

Részletes szakmai beszámoló

Projekt nyilvántartási száma:	DERI_06 AEROSZOL1
Projekt címe:	Eszközfejlesztés az inhalált aeroszol szennyezők egészségi hatásának meghatározásához
Munkaszakasz száma:	2. munkaszakasz
A bemutatott időszak:	2007.09.01. – 2008.09.01.
Kedvezményezett szervezetek:	Technoorg-Linda Tudományos Műszaki Fejlesztő Kft.,
	Magyar Tudományos Akadémia KFKI Atomenergia Kutatóintézet
	Envi-tech Kft.
Projektvezető:	Szigethy Dezső, a Technoorg-Linda Kft. ügyvezető igazgatója

Az adott munkaszakaszra vállalt feladatok

2.2. részfeladat: Az orr – száj – garat – gége – légcső felső szakasza régióról CT-s képsorozatok készítése, majd azok 3D feldolgozása

2.3. részfeladat: Tüdőöntvény-készítés, mikro-CT-s felvételek készítése

2.4. részfeladat: A geometria matematikai rácsozása

2.5. részfeladat: A berácsozott légúti geometrián numerikus áramlástan számítások megvalósítása a konzorcium által fontosnak ítélt esetekre

2.6. részfeladat: Üreges bronchiális légúti öntvények készítése

2.7. részfeladat: Humán inhalációs kísérletek értelmezése

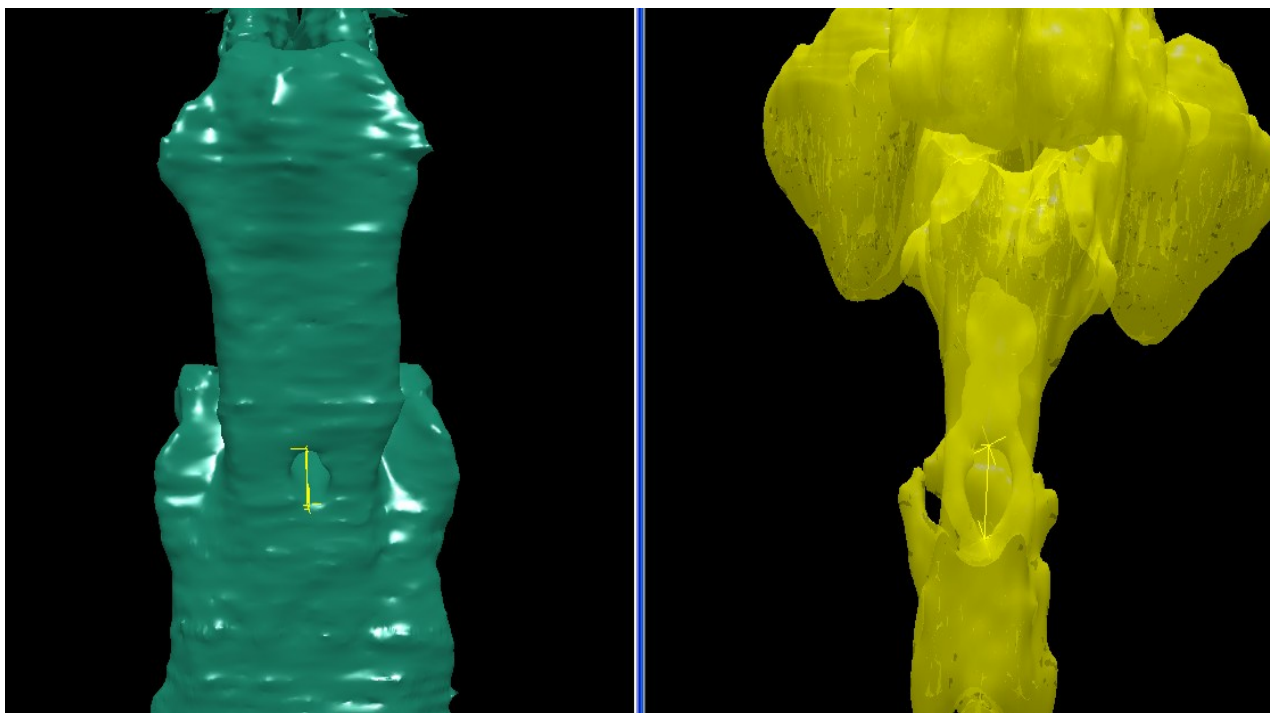
2.8. részfeladat: Aeroszol mérések végzése 5 nm – 100 μm tartományban a részecskék koncentrációjának és töltésének meghatározására humán inhalációs kísérletekben

2.2. részfeladat: Az orr – száj – garat – gége – légcső felső szakasza régióról CT-s képsorozatok készítése, majd azok 3D feldolgozása

Résztvevő: Technoorg-Linda Kft.

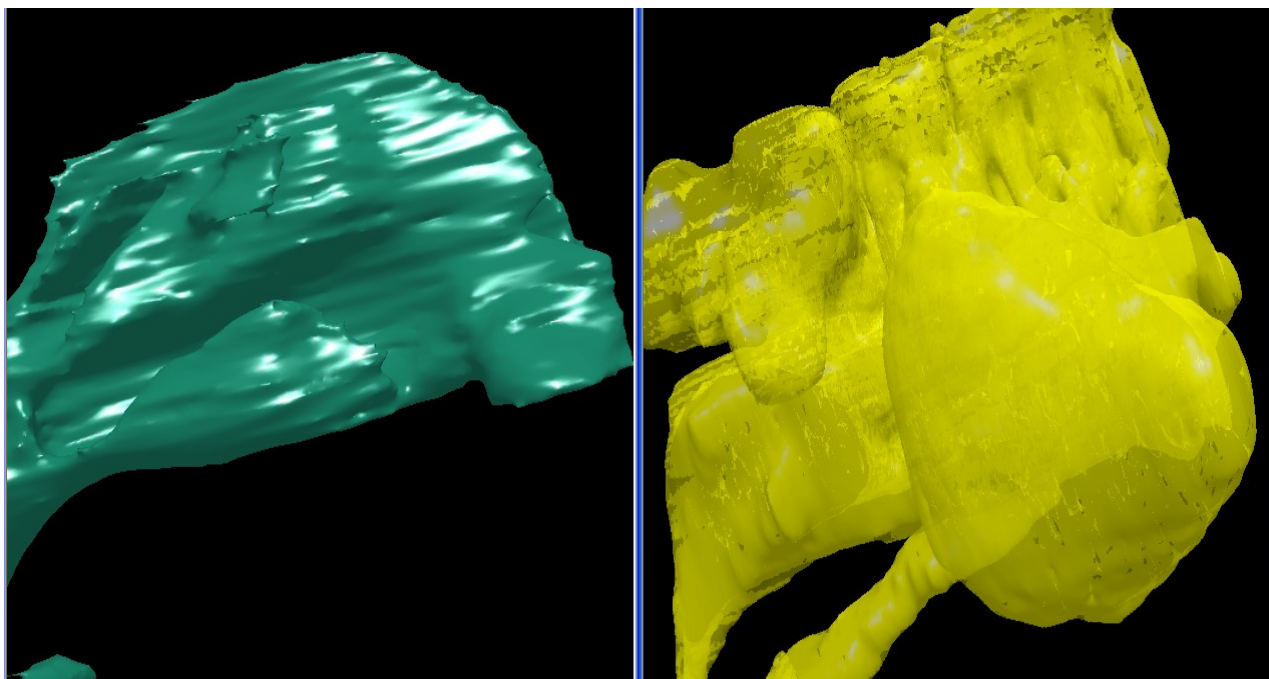
Amint a tavalyi beszámolóban írtuk a levegő áramlásának, továbbá a részecskék kiülepedésének meghatározásában döntő jelentőségű a légáramot vezető szervek geometriájának minél pontosabb ismerete. Változatlanul a CT felvételek jelentik azt az eszközt, melynek segítségével valóságghű, számítógépes használatra alkalmas geometriákhoz juthatunk. A munkának ezt a szakaszát is a Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinikájával együttműködésben végeztük.

A tavalyi nyár végére elkészült az első három dimenziós geometria. Ez azért volt fontos lépés, mert a térfogati rácsozást követően ebben már lehet CFD számításokat is végezni. Ez előtt azonban hasznos, ha az elkészített geometriát össze tudjuk hasonlítani más három dimenziós felvételekkel. Előzetesen is várható volt, hogy a különböző emberek légútjai is különbözőek, így a felső légutak is. Nyilvánvaló, hogy a test egyéb méreteihez hasonlóan légutak méretei is egyedről egyedre változhatnak. Emellett érdekes kérdés, hogy bizonyos méretek hogyan függnek az illető nemétől, továbbá azt is fontos tudni, hogy nincs-e valami egyedi tulajdonsága, az átlagostól való eltérése a tavaly elkészített geometriának. Így ez utóbbi munkaszakaszban egy másik személy felső légútjairól készült felvételeket dolgoztuk fel. Egy jól megfogalmazható méretbeli különbségre hívjuk fel a figyelmet az 1. ábrán.



1. ábra: Méretbeli különbség: "Lyuk" a légúton bal oldalon (nő) 7 mm, jobb oldalon (férfi) 17 mm

Amellett, hogy sikerült megfigyelni nemi különbségeket, sikerült egy lényegesen részletesebb három dimenziós geometriát készíteni. Az első fontos újdonság, hogy az orrűreg mellett, a szájüreget is megszerkesztettük az új felvételsorozat felhasználásával. Ilyen módon a későbbiekben lehetőségünk lesz arra, hogy szájon keresztüli légzés esetére is végezzünk CFD számításokat. Meg kell jegyeznünk azt is, hogy a tavalyi geometria kevesebb rétegfelvételből készült. Ezzel összefüggésben megfigyelhető a korábbi geometria azon hiányossága, hogy az orrjáratok teteje nem látható a felvételeken (2. ábra).



2. ábra: Az idén feldolgozott felvételek esetében (jobb oldal) az orrjáratok teteje és a szájüreg is látható. Jól látszik az orr néhány mellékürege, melyek a tavalyi felvétel (bal oldal) esetében nem láthatóak

A gyakorlat szempontjából alighanem kevésbé fontos, de az ábrákat tekintve igen-igen látványos újdonság, hogy a három dimenziós ábrákon az orr néhány melléküregét is megfigyelhetjük. Ezekkel a melléküregekkel közlekedik az a térrész, amelyben a levegő túlnyomó része áramlik, de orvosokkal konzultálva úgy becsüljük, hogy a levegő áramlását nem befolyásolják jelentősen. Ezzel együtt a felvételt a későbbiekben használhatjuk arra is, hogy pontosan meghatározzuk, hogy mennyiben hatnak a melléküregek az áramlásra. Így ha a fontosabb esetekben nem is olyan geometriával számolunk, amely tartalmazza ezeket a melléküregeket, meg tudjuk becsülni, hogy ezzel mennyiben befolyásoljuk a pontosságot, hány százalékos hibát okozunk.

Még egy dolgot fontos megemlíteni a második elkészült geometria kapcsán: sikerült jelentősen csökkenteni azt az időt, amelyet egy CT-felvételsorozat feldolgozása igényel. Ezt a szegmentálás automatizálása tette lehetővé.

Azt a képfeldolgozást követően, amelynek végére az ábrákon látható három dimenziós geometriákhoz jutunk, még nem áll a rendelkezésünkre olyan geometria, amely már minden további nélkül alkalmas lenne arra, hogy CFD számításokban használjuk. A két állapot között további két lépésre van szükség.

Először a geometriát reprezentáló felületi rácsot lényegesen egyszerűsíteni kell. Ennek megértéséhez azt kell tudni, hogy a három dimenziós szerkezeteket a szegmentálást és a felületgenerálást követően több mint félmillió kis háromszög (rácselem) alkotja. Ilyen módon egy nagyon jó felbontású felvétellel van dolgunk, azonban ilyen méretekkel nagyon nehezen lehet CFD számításokat végezni. Emiatt körülbelül egy nagyságrenddel csökkentjük a rácselemek számát a kíváló felbontás rovására. Ezt a már tavaly említett, 3D-Doctor nevű kereskedelmi programmal végezzük.

Miután a méretek már megfelelőek egy saját fejlesztésű programmal kicsit átalakítjuk a három dimenziós felületet tartalmazó fájl formátumát. Erre azért van szükség, mert a felületgeneráló program és a CFD kód között kompatibilitási problémák vannak, amit azonban az általunk írt programmal ki lehet küszöbölni. Egy jó darabig eltartott, amíg sikerült megismerni és megoldani ezt a problémát.

2.3. részfeladat: Tüdőöntvény-készítés, mikro-CT-s felvételek készítése

Résztevő: Technoorg-Linda Kft.

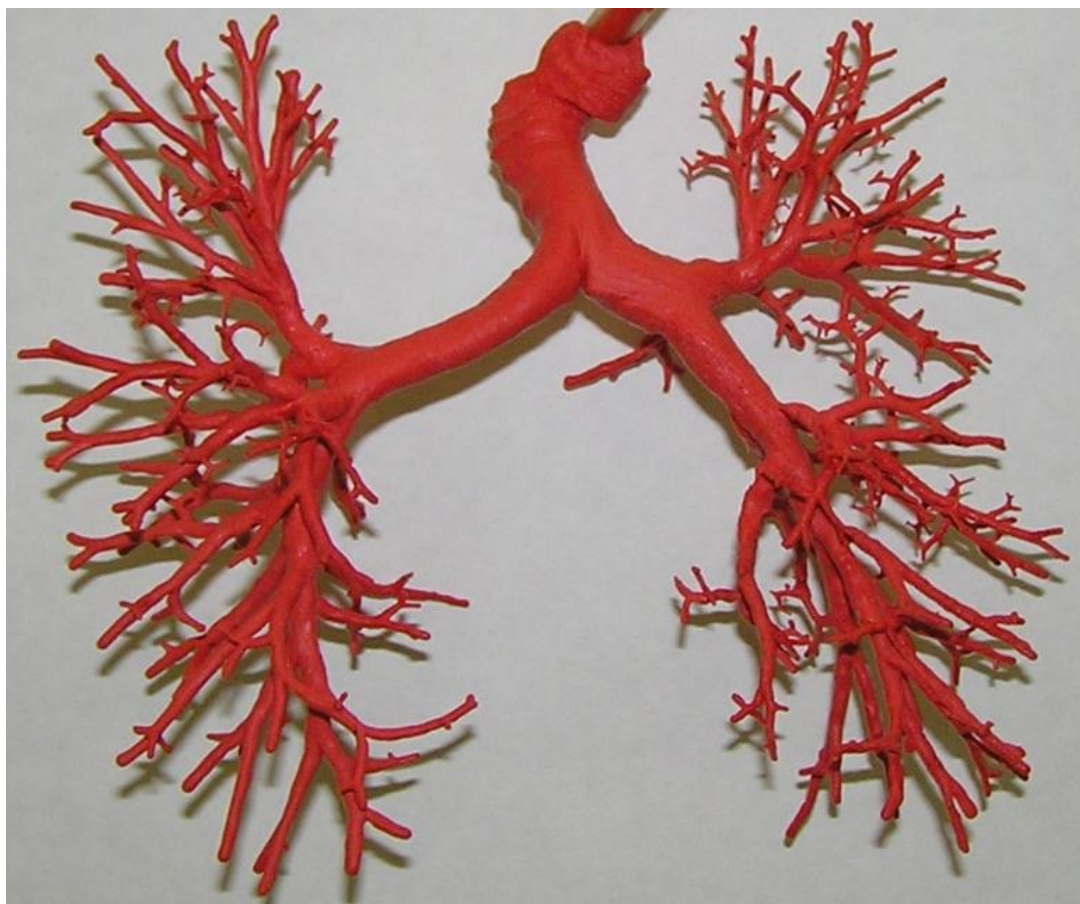
Az elmúlt egy év folyamán lényeges fejlesztések történtek a realisztikus tüdőöntvények készítésének technológiájában. Elsőként azt említenénk meg, hogy míg a tavalyi beszámolási időszakban csak fél, addig az ez évi időszakban az egész tüdőről készült öntvény.

Óriási problémát jelentettek egyrészt az öntvényeken megjelenő légbuborékok, másrészt a torzult öntvény. A tüdőt a gyanta beinjektálása előtt vízzel töltöttük fel. Így kellő mennyiségű víz beinjektálása után a preparált tüdő kb. 70%-ban víz alá merül, s az elő tüdőhöz hasonló alakot vesz fel.

A nem eléggé viszkozus gyanta gyorsan továbbfolyt anélkül, hogy kitöltötte volna a bronchusokat, és lejutott az alveolusokig, ezzel egy sűrű és átláthatatlan öntvényt eredményezve, ezért volt szükséges a gyanta viszkozitását optimalizálni.

Azonban nemcsak a viszkozitás körül akadtak gondok, hanem – amint már említettük – probléma volt az is, hogy nagy mennyiségben jelentős méretű buborékok kerültek a gyantába. A 2007-es beszámolási időszakban a problémát részlegesen megoldottuk oly módon, hogy a bekevert gyantát vákuumkamrába helyeztük mielőtt a tüdőbe injektáltuk volna. Az elmúlt egy évben a buborékok számát és méretét sikerült jelentősen, szinte nullára csökkenteni.

Az 1. ábrán egy olyan öntvényt láthatunk, mely egyrészt teljes, és nem csak fél tüdőből készült, másrészt csak a kívánt generációk láthatók rajta. Figyeljük meg, hogy az öntvény buborékmentes, felülete sima. Összehasonlításként a 2. ábrán egy évvel korábbi öntvényt mutatunk be; figyeljük meg, hogy ennek felületét még buborékok borítják.

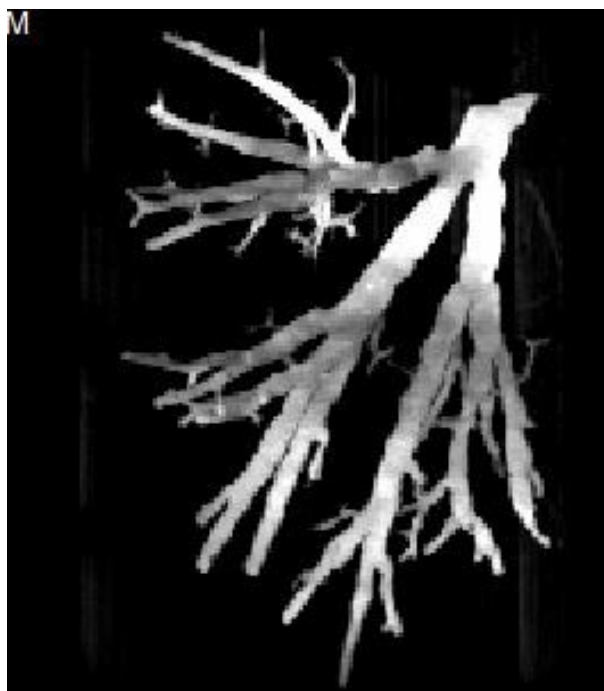


1. ábra: Idén készült, csaknem buborékmentes öntvény

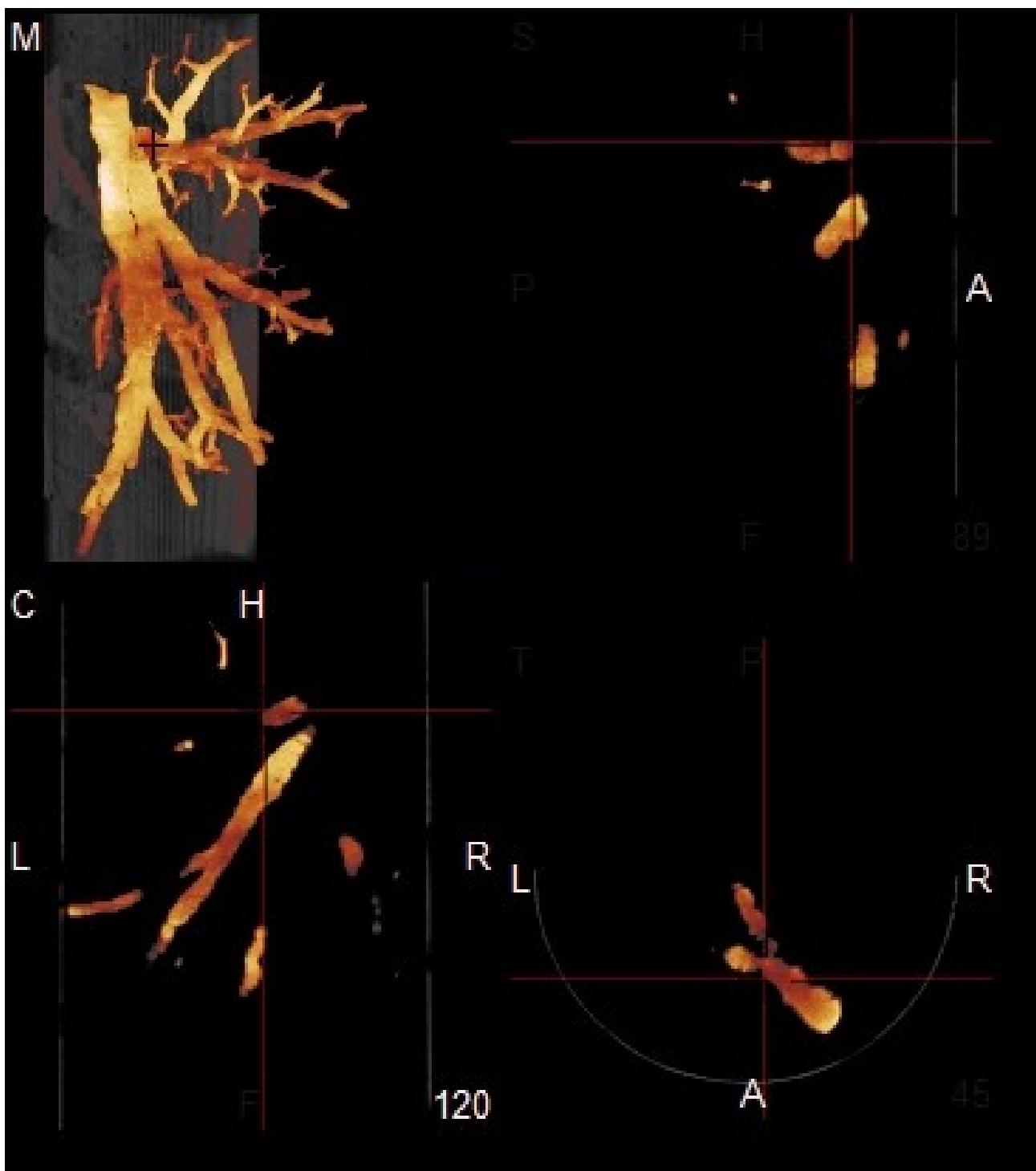


2. ábra: Tavalyi, sok légbuborék által torzított öntvény a tüdő egyik oldaláról

Az így elkészült öntvényekről mikro-CT-s felvételek készültek, ilyen felvételeket mutat a 3. és a 4. ábra.



3. ábra: Mikro-CT-vel készült felvételek tüdőöntvényekről



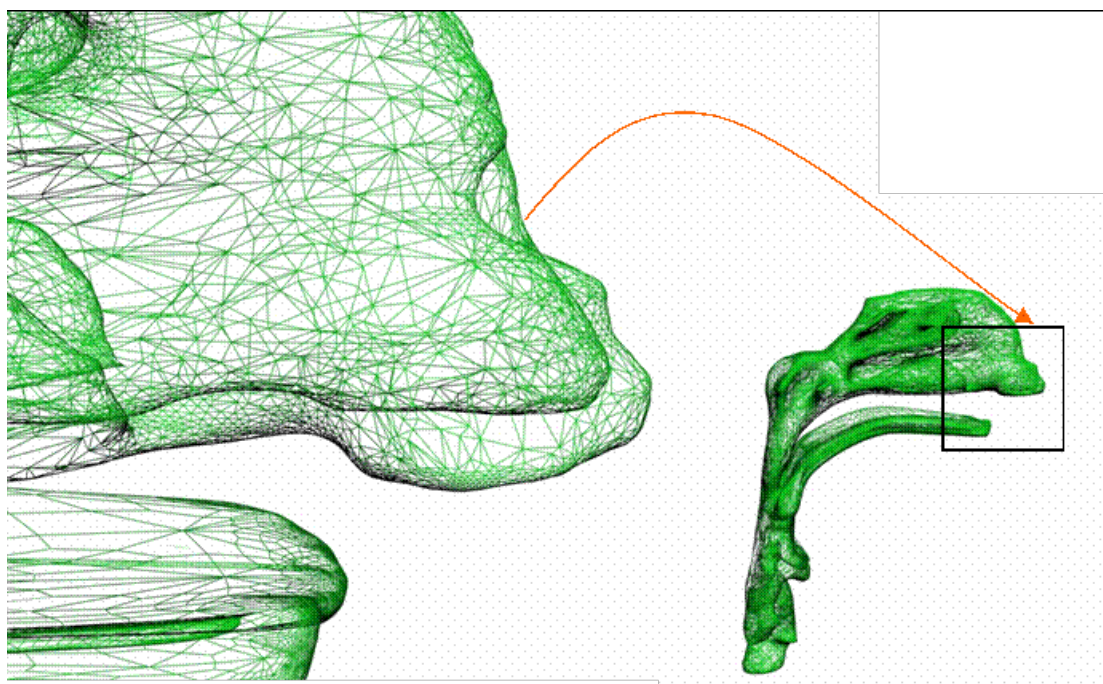
4. ábra: Mikro-CT-vel készült felvételek tüdőöntvényekről

2.4. részfeladat: A geometria matematikai rácsozása

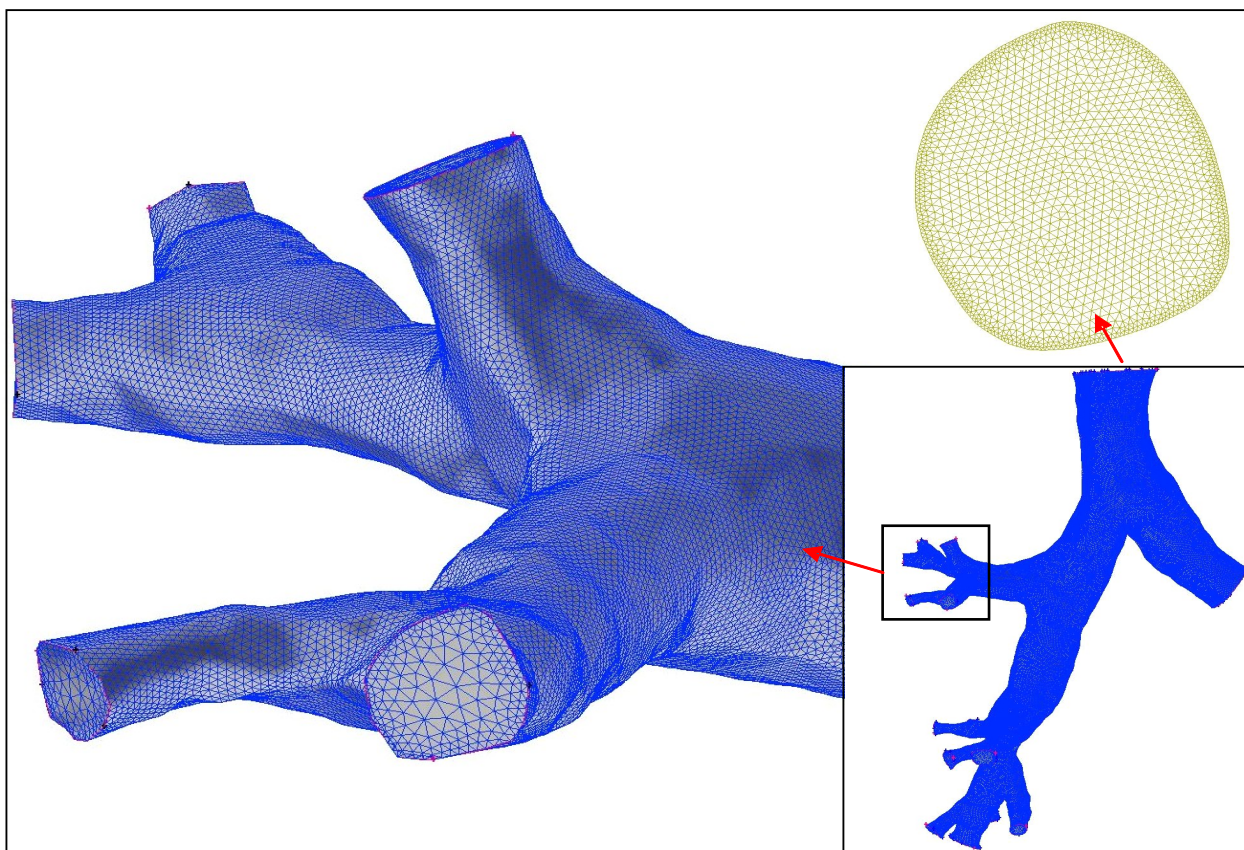
Résztevő: Magyar Tudományos Akadémia KFKI Atomenergia Kutatóintézet

Az orvosi képalkotó technikákkal készült geometriát, illetve idealizált légúti geometriákat matematikailag térdiszkretizálni kell, hogy numerikus áramlástanai számításokat hajthassunk rajtuk végre. A pontosság érdekében célunk volt, hogy a rács a felület közelében legyen sűrűbb, mint a geometria belsejében.

A légutak bonyolult geometriája miatt a levegő áramlását leíró egyenleteknek (Navier-Stokes) nincs egzakt analitikus megoldása, ezért szükséges numerikus módszereket alkalmazni. A levegőáramlás és részecsketranszport numerikus modellezésének előfeltétele a tanulmányozott légúti geometriának diszkrét tartományokra való bontása, amit rácsozásnak vagy hálózásnak is neveznek. Miután az előző munkaszakaszban az idealizált légutakon generáltunk matematikai hálót, a jelen beszámolási időszakban az MTA KFKI Atomenergia Kutatóintézetben az új, CT felvételekből rekonstruált felső és centrális légutak berácsozására került sor. A rács generálásánál a fő szempontok nagyjából megegyeztek az idealizált geometriák behálózásánál leírtakkal, de mivel a felső légutakban kialakuló levegőáramlás minden bizonnyal turbulens, a hálót a turbulens modellezésre is alkalmassá kellett tenni. Ez azt jelenti, hogy a felülethez legközelebb eső rácspontban az y^+ értéke <1 kell, hogy legyen. Az áramlástanban az y^+ mennyiséget a faltól számított adimenzionális távolságnak nevezik és úgy értelmezik, mint a legközelebbi fal távolságának és a kinematikus viszkozitásnak a hányadosa szorozva a fali nyírófeszültség és a folyadék sűrűsége hányadának négyzetgyökével. Azokon a helyeken, ahol az első rácspont még jócskán belül van a falközeli viszkózus alrétegen megengedhető az $y^+=4$, esetleg $y^+=5$ is. E feltételek csak akkor teljesülnek, ha a rács nagyon sűrű. Ez a feltétel homogén rács esetében több tízmillió cellát jelentene a jelenlegi számítógép kapacitások mellett még kezelhető 2-3 millióval szemben. Tehát ha egzaktul szeretnénk modellezni a turbulenciát, akkor egy olyan inhomogén rácsot kell létrehoznunk, amely a felület közelében sűrű, a felülettől befele haladva pedig egyre ritkul. E célra az úgy nevezett „size function” alkalmas, amely a GAMBIT nevű geometria szerkesztő és rácszó programban elérhető opció. A „size function” eljárás keretében megadhatjuk, hogy az első rácspont milyen távol legyen a felülettől, milyen faktorial növekedjék a rácspont-távolság a geometria belseje felé, illetve, hogy milyen cellaméret határig legyen aktív ez a technika. A technika alkalmazása tranziens vagy lamináris áramlások esetében is indokolt, mivel a falak közelében a sebességgradiens mindig nagy. A felület-közeli sűrű rács nemcsak a levegő áramlási mezőjének kiszámításához, hanem az aeroszoloknak a légutak falára történő egzakt kiüledés-eloszlásának modellezéséhez is elengedhetetlen. Az 1-2. ábrákon a fenti feltételeknek megfelelő, tetraéderes inhomogén strukturálatlan hálók láthatók az általunk szerkesztett felső és centrális légutakon. A berácsozott felső légúti geometria magába foglalja az orrot, a szájat, a garatot, a géget és a légcső kezdetét. A bemutatott centrális légúti szegmens a légcsövet és a bronchiális fa jó néhány nagyobb hörgőjét tartalmazza.



1. ábra: Háromdimenziós berácsozott extratoratikus légúti geometria (jobb oldal). A bal oldalon a háló bejelölt része látható kinagyítva.



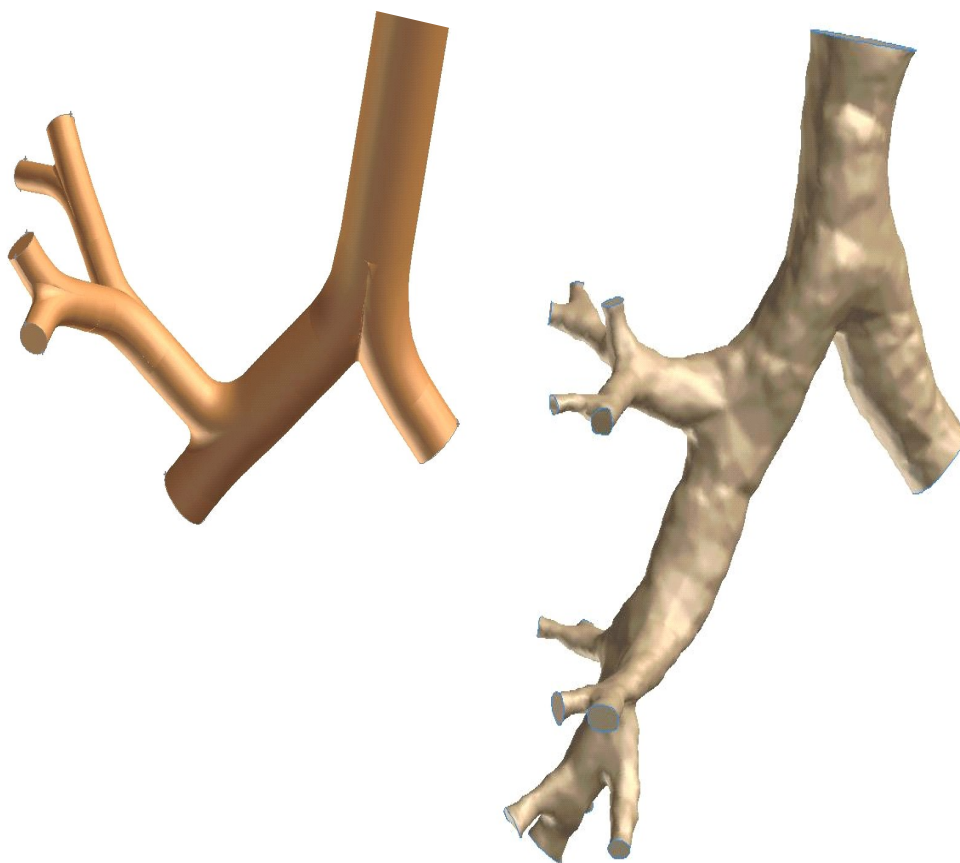
2. ábra: CT rétegfelvételekből rekonstruált centrális légúti szegmensre alkalmazott számítási háló. Az ábra bal oldalán a jobb felső lebeny rekonstruált hörgői láthatókinagyítva. A jobb felső sarokban a trachea keresztmetszeti rácsa látható.

2.5. részfeladat: A berácsozott légúti geometrián numerikus áramlási számítások megvalósítása a konzorcium által fontosnak ítélt esetekre

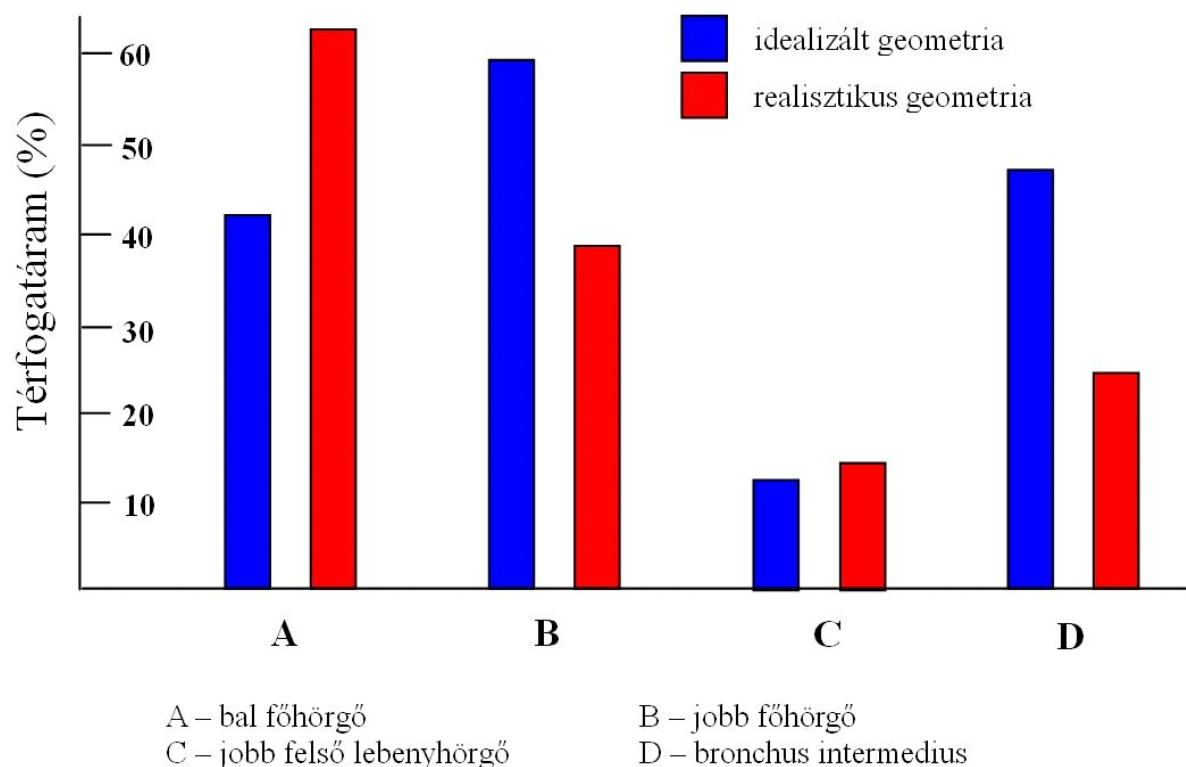
Résztevő: Magyar Tudományos Akadémia KFKI Atomenergia Kutatóintézet

Ebben a beszámolási időszakban az MTA KFKI Atomenergia Kutatóintézet levegő- és részecske-transzport számításokat végzett idealizált és realisztikus légúti geometriákban. Az idealizált geometriák 3D tervező és szerkesztő programokkal készültek anatómiai adatok alapján, míg a realisztikus geometriákat kétdimenziós CT szeletekből rekonstruáltuk. A numerikus áramlási számításokat az 1. ábrán látható centrális légúti szegmenseken végeztük. A bal oldalon látható ötgenerációs szegmens magába foglalja a légcsövet, a főhörgőket, a jobb felső lebenyhörgőt, valamint szegmentális és szubssegmentális hörgőket a jobb felső lebenyből. A CT felvételek alapján készült geometria ennél több bronchust foglal magába, a legmagasabb generációs szám itt hét. A CT rétegfelvételekből felépített geometriát úgy skáláztuk, hogy annak bemenete (légcső keresztmetszete) megegyezzen az idealizált geometriáéval. Ezáltal lehetővé vált a két geometrián számított eredmények összehasonlítása. A numerikus számítások elvégzéséhez a légúti geometriákat diszkretizálni kell, amit hálózással oldottunk meg a 2.4. részfeladat keretében. A berácsozott geometriák minden elemi cellájára teljesülni kell az összenyomhatatlannak tekintett áramló közegre (levegő) felírt impulzus, tömeg és energia megmaradásnak. Ezen megmaradási egyenleteket a FLUENT nevű kereskedelmi kóddal oldottuk meg. A megoldás egy nyomás, egy sebesség és egy hőmérséklet érték minden egyes cella közepén. Ha e mennyiségek értékére máshol is szükség volt, akkor azokat a cellaközép értékekből interpoláltuk. Összehasonlításképp a 2. ábrán a levegő térfogatáram-eloszlását mutatjuk be a főbb

bronchusokban az idealizált és a realisztikus geometriák esetében. Látható, hogy míg a bemeneti feltételek (sebességprofil, térfogatáram) megegyeznek, addig a levegőmennyiség eloszlása az egyes ágak között nagymértékben különbözik annak függvényében, hogy idealizált vagy realisztikus centrális légúti szegmensről van szó. Az ábrán feltüntetett eredmények rávilágítanak a minél realisztikusabb geometriák alkalmazásának szükségességére.



1. ábra: Idealizált és realisztikus centrális légúti geometriák



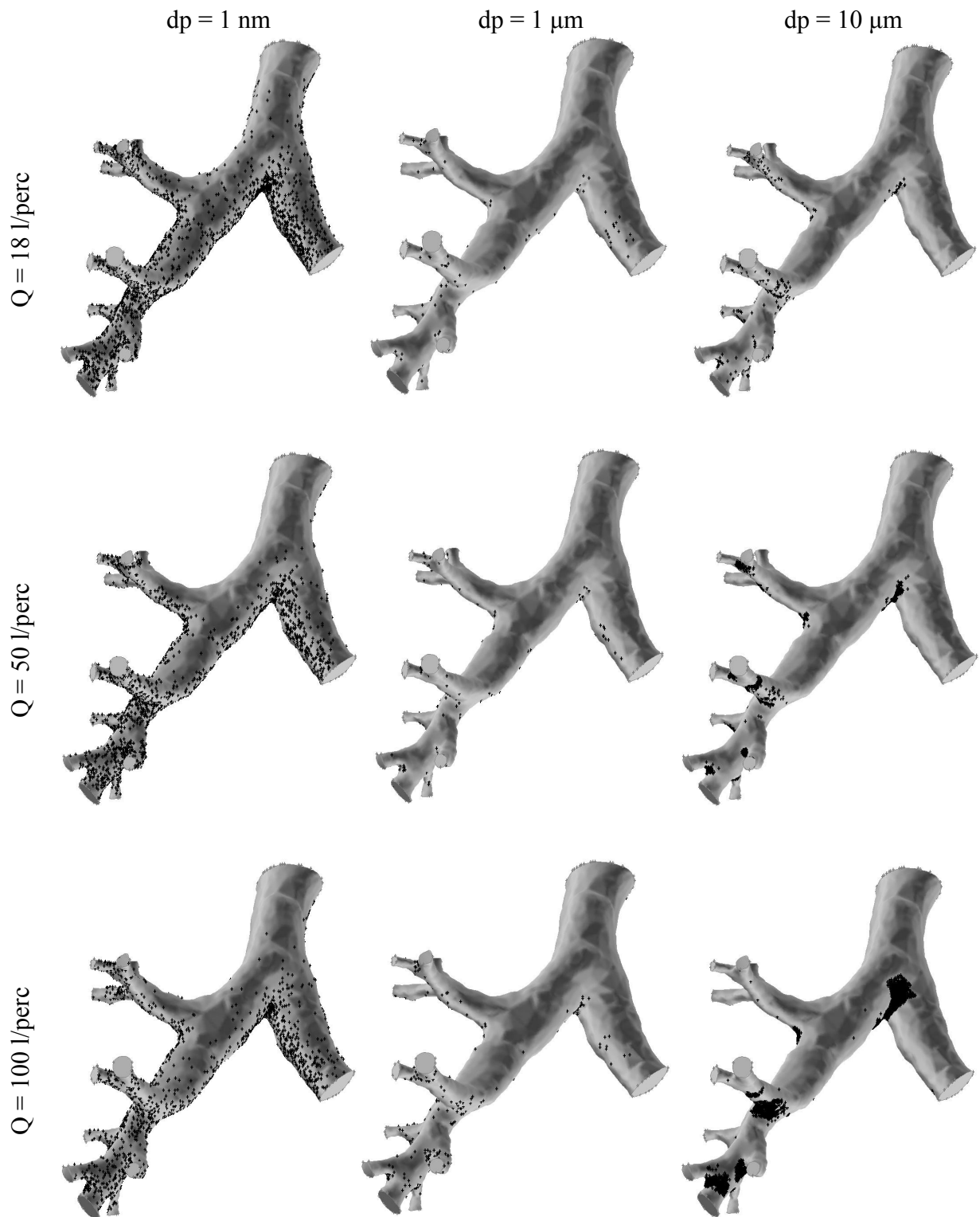
2. ábra: A belélegzett levegő eloszlása az egyes bronchusokban a légcsőbe jutó térfogatáram százalékában. $Q_{\text{légcső}} = 18 \text{ l/perc}$.

A levegővel együtt a légzőrendszerbe jutó aeroszolok transzportjának és a légutak falára történő kitapadásuknak a modellezésére 20 000 részecskét sorsoltunk a légcső bejáratánál és követtük ezek pályáit. A részecskepályákat úgy szimuláltuk, hogy minden egyes részecskére felírtuk a mozgásegyenletet, amit numerikusan kiintegráltunk. Abból a célból, hogy minél több légzési módra és a légkörben található részecskék minél szélesebb mérettartományára vonatkozólag hasznos információhoz jussunk 1 nm , $1 \text{ }\mu\text{m}$ és $10 \text{ }\mu\text{m}$ aerodinamikai átmérőjű részecskéket követtünk 18 l/perc (pihenés), 50 l/perc (könnyű fizikai munka) és 100 l/perc (nehéz fizikai munka) térfogatáramokra. A részecskék kiülepedés-eloszlását a 3., kiülepedési hatásfokait pedig a 4. ábra szemlélteti. A kiülepedési mintázatok önmagukban nem alkalmasak a kiülepedés mennyiségi jellemzésére, de néhány fontos következtetést már ezekből is levonhatunk:

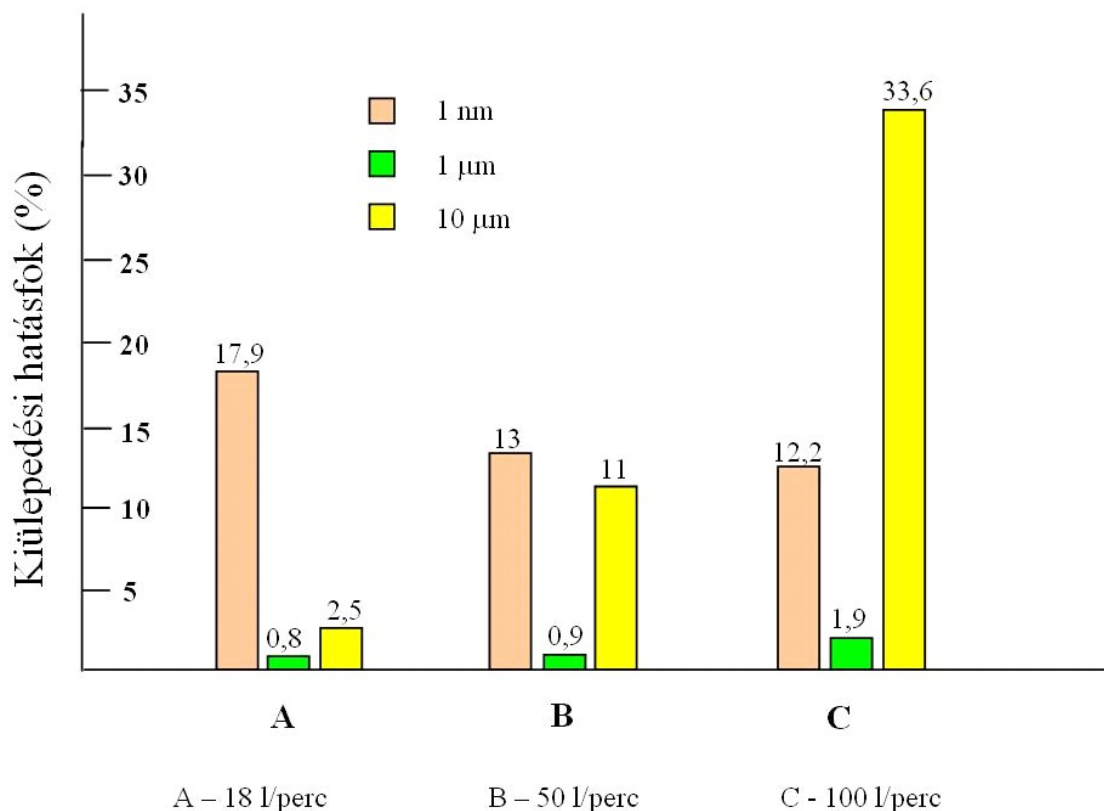
- a belélegzett aeroszolok kiülepedése inhomogén minden részecskeméretre;
- a legtöbb részecske az elágazások csúcsában ülepszik ki;
- a nanorészecskék kiülepedése kevésbé egyenlőtlen, mint a nagyobb részecskéké;
- a térfogatáram növekedésével a nanorészecskék kiülepedési hatásfoka csökken, a mikrorészecskéké növekszik.

A fenti megállapításokra a magyarázatot a különböző részecskeméretre jellemző domináns kiülepedési mechanizmusok adják meg. A nagy részecskék esetében a kiülepedés oka az impakció (és a legnagyobb részecskéknél részben a gravitációs ülepedés), amely nő a részecskemérettel és a térfogatárammal. A nagy részecskék tehetetlenségük miatt nem mindig követik a levegő áramvonalait és nekicsapódnak a légutak falának, főképp ott, ahol az áramvonalak a leginkább görbülnek, vagyis az elágazások karina régiójában. A nanorészecskék kiülepedését Brown-típusú bolyongásuk okozza. Ez a sztochasztikus mozgás némileg „szétmossa” a nanorészecskék kiülepedési képét, ezért a kiülepedés kevésbé lesz inhomogén. A részecskék diffúzitása csökken a méret növekedésével. A térfogatáramnak a részecskék diffúzitására nincs hatása, de ha a térfogatáram nagy, akkor a részecskéknek kevesebb ideje van ülepedni, mint abban az esetben, amikor hosszabb időt töltenek a tanul-

mányozott légúti geometriában. Az 5. ábrán bemutatott eredmények számszerűsítik a belélegzett részecskék légúti kiülepedését és nyomatékosítják az utolsó következtetést.



3. ábra: 1 nm (bal), $1 \text{ } \mu\text{m}$ (közép) és $10 \text{ } \mu\text{m}$ (bal) aerodinamikai átmérőjű részecskék kiülepedési mintázata pihenésnek (fent), könnyű fizikai munkának (közép) és nehéz fizikai munkának (lent) megfelelő légzési viszonyokra



4. ábra: 1nm, 1 μm és 10 μm aerodinamikai átmérőjű részecskékhez tartozó kiülepedési hatásfokok pihenésnek (18 l/perc), könnyű fizikai munkának (50 l/perc) és nehéz fizikai munkának (100 l/perc) megfelelő légzési viszonyok mellett

2.6. részfeladat: Üreges bronchiális légúti öntvények készítése

Résztvevő intézmények: Technoorg-Linda Kft.

A beszámoló rövid összefoglalója

Létrehoztunk két, üvegcsövekből összeállított – az emberi légzőrendszer centrális légutainak közelítésére szolgáló – idealizált modellt. Ezek közül az egyik az első 5 légúti elágazást tartalmazza, a másik pedig egy bonyolultabb modell amely 10. elágazásig követi légzőrendszer szerkezetét. A létrehozott modelleket a 2.8. részfeladatban megvalósított aeroszol generáló és légzést szimuláló berendezéssel kapcsoltuk össze. A mérések során a légúti modellek fontosabbnak ítélt pontjaiban megvizsgáltuk a levegő áramlási sebességét. A mérések során jól ki lehetett használni az üvegből készült modell előnyeit. A kapott adatokat kiértékeltek és elemeztük.

Az üvegből készült légúti modell megtervezése és létrehozása

A légúti modell létrehozása során a szakirodalomban fellelhető – az emberi légzőrendszer szerkezetére, valamint az emberi légzésre vonatkozó – adatokra támaszkodtunk. Az üvegmodellek elkészítése során az alábbi paramétereket használtuk fel:

Légúti geometriai adatok:

A felnőtt fehér (18 éves, 175 cm magas, 70 kg testsúlyú) ember tracheobronchiális légutai első 10 generációjának főbb geometriai adatai, Phallen és mások 1985* alapján. (A légső az első generáció.)

generációs szám (-)	hossz (cm)	átmérő (cm)	elágazási szög (°)	gravitációs szög (°)
1	8,9	18	-	0
2	3,8	13	36	20
3	1,5	9	35	31
4	1,1	7	28	43
5	0,8	4	35	39
6	0,7	3	39	39
7	0,5	3	34	40
8	0,4	2	48	36
9	0,3	2	53	39
10	0,3	2	54	45

*: Phallen R.F., Oldham M.J., Beaucage C.B., Crocker T.T. and Mortensen J.D. (1985) Postnatal enlargement of human tracheobronchial airways and implications for particle deposition. Anat. Rec. 212, 368-380.

Megjegyezzük, hogy az ICRP (International Commission on Radiological Protection) is ezeket az adatokat javasolja légúti számítások végzéséhez az ICRP 66 kiadványban. (ICRP Publication 66, Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, Annals of the ICRP 24, 1-3, 1994. Pergamon Press.)

Főbb légzési adatok (az ICRP 66, 1994 alapján):

FRC (funkcionális reziduális kapacitás):

nő: 2,68 liter

férfi: 3,30 liter

Légzési referencia (ICRP 66):

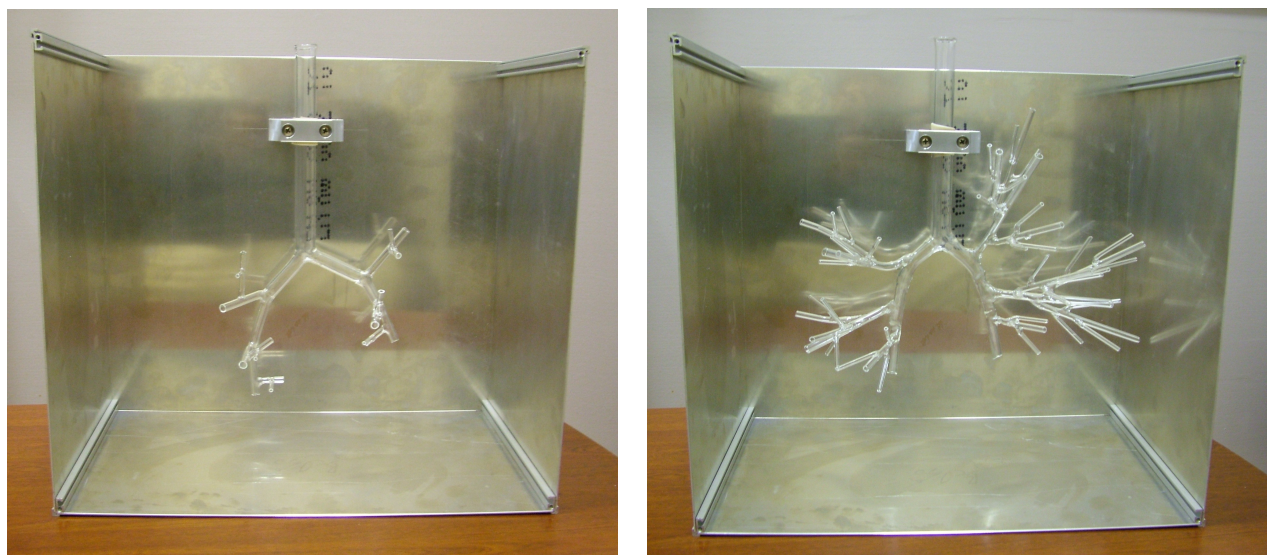
Alvó légzési mód	légzési térfogat (liter)	légzési frekvencia (1/perc)
nő	0,444	12
férfi	0,625	12

Ülő légzési mód	légzési térfogat (liter)	légzési frekvencia (1/perc)
nő	0,464	14
férfi	0,750	12

Könnyű fizikai munkának megfelelő légzési mód	légzési térfogat (liter)	légzési frekvencia (1/perc)
nő	0,992	20
férfi	1,25	21

Nehéz fizikai munkának megfelelő légzési mód	légzési térfogat (liter)	légzési frekvencia (1/perc)
nő	1,364	26
férfi	1,923	33

A fent felsorolt irodalmi adatok alapján létrehoztunk két az emberi centrális légutak szerkezetét közelítő idealizált modellt. A modellek üvegcsövekből készültek. Az 1. ábra bal oldalán egy egyszerűbb (5 légúti generációt tartalmazó) míg a jobb oldalán egy bonyolultabb (10 légúti generációt tartalmazó) geometriát láthatunk.



1. ábra: A tüdő légutainak üvegcsövekből összeállított az első 5 (balra), illetve az első 10 generációt tartalmazó modelljei

A légáramlás meghatározása a légúti modellek belsejében:

Az üvegből készült modelleket a 2.8 részfeladat során létrehozott mérési összeállításhoz csatlakoztattuk. A légzés szimulálása érdekében a modelleket hermetizált kamrába helyeztük. A légáram sebességét egy Testovent 4200M-es szondával mértük. A kísérletek során igen előnyösnek bizonyult az, hogy a modellek átlátszóak különösen akkor, ha a légáramot olyan részecskékkel dúsítottuk, amelyek jól szórják a fényt. Ez még nagyobb előnyt fog jelenteni az inhalált aeroszolok kiülepedésének vizsgálata során, hiszen átlátszó anyagának köszönhetően a modell belső falaira tapadt részecskék az elágazások környékén is könnyen detektálhatóak lesznek. Ebből kiindulva a továbbiakban ezekkel a modellekkel fényszórásos kísérleteket is tervezünk. A 2.8 részfeladatban részletesen bemutatott berendezés segítségével megmértük a légáram sebességét és ennek eloszlását a két légúti modell számos elágazásban. A mérések eredményeit a 2.8. részfeladat beszámolójában ismertetjük. A továbbiakban pontosabb méréseket is fogunk végezni úgy nevezett mikroszondák segítségével.

2.7. részfeladat: Humán inhalációs kísérletek értelmezése

Résztvevő: Technoorg-Linda Kft.

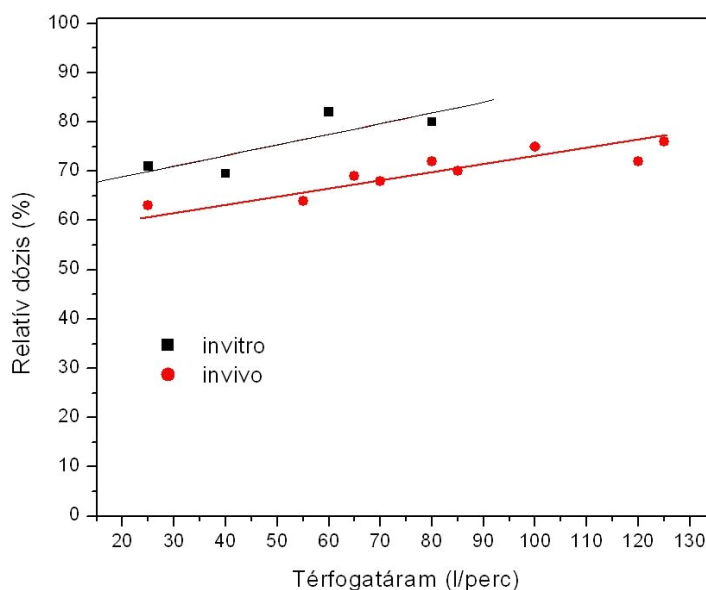
A Technoorg-Linda Kft. a jelen beszámolási időszakban feldogozta a német partnerek (Inamed GmbH, GSF) által az EUREKA projekt keretében végzett aeroszol-inhalációs kísérletek eredményeit és ezeket összehasonlította a Déri projekt számítási eredményeivel.

A tanulmányozott aeroszol gyógyszer a formoterol fumerate volt, ami egy hörgőtágító és az asztma, valamint a COPD (chronic obstructive pulmonary disease) kezelésére használják. A gyógyszert

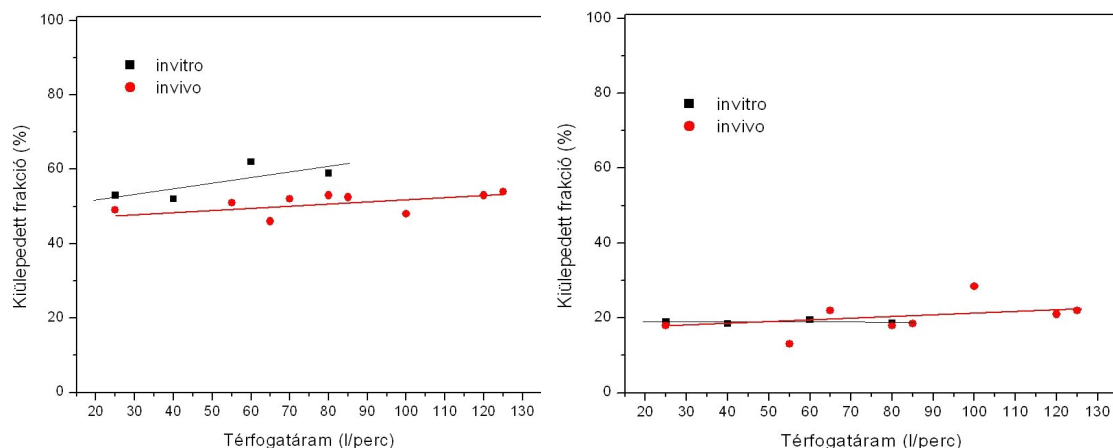
aeroszol formájában juttatják a tüdőbe inhalálás által. Az aeroszol terápiában nagyon fontos, hogy megfelelő mennyiségű gyógyszert juttassunk a megfelelő helyre. Ezért az inhalációs kísérletek célja az aeroszolok kiülepedésének mérése volt a légutak különböző régióiban. Mivel a ma használtos terapeutikus aeroszolok nagy része a mikrométeres mérettartományba esik és az Inamed GmbH érdekeltsége ezen a területen van, ezért a mérések is ilyen részecskeméretekre történtek. Néhány konkrét gyógyszer tipikus méretét és a megfelelő térfogatáramot mutatja a következő táblázat.

Gyógyszer neve	Inhaler típusa	Térfogatáram (l/perc)	Részecskeméret (μm)
Foradil P	Aerolizer®	28,3	7,9
Foradil P	Aerolizer®	40	4,44
Foradil P	Aerolizer®	60	4,26
Foradil P	Aerolizer®	80	4,27
Formoterol HFA	Atimos®/Forair®	30	0,8

A német partnerek egyaránt végeztek *in vivo* és *in vitro* kísérleteket, így a számításokat két típusú kísérlet eredményeivel is össze tudtuk hasonlítani. Az *in vivo* kísérletek esetében az aeroszolokat radioaktív $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mal nyomjelezték, így a kiülepedett részecskék gamma kamera segítségével megjelölhetők. A kísérletek során megállapították, hogy a palackból kijövő részecskék mekkora hányada jut a légzőrendszerbe, majd azt, hogy a légutakba jutó aeroszolok milyen hatásfokkal ülepsznek ki. A részecskéknek a két módszerrel kapott légutakba jutási hatékonyságát (relatív dózis) különböző térfogatáramokra az 1. ábra, míg a felső légúti és acináris kiülepedési frakcióját a 2a. illetve 2b. ábrák mutatják.



1. ábra: Relatív dózis a térfogatáram függvényében az *in vitro* és *in vivo* mérések alapján



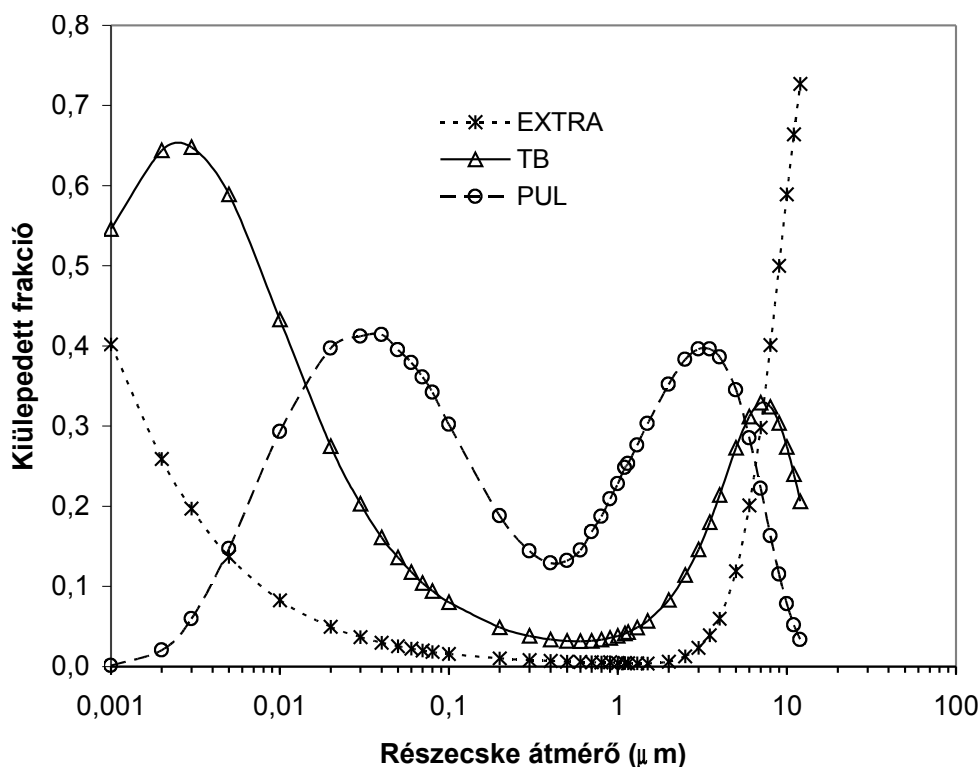
2. ábra:

a) Felső légúti kiülepedési frakció a térfogatáram függvényében az *in vitro* és *in vivo* mérések alapján

b) Tüdőbeni (bronchiális+acináris) kiülepedési frakció a térfogatáram függvényében az *in vitro* és *in vivo* mérések alapján.

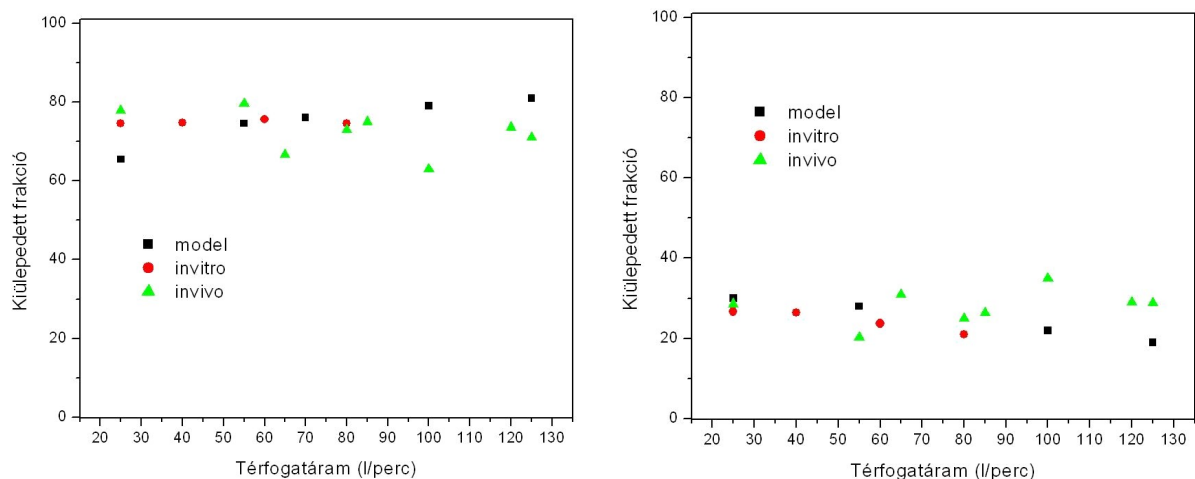
A 2a. és 2b. ábrákon a kiülepedett frakciók a palack teljes tartalmához vannak viszonyítva. Ha kimondottan a légzőrendszerbe jutó részecskeszámhoz viszonyított kiülepedési frakcióra van szükségünk (például a modellszámításokkal történő összehasonlítás végett), akkor azt az 1. és 2. ábrán feltüntetett adatokból számíthatjuk ki.

A Déri konzorcium a pályázat keretében számos légzési módra és részecske méretre végzett modellszámításokat. Mivel a paraméterek száma igen nagy ez több száz futást jelent. Az összes eredményt itt természetesen nem áll módunkban bemutatni, de példaként lássuk a kiülepedési frakció részecskeméret függését a légzőrendszer különböző régióira normál légzés és könnyű fizikai munka esetén (3. ábra).



3. ábra: Kiülepedett frakció mint a belélegzett részecskeméret függvénye a légzőrendszer három karakterisztikus régiójában egy “közepesen mély” légzésre: HP (félperiódus) = 5 s, BH (légzési szünet) = 0 s, TV (légzési térfogat) = 1.5 l; TB: tracheobronchiális régió, EXTRA: extrathorakális régió, PUL: pulmonáris (acináris) régió

A 3. ábrán látható görbéket más térfogatáram, légzési térfogat stb. paraméterekre is felvettük és a megfelelő értékeket leolvastva összehasonlítást végeztünk a bemutatott *in vitro* és *in vivo* mérésekkel. Az összehasonlítás eredménye a 4. ábrán látható. Amint az ábra is szemlélteti, a modellszámítási eredmények jó egyezést mutatnak a mért adatokkal, vagyis a Déri konzorciumban kifejlesztett modellezési technika jól írja le a valóságot. Az itt látható eredmények fényében joggal remélhető, hogy módszerünk más aeroszolk (pl. bioaeroszolk, radioaeroszolk, toxikus aeroszolk stb.) légzőrendszeri kiülepedésének modellezésére is alkalmas.



4. ábra: Számított és mért (in vivo és in vitro) aeroszol kiülepedési adatok összehasonlítása

2.8. részfeladat: Aeroszol mérések végzése 5 nm – 100 µm tartományban a részecskék koncentrációjának és töltésének meghatározására humán inhalációs kísérletekben

Résztvevő intézmények: Envitech Kft, Technoorg-Linda Kft.

A beszámoló rövid összefoglalója

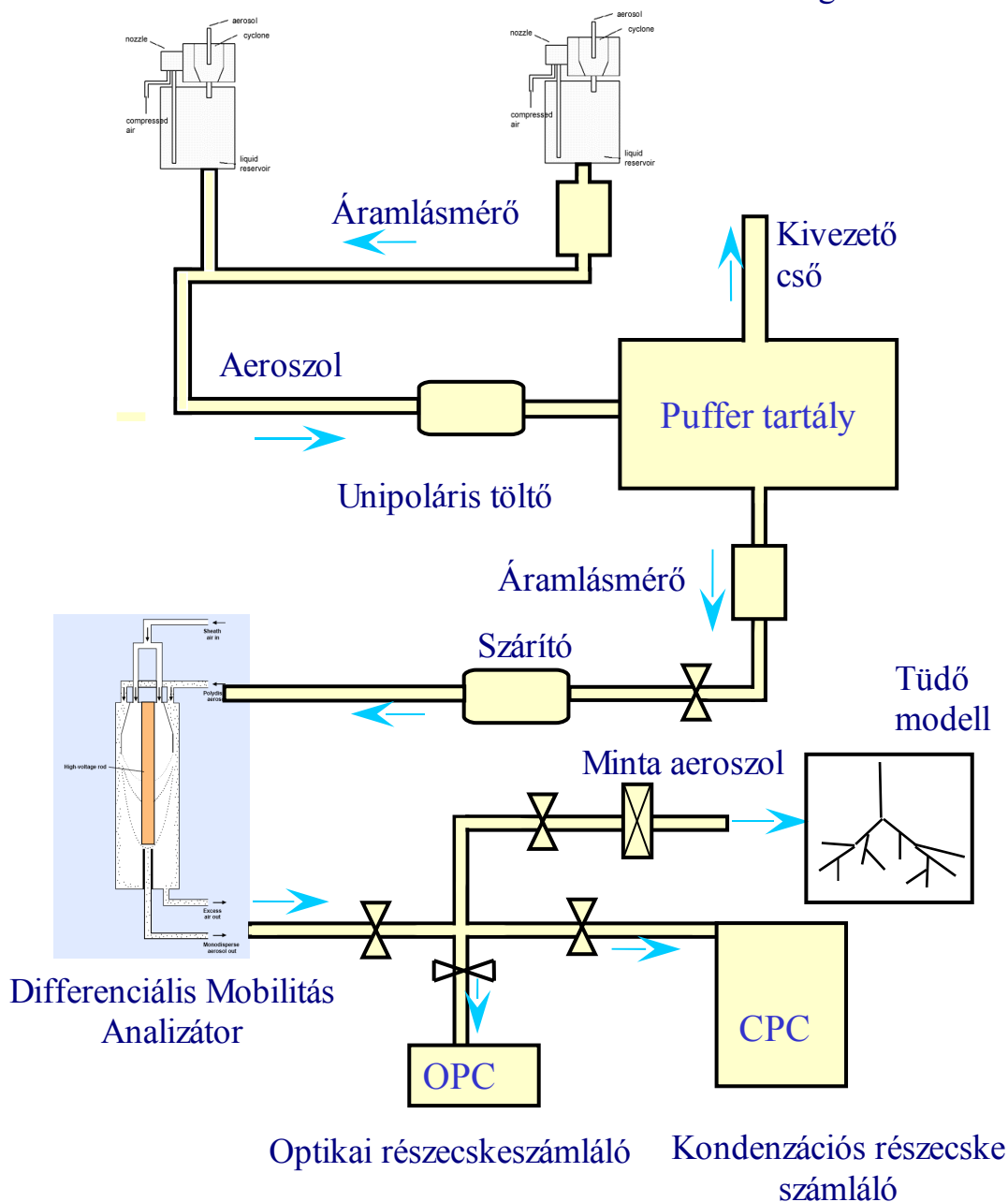
Az előző munkaszakaszban megtervezett blokk-vázlatot kibővítve, összeállítottuk az aeroszolok előállítására és mérésre szolgáló berendezést. A berendezéssel aeroszokat generáltunk az 5 nm-es mérettartománytól a ~100 mikrométeres tartományig. Megmértük a levegő áramlásának sebességét és eloszlását a légúti modell fontosabbnak ítélt szakaszaiban.

A mérési módszer és a mérési összeállítás ismertetése

Az előző beszámolóban ismertetett összeállítási tervet kibővítettük egy VOAG-típusú aeroszol generátorral, 2 darab Unirota áramlásmérővel, valamint egy unipoláris töltő berendezéssel. Így megépítettük az 1. ábrán szereplő blokk-vázlaton bemutatott berendezést. Az I. aeroszol generátor egy TSI Type 3450 Vibrating Orifice Aerosol Generator (VOAG), amely a specifikáció szerint 1 és 200 mikrométer között generál monodiszperz aeroszolt. A II. aeroszol generátor egy PALAS AGF 2.0 iP vagy PMS PG-100 (Particle Measurement System Co.) generátor volt. Ezek a generátorok mind monodiszperz, mind polidiszperz aeroszolok generálására alkalmasak. A PALAS és a VOAG generátor folyékony alapanyagot porlaszt, a PG 100 pedig monodiszperz latexet. Ebben az esetben a képződő aeroszolban visszamaradt víz a szárítóban kivonható.

Aeroszol generátor I.

Aeroszol generátor II.



I. ábra: A berendezés blokk-vázlata

A PALAS generátor esetén a monodiszperz aeroszolt a megfelelő tartományban egy Vienna Type (G. Reischl) Differenciális Mobilitás Analizátorral szelektáltuk, amely az 5 nm-től 950 nm-ig terjedő tartományban működik. A generált aeroszolkoncentrációját két különböző részecskeszámlálóval mértük. Az egyik egy – nagyobb mérettartományok mérésére átalakított – Technoorg- Linda által gyártott APC-03-2A lézeres részecskeszámláló, amelynek az eredeti mérettartománya 0,3 mikrométertől 10 mikrométerig terjedt (5 csatornában), valamint van egy mérési tartománya a 10 mikrométer feletti részecskék mérésére. Ennek a részecskeszámlálónak a koncentrációtartománya 10-től 5×10^6 részecske/literig terjed. A műszer kumulatív és differenciális koncentrációkat is kijelz és mi-

vel számítógéppel vezérelhető, ezért beállítható a mérési ciklusidő, a mérési ciklusok száma, illetve a tárolás paraméterei.

A 0,3 mikrométer alatti tartományban generált részecskéket egy TSI által gyártott CPC 3022 kondenzációs részecskeszámlálóval mértük, amely 7 nanométertől méri a részecskék koncentrációját. A mérhető maximális koncentráció 10^7 részecske/cm³. A műszer a koncentráció mérésére van kalibrálva.

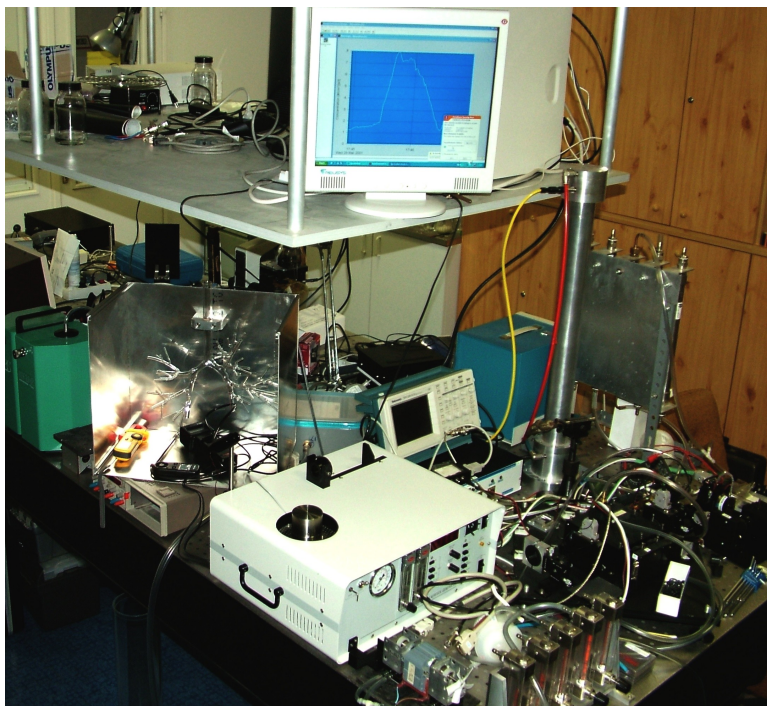
A rendszerbe be van építve 2 darab áramlásmérő és egy nagyfeszültségű stabilizált tápegység, amelynek a feszültsége 10 kV-ig állítható 0,001 V-os lépésekben. A DMA táplálására szolgáló feszültség számítógéppel vezérelhető.

A DMA működéséhez szükség van egy úgy nevezett neutralizálóra is, amely a rajta áthaladó részecskéken – azok méretétől függően – a Boltzmann egyensúlyi eloszlásnak megfelelő számú töltést hoz létre. Körülbelül száz nanométerig az aeroszol részecskék túlnyomó része ilyen módon 1 elektronos töltést kap. Nagyobb részecskék esetében figyelembe kell venni a többszörös töltéseket is.

Ha 0,3 mikrométernél kisebb részecskéket akarunk detektálni, akkor a kondenzációs részecskeszámlálót használjuk, ha pedig az e fölötti mérettartományban szeretnénk mérni, akkor pedig az APC-03-2A műszert. A kondenzációs részecskeszámlálóban az optikai mérés előtt a részecskéket átvezetjük egy túltelített gőzzel töltött kondenzációs kamrán, ahol megnövekszik azok mérete a tíz mikronos tartományig, így azok már fényszórással is jól detektálhatók. Az általunk tervezett és gyártott APC-03-2A berendezés felső mérettartományát kb. 100 mikrométerre emeltük.

Az egységek csatlakozásánál FESTO pneumatikus elemeket használtunk a standard FESZT csatlakozókkal és csövekkel.

A mérési összeállítást a 2. ábrán láthatjuk.



2. ábra. A mérési összeállítás.

A fent ismertetett mérési összeállításhoz csatlakoztattuk 2.6. részfeladat keretében megvalósult üvegből készült tüdő modelleket.

A fenti berendezéssel az egyszerűbb és bonyolultabb modellben megmértük a levegő áramlásának sebességét és eloszlását a légúti modell fontosabbnak ítélt pontjaiban.

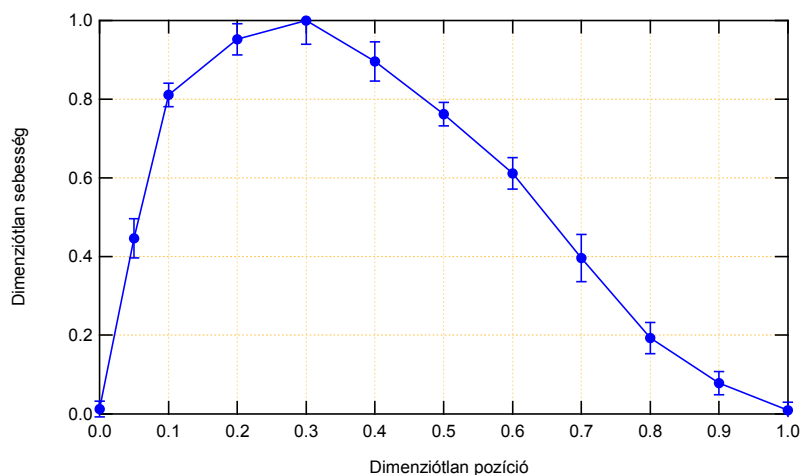
A méréseket a következő ütemterv szerint végeztük:

1. A mérettartománynak megfelelő generátorral aeroszolt generáltunk.
2. Beállítottuk a megfelelő áramlási sebességet.
3. Az aeroszolt átvezettük a neutralizálón, a puffer tartályon és a szárítón.
4. A DMA-ban végigpásztáztuk a feszültséget és közben mértük az aeroszol koncentrációt az optikai vagy a kondenzációs részecskeszámlálóval.
5. A kapott koncentráció csúcsokból kiértékeljük az 1e/m, 2e/m, 3e/m csoportokat.
6. Az optikai részecskeszámláló mérési eredményeiből meghatároztuk a megfelelő aeroszol jelenlétét a rendszerben és annak a koncentrációját.
7. Az aeroszolt bevezettük a tüdőmodellbe.
8. A megfelelő pontokon lemértük a légáramlás sebességet.

A mért eredményeket a kiértékeljük és elemeztük.

Kivezetés azonosítója:	Mért sebesség [m/s]
1	1.8
2	2.3
3	2.1
4	2
5	1.9

Különböző kimeneteken mért sebességek:



3. ábra: Az üvegből készült tüdőmodellben mért sebesség profil közvetlenül a főág első elágazása után (2. generáció)

Publikációk

A.Nagy, W.W.Szymanski, A. Golczewski, P. Gál, A. Czitrovsky, *Numerical and experimental study of the performance of the Dual Wavelength Optical Particle Spectrometer (DWOPS)*, Journal of Aerosol Science, vol. 38 issue 4. pp. 467-478, 2007.

W.W. Szymanski, A. Golczewski, A. Nagy, P. Gál, A. Czitrovsky, *An innovative approach to optical measurement of atmospheric aerosols – determination of the size and the complex refractive index of single aerosol particles*, Advanced Environmental Monitoring, Springer (2007)

P. Gál, A. Nagy, A. Czitrovsky, W. Szymanski, *Design and experimental evaluation of the Dual Wavelength Optical Particle Spectrometer*, European Aerosol Conference (2008).

A. Nagy, A. Czitrovszky and W.W. Szymanski, *Calibration and experimental evaluation of the Dual Wavelength Optical Particle Spectrometer*, European Aerosol Conference (2008).