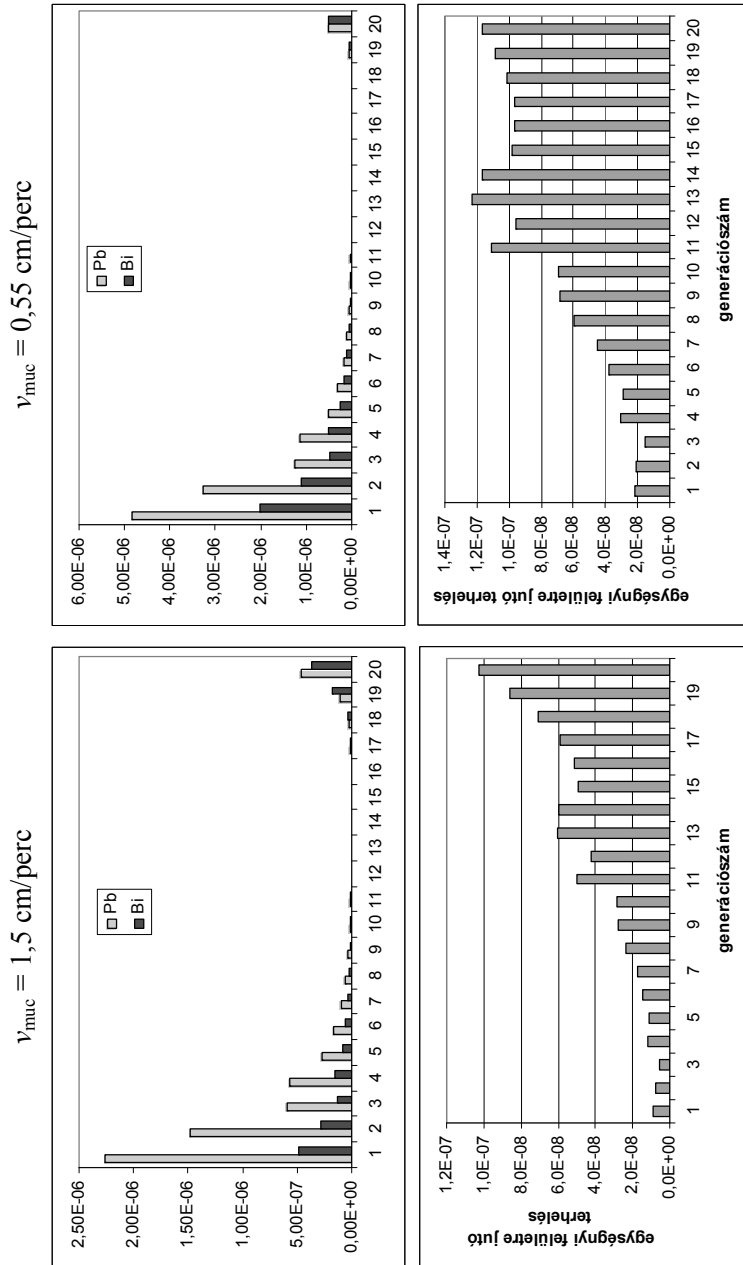
Jelen tanulmányban csak a kiülepedett ²¹⁴Pb izotóp mukociliáris tisztulásának hatásával foglalkozunk. A ²¹⁸Po-nak több, a ²¹⁴Bi-nek kevesebb ideje van felfelé tisztulni. Egy következő tanulmányban majd mind a három, a tüdő mélyebb rétegeiben kiülepedett izotóp centrális légúti dóziszjárulékát kvantifikáljuk. Itt a kiülepedett ²¹⁴Pb esetét elemezve azt mutatjuk be, hogy a mélyről felfelé tisztuló izotópok centrális légúti terhelés járuléka nem elhanyagolható, sőt jelentősebb lehet a primer depozíciójánál. A kiülepedett ²¹⁴Pb estében a centrális légúti alfa-terhelést a ²¹⁴Po adja, ami a felfelé tisztuló ²¹⁴Pb, majd az abból β -bomlással keletkező ²¹⁴Bi β -bomlása során keletkezik.

A 2–5. ábrák az egységnyi felületre (cm²) jutó aktivitássűrűséget szemléltetik alvó, ülő, könnyű fizikai munkának megfelelő és nehéz fizikai munkának megfelelő légzési módok mellett. Ezen eredményekhez kiszámoltuk a légutak felületét⁽⁶⁾ és az adott generációba feltisztult radonleányelemek számát. Az izotópok mennyisége, felezési ideje, valamint a felület ismeretében már számítható az aktivitássűrűség. Mindegyik ábra bal paneljén 15 mm/perc, jobb pedig 5,5 mm/perc mucussebességet tételeztünk fel az első generációban. A további generációkban a sebesség mindig az előző generációban uralkodó sebesség 2/3-a⁽¹¹⁾. A két alsó panel – a jobb és bal oldal ugyanilyen szereposztása mellett – az ólom primer depozíciójából eredő aktivitássűrűséget szemlélteti, szintén egy cm²-re vonatkoztatva.

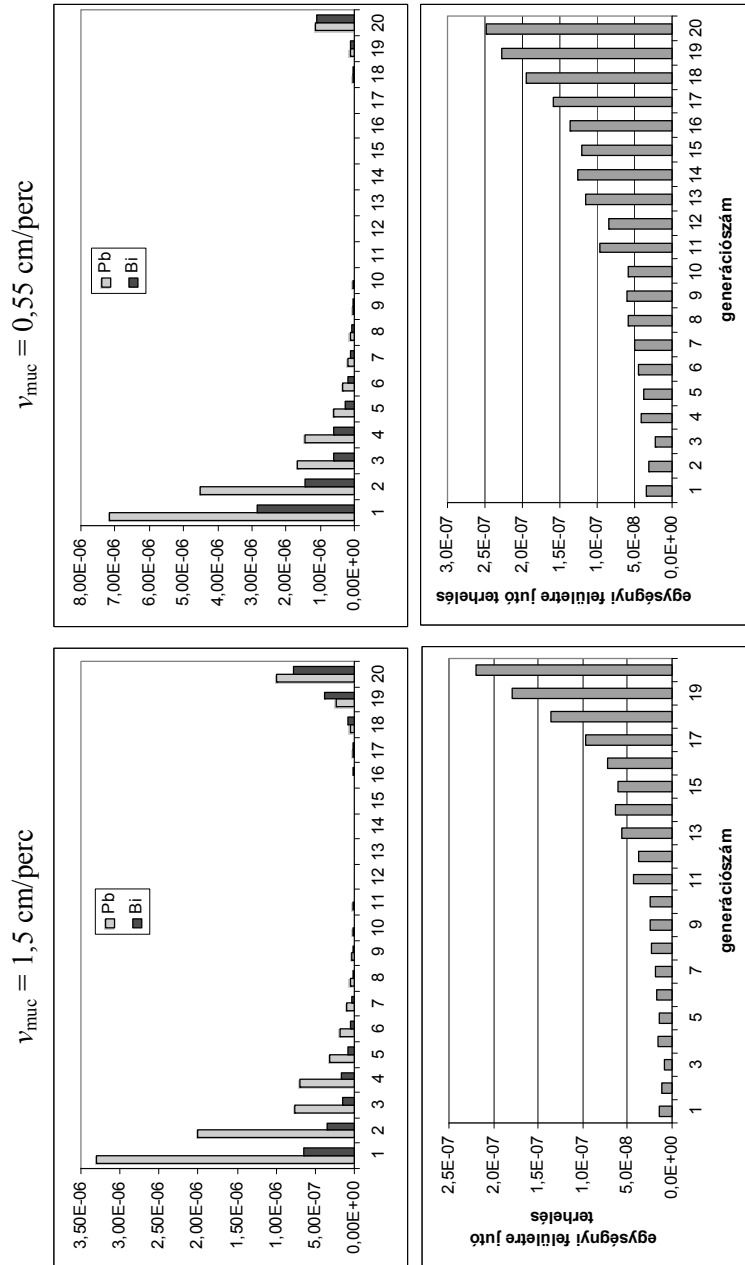
Az ábrák tanúsága szerint a felfelé tisztuló kiülepedett radon-leányelemek terhelése a nagy centrális légutakban, de különösen a legfelső bronchiális generációkban igen nagy, majd a 6–7. légúti generációnál elenyészővé válik. A 17–21. légúti generációnál ismét számottevővé lesz a tisztulásból eredő aktivitássűrűség, mert itt a primer diffúziós depozíció lesz nagy az igen lassú levegőáramlás miatt.

Következtetések és további tervek

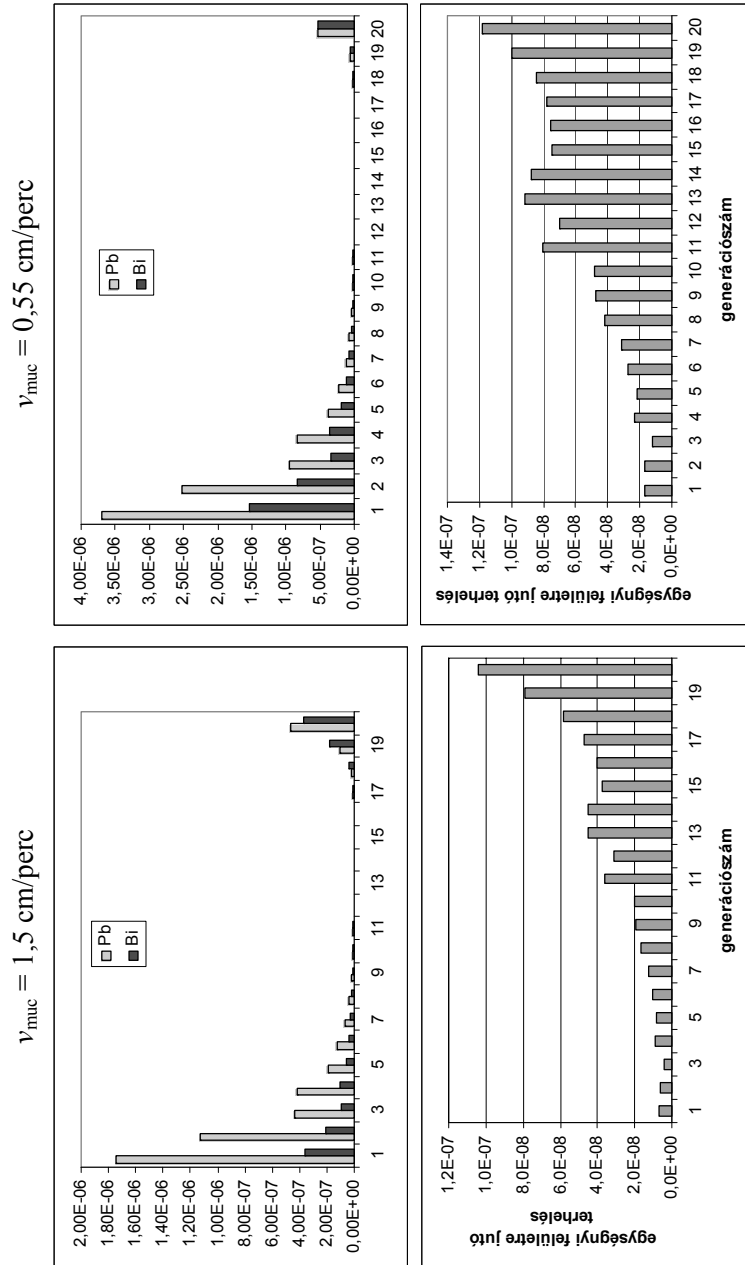
E munka fő következtetése, hogy a tüdő mélyebb régióiban kiülepedett és onnan felfelé tisztuló radon-leánytermékek jóval nagyobb terhelést jelenthetnek a centrális légutak hámsajtjei számára, mint a centrális légutakban kiülepedett részecskék. Az irodalomban nem ismerünk erre vonatkozó utalást, tudomásunk szerint eddig senki sem hasonlította össze a primer depozíció és a felfelé tisztuló, a mélyebb régiókban kiülepedett radonleánytermékek centrális légúti terhelésjárulékait. Eredményeink szerint a mukociliáris tisztulásból származó centrális légúti terhelés akár egy nagyságrenddel is nagyobb lehet a primer depozícióból származónál.



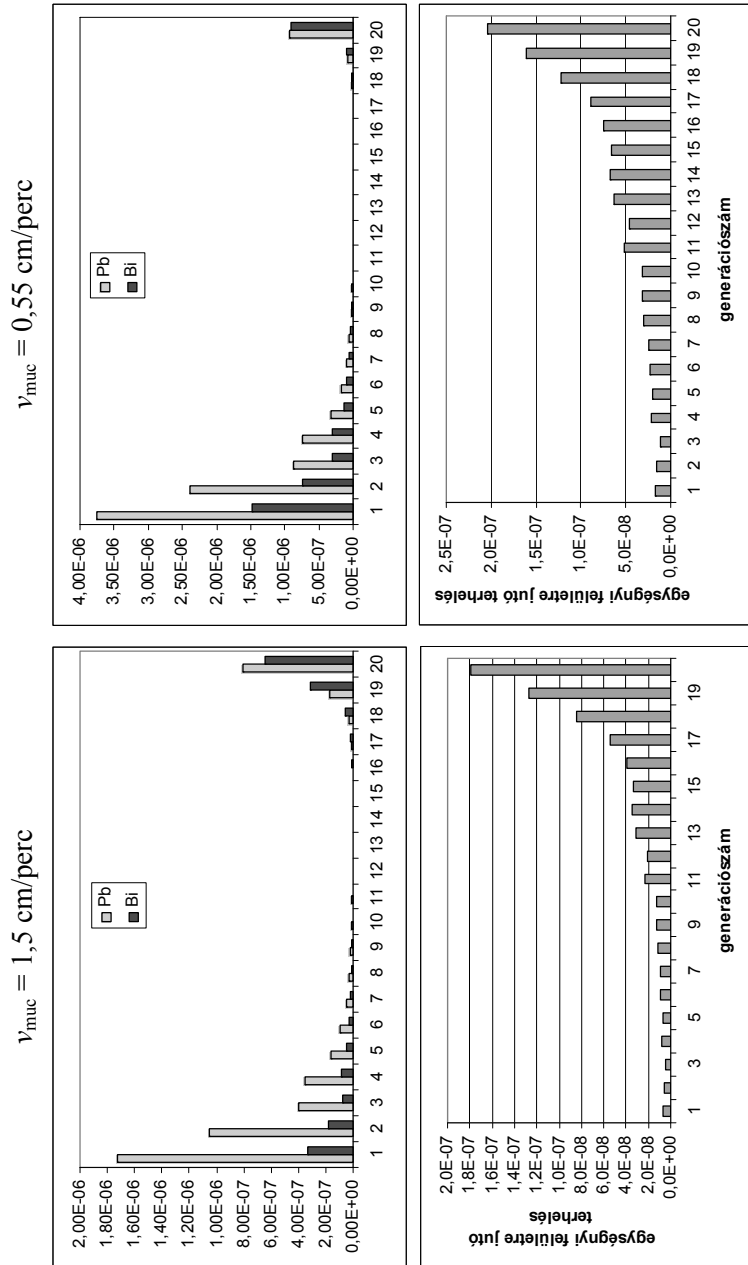
2. ábra: Alvó légzési mód mellett a mély rétegekből felfelé tisztuló egységnyi felületre (1 cm^2) jutó ^{214}Pb és ^{214}Bi aktivitássűrűség értékek (felső panelek), valamint az ^{214}Pb primer depozíciójából eredő aktivitássűrűség értékek (alsó panelek) a légúti generációszám függvényében, $1,5 \text{ cm/perc}$ (bal panelek) és $0,55 \text{ cm/perc}$ légsövi nyáksebességek (v_{muc}) mellett.



3. ábra: Ülő pozícióknak megfelelő légzési mód mellett a mély rétegekből felfelé tisztuló egységnyi felületre (1 cm^2) jutó ^{214}Pb és ^{214}Bi aktivitássűrűség értékek (felső panelek), valamint az ^{214}Pb primer depozíciójából eredő aktivitássűrűség értékek (alsó panelek) a légúti generációszám függvényében, 1,5 cm/perc (bal panelek) és 0,55 cm/perc légsövi nyáksebességek (v_{muc}) mellett.



4. ábra: Könnyű fizikai munkának megfelelő légzési mód mellett a mély rétegekből felfelé tisztuló egységnyi felületre (1 cm²) jutó ²¹⁴Pb és ²¹⁴Bi aktivitássűrűség értékek (felső panelek), valamint az ²¹⁴Pb primer depozíciójából eredő aktivitássűrűség értékek (alsó panelek) a légúti generációs szám függvényében, 1,5 cm/perc (bal panelek) és 0,55 cm/perc légsővi nyáksebességek (v_{muc}) mellett.



5. ábra: Nehéz fizikai munkának megfelelő légzési mód mellett a mély rétegekből felfelé tisztuló egységnyi felületre (1 cm²) jutó ²¹⁴Pb és ²¹⁴Bi aktivitássűrűség értékek (felső panelek), valamint az ²¹⁴Pb primer depozíciójából eredő aktivitássűrűség értékek (alsó panelek) a légúti generációs szám függvényében, 1,5 cm/perc (bal panelek) és 0,55 cm/perc légsővi nyáksebességek (v_{muc}) mellett.

Mivel egyrészt a mucus sebessége csak a centrális légutakban elég nagy ahhoz, hogy közben a felfelé tisztuló, mélyebben kiülepedett radon-leánytermékeknek legyen ideje generációkon át haladni, másrészt a felsőbb légutakban lényegesen kisebb a csövek összfelülete, mint az alsóbb régiókban és így az egységnyi felületre nagyobb terhelés jut, ezért a tisztulás erősen hozzájárulhat ahhoz, hogy uránbányászoknál a centrális légutakban volt a legnagyobb a rosszindulatú tumorok előfordulásának gyakorisága.

Az, hogy a felfelé tisztuló és mélyebben kiülepedett radon leánytermékek dóziszjáruléka a centrális légutakban nagyobb, vagy jóval nagyobb mint a primer depozícióé, még nem jelenti azt, hogy a maximális terhelést elszennvedő sejtkörnyezetek dóziszjáruléka főként a felfelé tisztuló komponensből származna. A primer depozíció ugyanis a centrális légutakban igen egyenetlen: az elágazások csúcsában több nagyságrenddel nagyobb lehet a kiülepedett részecskék száma, mint másutt⁽¹²⁾. A tisztulás inhomogenitásáról nincs pontos adatunk. Az irodalmi kísérleti adatok alapján annyi mondható, hogy a tisztulás lassabb, vagy jóval lassabb az elágazások csúcsában, mint máshol. Ez azt jelentheti, hogy épp ott jelentős a tisztulásból adódó feldúsulás, ahol a primer depozíció is nagy.

A későbbiekben szeretnénk valamennyi rövid felezési idejű radonleánytermékre számolni, a modellbe beépíteni az úgynevezett lassú tisztulási mechanizmust, különös tekintettel a részecskék epitheliumba, illetve véráramba lépését. Ezenkívül numerikus áramlástani (CFD) számítások segítségével szeretnénk megvizsgálni a nyák légúti generáción belüli mozgásának primer terheléseloszlásra gyakorolt hatását. Végül a tisztulási modellt integrálni szeretnénk csoportunk komplex, CFD alapú mikrodozimetriai modelljébe.

Köszönetnyilvánítás

A kutatást az OTKA K61193, valamint az EUREKA OMFB-445/2007 projektek támogatták.

Irodalom

1. I. Balásházy and W. Hofmann: Quantification of local deposition patterns of inhaled radon decay products in human bronchial airway bifurcations, *Health Physics*, 78, 2, 147-158, (2000)
2. B. Asgharian, W. Hofmann, F. J. Miller: Mucociliary clearance of insoluble particles from the tracheobronchial airways of the human lung, *Journal of Aerosol Science* 32, 817-832, (2001)
3. G. Kudela, I. Balásházy: A mélyebb tüdőregiókból tisztuló radon-leánytermékek dóziszjáruléka a centrális légutakban, IV. Magyar Radon Fórum, Veszprém, április 5., (2007)

4. G. Kudela, I. Balásházy: Bronchial radiation burden of the up clearing deeply deposited radon progenies, International Conference on Low Dose Radiation Effects on Human Health and Environment, Budapest, October 18-20, (2007)
5. L. Koblinger, W. Hofmann: Monte Carlo modelling of aerosol deposition in human lungs. Part I: Simulation of particle transport in a stochastic lung structure, *Journal of Aerosol Science* 21, 661-674, (1990)
6. I. Balásházy, A. Horváth, Z. Sárkány, Á. Farkas and W. Hofmann: Simulation and minimisation of airway deposition of airborne bacteria, *Inhalation Toxicology* 21, 3, DOI:10.1080/08958370902736646, (2009)
7. T. Haninger: 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, (1997)
8. O. G. Raabe, H. C. Yeh, G. M. Schum, R. F. Phalen: Lovelace Foundation Report LF-53 (1980)
9. S. K. Chopra: Measurement of tracheal mucociliary transport velocity in human smokers versus nonsmokers, *The American review of respiratory disease*, 119, 205, (1979)
10. Annals of the ICRP. ICRP publication 66: Human Respiratory Tract Model for Radiobiological Protection (ICRP66) (editor: Hylton Smith), Pergamon, [482], ISBN 0 08 041154 1, (1994)
11. W. Hofmann, R. Sturm: Stochastic Model of Particle Clearance in Human Bronchial Airways, *Journal of Aerosol Medicine*, 17, 73-89, (2004)
12. I. Balásházy and W. Hofmann: Quantification of local deposition patterns of inhaled radon decay products in human bronchial airway bifurcations, *Health Physics*, 78, 2, 147-158, (2000)