

Részletes szakmai beszámoló

Projekt nyilvántartási száma:	DERI_06 AEROSZOL1
Projekt címe:	Eszközfejlesztés az inhalált aeroszol szennyezők egészségi hatásának meghatározásához
Munkaszakasz száma:	4. munkaszakasz
A bemutatott időszak:	2009. 09. 01. – 2010. 01. 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

Budapest, 2010. január 12.

A korábbi beszámolási időszakok eredményeinek tömör összefoglalója

I. beszámolási időszak (2007. január 1. – 2007. augusztus 31.)

1.1. részfeladat: Két összejövetel és számos telefonbeszélgetés során megterveztük mind a Déri Miksa, mind az EUREKA projekt szakmai szerkezetét, valamint a pályázatkoordinálás és a partnerek közötti kollaboráció módját a német és az osztrák partnerek pályázatainak sikeres, illetve sikertelen elbírálása esetére is.

1.2. részfeladat: CT-s képsorozatok készültek az orról, a szájról, a garatról, a gégeről és a légcső felső szakaszáról. A képsorozatok feldolgozása révén előállítottuk a felső légutak háromdimenziós, morfológiailag realiztikus numerikus modelljét.

1.3. részfeladat: Számos bronchiális tüdőöntvényt készítettünk a realiztikus geometriájú, buborék és egyéb hibáktól mentes öntvények készítésére leginkább alkalmas módszer kikísérletezése érdekében. A többlépcsős folyamat során alkalmazott anyagok és beállítási lehetőségek széles skáláját kísérleteztük ki, az optimális paraméter értékek megkereséséhez.

1.4. részfeladat: Elvégeztük az orvosi képalkotó technikákkal készült geometriák, illetve az idealizált légúti geometriák matematikai térdiskretizációját a numerikus áramlástani számításokhoz. Olyan térrácsokat állítottunk elő, amelyek a felület közelében sűrűbbek, mint a geometria többi részében.

1.5. részfeladat: Numerikus áramlástani számításokat végeztünk egy berácsozott öt generációt felölelő idealizált légúti geometrián. A számítási eredmények a részecskekiülepedés nagymértékű lokális egyenetlenségeit mutatják. A kiülepedés inhomogenitását valóságghű légúti elágazásokban is ellenőriztük patkánytüdő röntgenelnyelődésen alapuló számítógépes rétegvizsgálatával.

1.8. részfeladat: Kiválasztottuk az 5 nm – 100 µm tartományba eső méreteloszlással jellemezhető aeroszolok koncentrációjának és az aeroszol részecskék elektromos töltésének olyan mérési módszerét, amely humán inhalációs kísérletekben alkalmazható. Specifikáltuk a szükséges műszereket, figyelembe véve azok paramétereit és elérhetőségét. Megterveztük továbbá a mérési összeállítást és az adatfeldolgozást.

II. beszámolási időszak (2007. szeptember 1. – 2008. augusztus 31.)

2.2. részfeladat: Az előző beszámolási időszakban megvizsgált alanytól nemében és más tulajdonságaiban is különböző személy felső légutairól készült CT-s képsorozatokon alapuló légúti modellt állítottunk elő. A képsorozatok feldolgozása révén előállított új légúti modellt összehasonlítottuk a régebbi modellel, hogy megállapítsuk azok jellegzetes eltéréseit.

2.3. részfeladat: A részfeladattal kapcsolatban az előző beszámolási időszakban tapasztalt technikai problémák kiküszöbölése után még realiztikusabb és ez esetben már gyakorlatilag az egész bronchiális részt reprezentáló öntvényeket készítettünk. A készített öntvényekről mikro-CT-s felvételesorozatokat készítettünk.

2.4. részfeladat: A kívánt CFD számítások elvégzéséhez elvégeztük a 2.3 feladatban előállított geometriák szükséges részeinek térrácsozását. A feladatot az alakzatok méretén és komplexitásán túlmenően még a rácselemek átlagos méretét szabályzó kényszerek (függvények) is nehezítették.

2.5. részfeladat: Ebben a feladatban levegősebesség és részecsketranszport számításokat végeztünk idealizált és realiztikus légúti geometriákban. 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.

2.6. részfeladat: Létrehoztunk két, üvegcsövekből összeállított, az emberi légzőrendszer centrális légutait közelítő idealizált modellt. Az elkészült modelleket a 2.8 részfeladat keretében megvalósított aeroszol generáló és légzést szimuláló berendezéssel kapcsoltuk össze. A mérések során a légúti modellek fontosabbnak ítélt pontjaiban megvizsgáltuk a levegő áramlási sebességét.

2.7. részfeladat: Feldogoztuk a német partnerek (Inamed GmbH, GSF) által az EUREKA projekt keretében végzett aeroszol-inhalációs kísérleteinek eredményeit és ezeket összehasonlítottuk a Déri projekt számítási eredményeivel.

2.8. részfeladat: Az előző munkaszakaszban megtervezett blokk-vázlatot kibővítve, összeállítottuk az aeroszolk előállítására és mérésére szolgáló berendezést. A berendezéssel aeroszolkat generáltunk az 5 nm és 100 µm közötti mérettartományban. Megmértük a levegő áramlásának sebességét és eloszlását a légúti modell fontosabbnak ítélt szakaszaiban.

III. beszámolási időszak (2008. szeptember 1. – 2009. augusztus 31.)

- 3.5. részfeladat: E részfeladat keretében numerikus áramlástan (CFD) részecske transzport és kiülepedés számításokat végeztünk a kóros elváltozások kialakulásának leggyakoribb régiójában, vagyis a centrális légutak nagyobb hörgőiben a relevánsnak ítélt aeroszol paraméterekre és légzési módokra. Ezenkívül, numerikus algoritmusokat dolgoztunk ki és alkalmaztunk a lokális (sejtszintű) részecske kiülepedési sűrűség kvantifikálására a légutakban.
- 3.6. részfeladat: Egy új kísérleti módszert dolgoztunk ki, a realisztikus üreges bronchiális tüdőöntvény elkészítésére. Az így készült geometriában Doppler módszerrel lézeres részecske-áramlási sebességeket mértünk. A mérések adataival légúti sebességprofilokat tudtunk rekonstruálni a bronchiális csőrendszer különböző helyein.
- 3.7. részfeladat: A nemzetközi EUREKA projektben résztvevő német partnerek humán inhalációs (*in vivo*) kísérleteinek adatait összehasonlítottuk a Déri Miksa pályázat magyar partnerei által végzett modellszámítások eredményeivel. Mindkét mérési módnál háromféle egészségi állapotra végeztük el az összehasonlítást: egészséges tüdőre, COPD-os tüdőre (chronic obstructive pulmonary disease, elzáródással járó krónikus légúti betegség), valamint asztmás légutakra. Az egyezés igen jónak bizonyult.
- 3.8. részfeladat: Az előző szakaszban az aeroszol részecskék paramétereinek mérésére használt Testovent szondát lecseréltük egy Lézer Doppleres berendezésre, mivel azt nem kell közvetlenül az áramlási térbe helyezni és így nem perturbálja azt. A berendezéssel részecske sebességet, méreteloszlást és koncentrációt határoztunk meg. Az adatokat összevetettük a kimondottan e célra fejlesztett numerikus modell eredményeivel és jó egyezést találtunk.
- 3.9. részfeladat: Az előző munkaszakaszban kifejlesztett mérőrendszert további öt elemmel egészítettük ki. A berendezést alkalmaztuk az általunk készített üveg- és műgyanta-tüdőmodellekre jellemző áramlások mérésére, amivel egyben a berendezést is teszteltük.
- 3.10. részfeladat: A részfeladat keretében sor került a pályázat során kifejlesztett és használt tüdőmodellek validálására, továbbá CFD számítások elvégzésére az egyesített orrüreg-garat-gége-légcső-hörgőrendszer geometrián. A modellszámítások eredményeit mind *in vitro*, mind pedig *in vivo* körülmények között elvégzett mérések eredményeivel hasonlítottuk össze. Ezek részben levegőáramlási profilok, részben pedig részecske kiülepedési eloszlások összehasonlítását jelentette. A különböző módszerekkel meghatározott értékek között általában jó egyezést tapasztaltunk.
- 3.11. részfeladat: Elkezdtük a potenciális vásárlóközönség feltérképezését és megfelelő tájékoztatását. E tevékenységben partnerünk volt a Bécsi Egyetem Aeroszol Tanszéke, a GRIMM Aerosoltechnik GmbH+Co.KG Ainring, a Joint Research Centre, Institute for Environment (Ispra, Italy), az amerikai TSI Co és a Veszprémi Egyetem. A termékeinket bemutattuk az ÖKOTECH kiállításon is, amire szórólapokat is készítettünk.

A jelen beszámolási időszak (2009. 09. 01. – 2010. 01. 01.) eredményei

4.8. Az aeroszol mérések végzése.

Résztvevők: Technoorg-Linda Kft., EnviTech Kft.

A jelen munkaszakasz az utóbbi 4 hónapra vonatkozik, amely alatt az eddig közösen megépített berendezés továbbfejlesztésével és néhány új mérés megvalósításával foglalkoztunk.

Az előző munkaszakaszban megépítettük az átlátszó, üreges tüdőmodelleken átáramló aeroszolak vizsgálatára alkalmas Doppler sebességmérő berendezést.

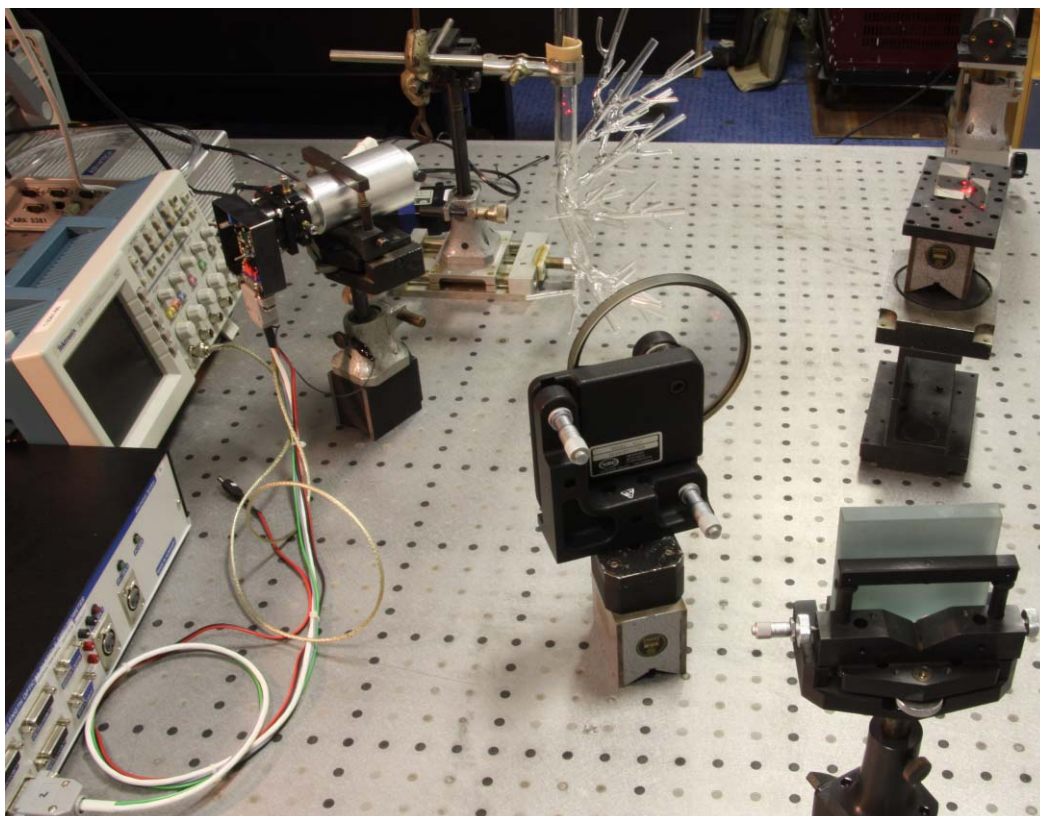
Ebben a munkaszakaszban ezt a berendezést két irányban fejlesztettük tovább. Egyrészt a nagyobb intenzitásstabilitás érdekében a frekvenciakétszerezett Nd:YAG lézert kicseréltük egy He-Ne lézerre, aminek ugyan kisebb a teljesítménye, de kb. egy nagyságrenddel stabilabb a lézersugár intenzitása. Az előző detektor helyett egy új, nagyobb felületű és kisebb zajú detektort építettünk be a berendezésbe, aminek az érzékenység javítása érdekében megnöveltük az erősítését. Ezzel bizonyos mértékben kompenzálni lehetett az alacsonyabb intenzitást, mivel a He-Ne lézer zaja kisebb, mint az előzőé. Az elrendezéssel (1. ábra) az üvegből készült üreges tüdőmodellben végeztünk áramlási méréseket, amelynek az eredményeit a 2. ábra mutatja be.

A másik továbbfejlesztés a műgyantából készült üreges tüdőöntvényel végzett mérésekre irányult, amit a tüdőöntvény falának optikai minősége miatt az előző munkaszakaszban nem tudtunk megfelelően megvalósítani. A műgyantából készült tüdőöntvényt néhány helyen sikerült eléggé átlátszóvá tenni ahhoz, hogy annak belsejében látható módon lokalizálhassuk a Doppler méréshez szükséges lézer sugarak keresztezéséből származó interferencia csíkrendszert, és megmérjük a csíkrendszeren áthaladó aeroszol részecskékről szóródó fényimpulzusokat, illetve a Doppler-jelet (3. ábra.). Ezekből néhány esetben - az öntvény bizonyos preparált részein - kiértékelhető jelet tudtunk kinyerni. Ebben a mérésben a 80 mW-os frekvenciakétszerezett Nd:YAG lézert használtuk az új detektorral.

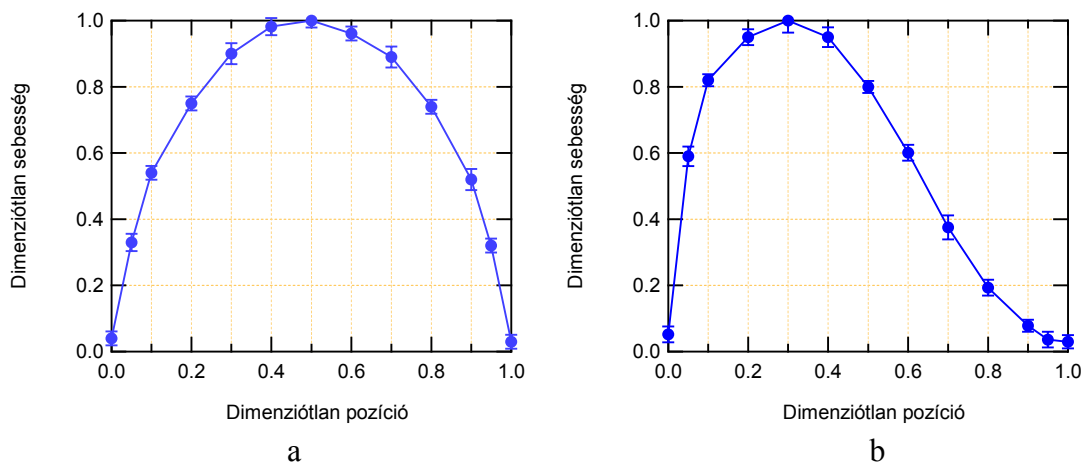
A berendezést többször újra juszttíroztuk, mivel a precíz optikai beállítás és megfelelő optikai diafragmálás, ami zajsűrést eredményez, fontos a mérések elvégzéséhez.

A teszt aeroszol részecskéket az előző munkaszakaszokban megvalósított és a beszámolóban már részletesen bemutatott rendszerrel állítottuk elő. Ezzel lehetőségünk volt különböző mérettartományú teszt-aeroszolt vezetni a rendszerbe.

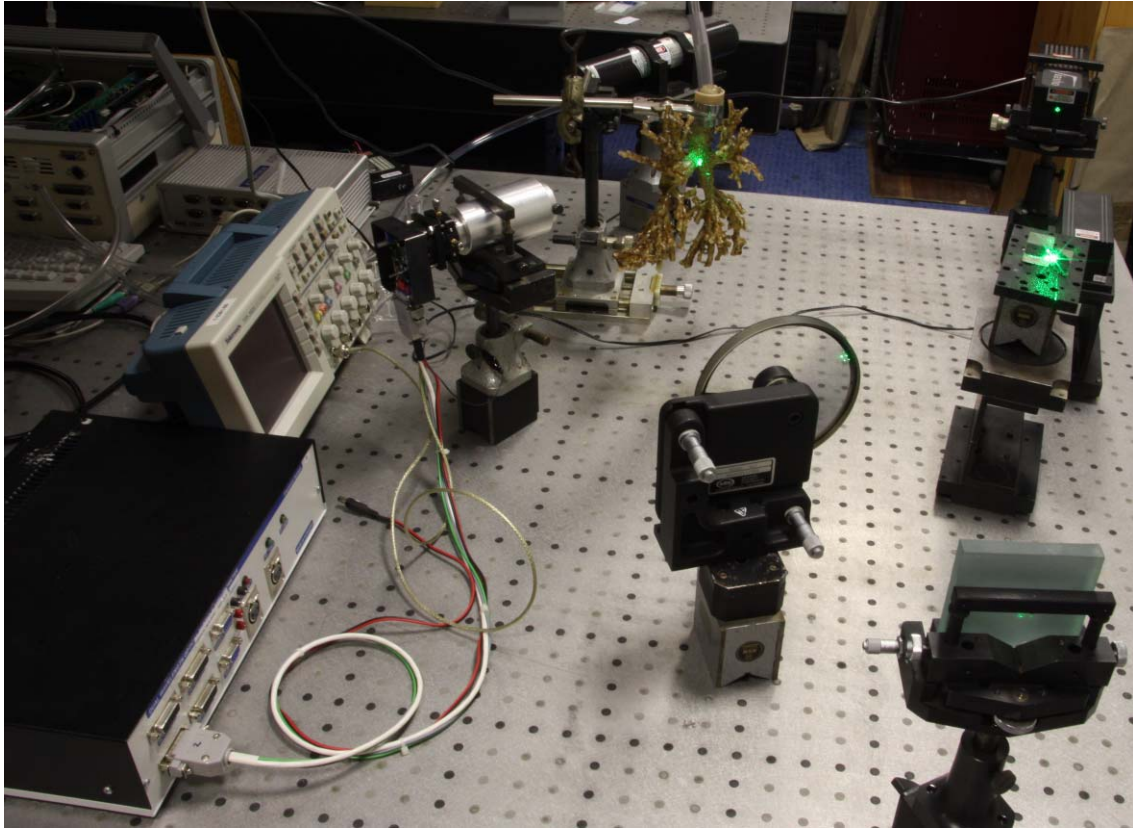
Az új detektor meghajtására és a detektált jelek feldolgozására új elektronika készült, ami illeszkedik a korábbi munkaszakaszokban megépített rendszerünkhöz.



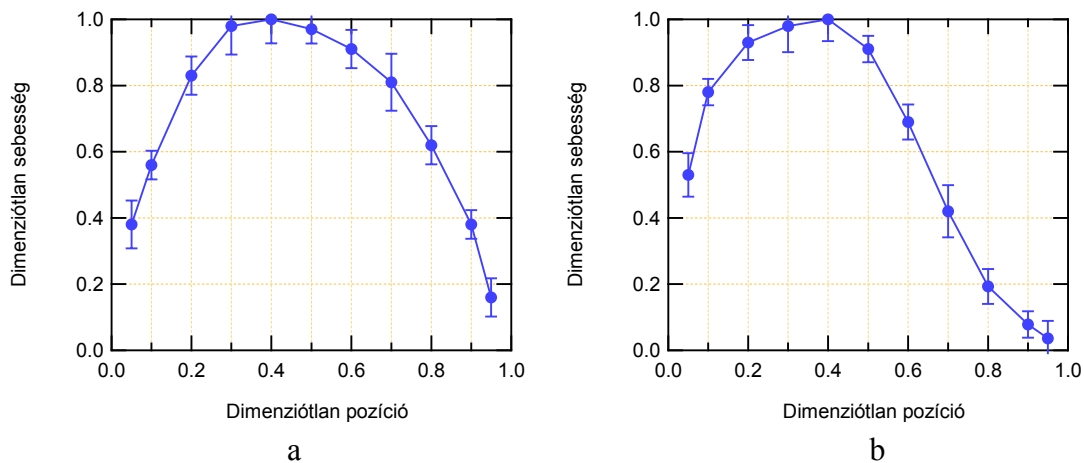
1. ábra. A He-Ne lézeres berendezés.



2. ábra. A He-Ne lézerral mért áramlási sebesség eloszlása az üvegből készült üreges tüdő modellben a 3. generációban (a) és az azt követő elágazásban (b).



3. ábra. A Nd:YAG lézeres berendezés a műgyantából készült üreges tüdőöntvényvel.



4. ábra. A Nd:YAG lézerrel mért áramlási sebesség eloszlása a műgyantából készült tüdőöntvényben az első generációban (a) és az azt követő elágazásban (b).

A műgyantából készült üreges tüdőmodellben a falak gyenge optikai tulajdonsága miatt a mért eredmények egyrészt nagyobb szórást mutattak, másrészt a tüdőöntvény falához közel már nem volt értékelhető a jel. Az első generációban (a) mért jel valószínűleg a realisztikus geometria miatt lett aszimmetrikus.

4.9. Aeroszol mérések elemzése és összefoglalása

Résztvevők: Technoorg-Linda Kft., EnviTech Kft.

A projekt során a következő eszközöket és mérőrendszereket hoztuk létre:

- valós méretek alapján létrehoztunk két üvegből készült tudómodellt,
- előállítottunk egy realisztikus, üreges, műgyantából készült bronchiális tudóöntvényt, mely egy bronchiális viasz tudóöntvényre történő műgyanta felvitel révén állt elő, és amelyből kiolvasztottuk a viaszt, majd helyenként preparáltuk a felületét,
- összeállítottunk egy aeroszol generáló rendszert, amellyel kontrollált módon a megcélzott mérettartományban elő tudjuk állítani a tudómodellekbe bevezetendő teszt aeroszolókat,
- meglévő eszközeinkből összeállítottunk egy aeroszolmérő rendszert, amellyel vizsgálni tudjuk a generált aeroszolok számos tulajdonságát a tudóöntvényekben, valamint a tudóöntvények előtt és után,
- összeállítottunk egy kontaktusmentes lézeres Doppler sebességmérő rendszert, amellyel mérni tudjuk a tudómodellek belsejében és a tudóöntvényben az ott áramló aeroszolok egyes paramétereit (sebesség, méret, koncentráció),
- megépítettünk egy berendezést az aeroszolok töltéeloszlásának becslésére.

Előnyök és újdonságok a hagyományos mérési módszerekkel és eljárásokkal szemben

Az általunk alkalmazott Doppler sebességmérési eljárás abban különbözik a mikroszondás eljárástól (lásd pl. Testovent mikroszonda), hogy nagyobb térbeli felbontással, kontaktus mentesen lehet mérni a sebességet és annak térbeli eloszlását, mivel a „mérőszonda” – maga a keresztezett koherens lézersugarak által alkotott interferencia csíkrendszer, amely nem perturbálja az áramlást. Ezt a csíkrendszert bárhol lokalizálni lehet, és megőrizve a lézersugarak közti szöveget, végig lehet pásztázni a vizsgált térfogaton. A lézer hullámhosszától és a keresztelési szögétől függően az interferencia csíkok közötti távolság általában a néhány tized mikrontól a néhány tíz mikronig terjedhet. A sebesség meghatározásához néhány interferenciacsík elegendő – így a teljes mintavételezési térfogat – amely meghatározza a térbeli felbontást – a szubmikronos tartománytól a néhány százmikronos tartományig terjed. Előnyt jelent, hogy az általunk összeállított berendezésben az interferencia csíkok közötti távolság 5 - 50 mikrométer között változtatható, így a térbeli felbontás a mérési kondícióktól függően 25 mikrométer és 250 mikrométer között hangolható.

További előnyt jelent hogy a jel/zaj viszony növelése érdekében egy speciális zajszűrési eljárást alkalmaztunk, valamint egy alapszint korrekciót (base-line restorert). Ezek javítják a sebességmérés pontosságát és lehetővé teszik a részecskék méretének pontosabb meghatározását.

A berendezés összeállítása során alkalmaztuk az egyik – erre a sebességmérésre kidolgozott – korábbi szabadalmunkat: Czitrovsky Aladár, Jani Péter, Kroó Norbert, Windberg József: Lézeres Doppler sebességmérő berendezés, Magyar szabadalom, lajstomszám: HU 187.135.

Az üreges tüdőmodellek és tüdőöntvények területén fontos új eredmény, hogy a projekt során sikerült kidolgoztunk egy olyan eljárást, amellyel speciális átlátszó műgyantából egy realiztikus, üreges tüdőöntvényt lehetett létrehozni. Ennek a tüdőöntvénynek az utólagos optikai megmunkálása tette lehetővé a felvázolt mérések elvégzését. A műgyantából készült tüdőöntvény optikai minőségének javítása céljából a kísérleteinket tovább szeretnénk folytatni egy új anyaggal – egy UV fényre szilárduló kétkomponensű optikai ragasztóval, amelynek a felülete várhatóan optikailag még homogénebb lesz, és nem igényel utólagos optikai megmunkálást.

Újdonságtartalma van az általunk összeállított Differenciális Mobilitás Analizátorra (DMA-ra) épülő berendezésnek is, amellyel az aeroszol részecskék elektromos töltését lehet megbecsülni. Itt a mérési idő igen rövid, kb. 1 perc. Ezekben a kísérletekben a tüdőbe beáramló aeroszol részecskék elektromos töltésének azért van szerepe, mert az befolyásolja a deposíció eloszlását.

A mérési eredmények elemzése.

A fenti berendezésekkel a létrehozott aeroszolókat a vizsgálandó üreges üveg tüdőmodellbe, valamint műgyanta tüdőöntvénybe vezettük és meghatároztuk a részecskék áramlásának térbeli eloszlását különböző légúti generációkban. A terjedés során mértük az aeroszolok koncentrációját és méreteloszlását. Megbecsültük az elvégzett mérések hibáit és megállapítottuk, hogy az üvegből készült tüdőmodellben a sebességet és a koncentrációt ~ 20%-os hibával, az üreges műgyanta öntvényben ~ 35%-os hibával tudtuk mérni. Az eredmények, amelyeket a beszámolóknak prezentáltunk, azt mutatták, hogy a bejáraton és az első légútban a légáram térbeli eloszlása szimmetrikus, az elágazások után pedig torzul – az elágazás belső falának irányába. A koncentráció a generáció számától és a légáramlás sebességéről függően változik – az aeroszol egy része a tüdő felső régióiban kiülepedik.

A nagyobb részecskék kiülepedése miatt a terjedés során változik a méreteloszlás is, amely a kisebb részecskék irányába tolódik el. Ugyanakkor megjegyezzük, hogy az üvegből készült tüdőmodellekben és a műgyantából készült tüdőöntvényben történő kiülepedés különbözik a valódi tüdőben történő kiülepedéstől, mivel e felületek tapadása különböző. Ezen a jövőben speciális nyákbevonattal szeretnénk javítani.

A mérési eredmények összefoglalása

Az elvégzett mérések egy sor új eredményt hoztak, mivel, tudomásunk szerint, ilyen méréseket üvegből készült ilyen komplex tüdőmodelleken és realiztikus műgyanta tüdőöntvényeken eddig nem végeztek. Ezeknek az eredményeknek egy részét már publikáltuk és előadtuk nemzetközi konferenciákon (lásd publikációk). A kapott eredmények összhangban vannak a modellszámítások eredményeivel.

A fenti eredmények megalapoznak egy Ph.D témát, amelynek keretén belül tovább szeretnénk folytatni ezen kutatásokat és fejlesztéseket.

4.10. A tudómodellek tesztelése és validálása

A tudómodellek végső együttes tesztelése, ellenőrzése. A szoftverek piacra dobható formába öntése.

*Résztevők: Magyar Tudományos Akadémia KFKI Atomenergia Kutatóintézet (AEKI),
Technoorg-Linda Kft.*

A Sztochasztikus Tudómodell első verzióját az AEKI és a Salzburgi Egyetem közösen kezdték fejleszteni 1982-től. A modell számos közreműködő révén, hol Ausztriában, hol Magyarországon, de gyakorlatilag állandó fejlesztés alatt állt és áll. Ennek köszönhetően, a modell és szoftver közel három évtizede több szempontból is a világ legpontosabb és legflexibilisebb aeroszol depozíciós és tisztulási modelljét jelenti.

A Sztochasztikus Tudómodell aszimmetrikus, alapjaiban realiztikus szerkezetű légzőrendszerben számolja aeroszolak kiülepedését és tisztulását, ahol az egyes légutak főbb geometriai adatai (átmérők, hosszak, elágazási és gravitációs szögek) az egyik legnagyobb légzőrendszeri adatbázis (Lovelace data) statisztikus kiértékelésén alapszanak.

Még a jelen projekt indulása előtt elkezdődött a modell továbbfejlesztése különféle légúti betegségek sajátosságainak leírására. Jelen projektben az asztma és az emphysema betegségek részletes modellezésére került sor. A fejlesztések eredményeként egy emphysema és három különböző típusú asztma modell jött létre.

A modell már meglévő input adatai a betegségekre vonatkozó adatsorokkal egészültek ki. A modell jelenlegi legfontosabb bemeneti értékei a következők:

1. Személyre vonatkozó adatok pl.:

- FRC: Functional Residual Capacity (funkcionális maradék kapacitás): normál kilégzés után a légzőrendszerben maradt levegő térfogata,
- Tidal Volume (légzési térfogat): egy léggzéssel belélegzett levegő mennyisége,
- a be- és kilégzés időtartamai,
- a be- és kilégzések közötti esetleges léggzési szünetek időtartamai,
- orr-, száj vagy vegyes léggzés,
- skálázási faktor (scaling factor): ha a légzőrendszer mérete a standardtól eltér, gyermekek esetén ez alkalmazandó,
- a kitágult és ki nem tágult alveólusok (ún. *inflated*, ill. *deflated* alveólusok) átmérője.

2. A belélegzett aeroszolra vonatkozó adatok:

- részecskeméret monodiszperz aeroszol esetén, illetve méretintervallumok és azok gyakorisága polidiszperz aeroszol esetén,
- a belélegzett aeroszol sűrűsége,
- sorsolt részecskeszám.

Betegségek modellezésénél a következő fontosabb paraméterek jönnek még ezekhez:

Asztma modell:

Három különböző bonyolultságú asztma modell került kidolgozásra.

1. Az I. Modellben egy globális, az egész bronchiális régióra vonatkozó, egyetlen összeszűkülési mértéket, ún. asztmafaktort, adunk meg (1 asztmafaktor).

2. A II. Modell annyiban különbözik az elsőtől, hogy bronchiális generációnként különböző asztmafaktor értékeket adhatunk meg (21 db asztmafaktor érték).

3. A III. Modellben légúti generációnként meg kell adni a légúti összehúzódás valószínűségét, valamint légúti generációnként egy alsó és egy felső határt szabhatunk az összehúzódás mértékére. Az összehúzódás aktuális mértékét, valamely légúti generáción belül, egy-egy adott légút esetében, egyenletes vagy normál eloszlással sorsolja a program.

1. Táblázat. A főbb légzési paraméterértékek alakulása egészséges felnőttél és különböző súlyosságú felnőtt asztmás betegnél ülő pozíciónak megfelelő légzési módnál.

FRC: funkcionális maradék kapacitás, V_T : légzési térfogat.

		Egészséges*	Súlyosság szerinti asztma osztályok		
			I. és II. osztály	III. osztály	IV. osztály
FRC (cm ³)	nő	2680	2700	3100	3600
	férfi	3300	3500	4000	4500
V_T (cm ³)	nő	464	464	800	400
	férfi	750	750	1200	600
Frekvencia (1/perc)	nő	14	14	18	40
	férfi	12	12	16	36
A be- és kilégzés időaránya		1:1	1:1	2:3	1:2
A légzés módja		ülő pozíciónak megfelelő légzés			

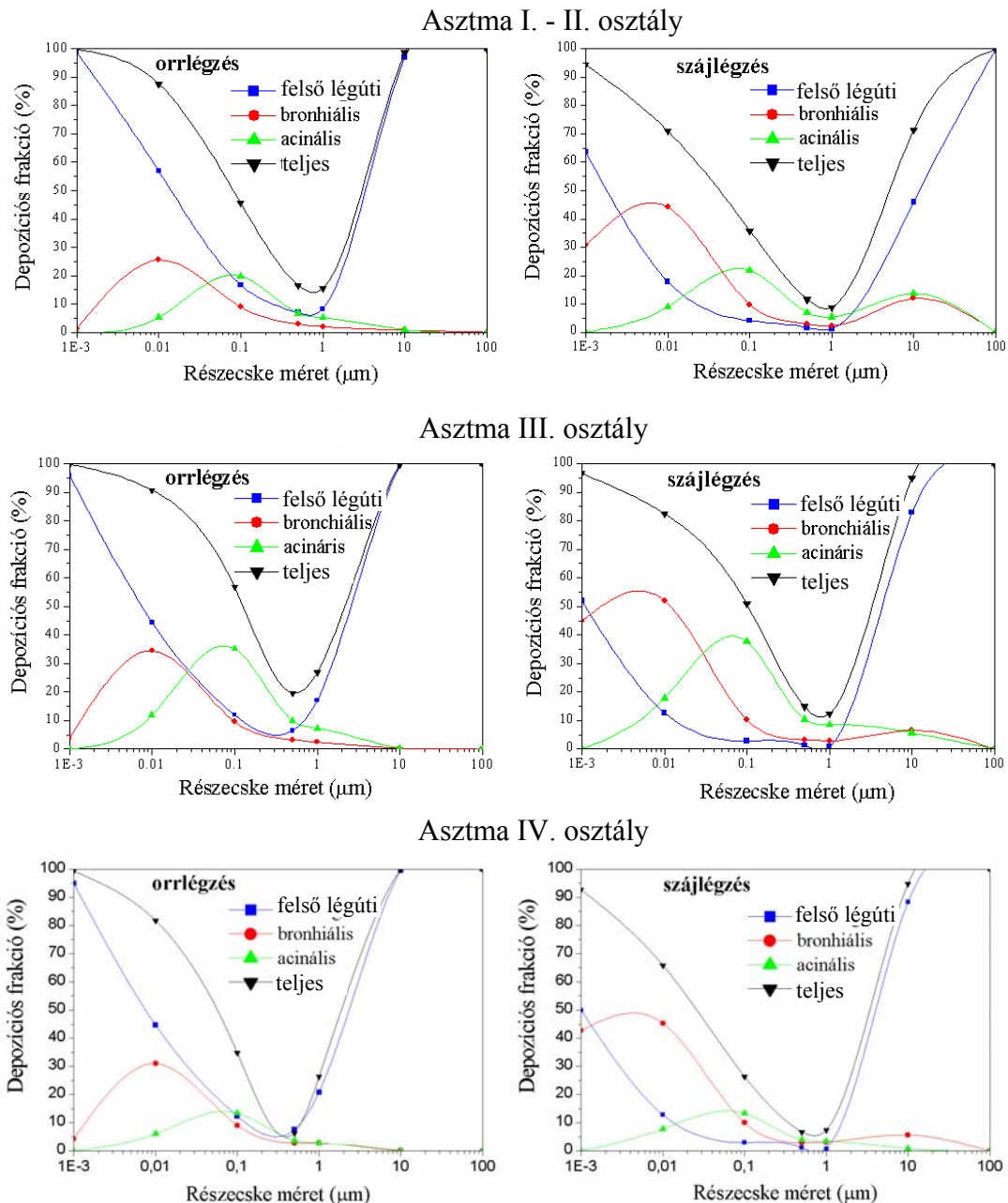
*: ICRP66 adatok

2. Táblázat. Bronchiális légúti generációnkénti összeszűkülési valószínűségek és asztmafaktorok az asztma különböző súlyosságú osztályainál [Asztma modell III.].

Bronchiális légúti generációs szám (-)	Az asztma súlyosság szerinti osztályai					
	I. és II. osztály		III. osztály		IV. osztály	
	Összeszűkülési valószínűség (%)	Asztma faktor min-max (%)	Összeszűkülési valószínűség (%)	Asztma faktor min-max (%)	Összeszűkülési valószínűség (%)	Asztma faktor min-max (%)
1.	0	0	0	0	100	6
2.	10	1-3	11	3-5	100	8-16
3.	20	1-5	22	5-10	100	10-26
4.	30	2-8	33	8-15	100	12-36
5.	40	3-10	44	10-20	100	14-46
6.	50	3-13	55	13-25	100	16-56
7.	60	4-15	66	15-30	100	18-66
8.	70	4-18	77	18-35	100	20-76
9-16.	75	5-20	90	20-40	100	20-80
17.	62	4-17	84	18-36	100	18-74
18.	49	3-14	78	16-32	100	16-68
19.	36	2-11	72	14-28	100	14-62
20.	23	1-8	66	12-24	100	12-56
21.	10	0-5	60	10-20	100	10-50

Asztma esetében az 1 és 2 Táblázatban szereplő bemeneti értékeket alkalmaztuk a betegség négy különböző súlyossági fokának megfelelően.

A modellel végzett számítások eredményeit az 5 ábrán láthatjuk. A számítások alapján megállapítottuk, hogy a továbbfejlesztett Sztochasztikus Tüdőmodell asztmára vonatkozó egysége megfelelően működik az input értékek itt megadott tartományba tartozó értékeire. Az eredményeket az egészséges tüdőre végzett számításokkal összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy az eredmények az elvárásoknak megfelelően alakultak. Az eltérések jól magyarázhatóak a légutak geometriájának megváltozásával, illetve az átmérők csökkenésének a megfelelő kiülepedési mechanizmusokra gyakorolt hatásával.



5. ábra. Inhalált aeroszolok teljes és regionális kiülepedési frakciói asztmás felnőtt nő esetében a teljes belélegezhető részecskeméret tartományban az aerodinamikai részecskeátmérő függvényében orrlégzésnél (bal panelek) és szájlégzésnél (jobb panelek) az asztma különböző súlyossági osztályaira: I. és II. osztály – felső panelek, III. osztály – középső panelek, IV. osztály – alsó panelek ülő állapotnak megfelelő légzési módnál.

Emphysema modell:

A modell négy féle emphysema leírására alkalmas: centroacináris emphysema, paraseptalis emphysema, panacináris emphysema és bullózus emphysema. Sőt az emphysema és az asztma együttes előfordulásának jellemzésére is mód van.

Emphysema esetén az alábbi jellemző bemeneti paraméterek szerepelnek:

- az összeszűkülés valószínűsége acináris generációnként,
- az összeszűkülés mértéke (vagy minimuma és maximuma) acináris generációnként,
- az alveolustágulás valószínűsége acináris generációnként,
- az alveolustágulás mértéke (vagy minimuma és maximuma) acináris generációnként,
- minimális és maximális generációs szám, ahol váladékélezáródás lehet,
- acináris elzáródás valószínűsége.

A 3. Táblázatban példaként a centroacináris emphysemának megfelelő paramétereket mutatjuk be. A paraméter értékek irodalmi kutatások, pulmonológusokkal történő hosszas beszélgetések és együttműködések alapján kerültek becslésre. Ezen értékekkel csak a betegség légúti depozícióra kifejtett hatásának jellegét modellezzük. Ezért az egyes generációkhoz rendelt konkrét emphysema faktor értékek itt nem annyira jelentősek.

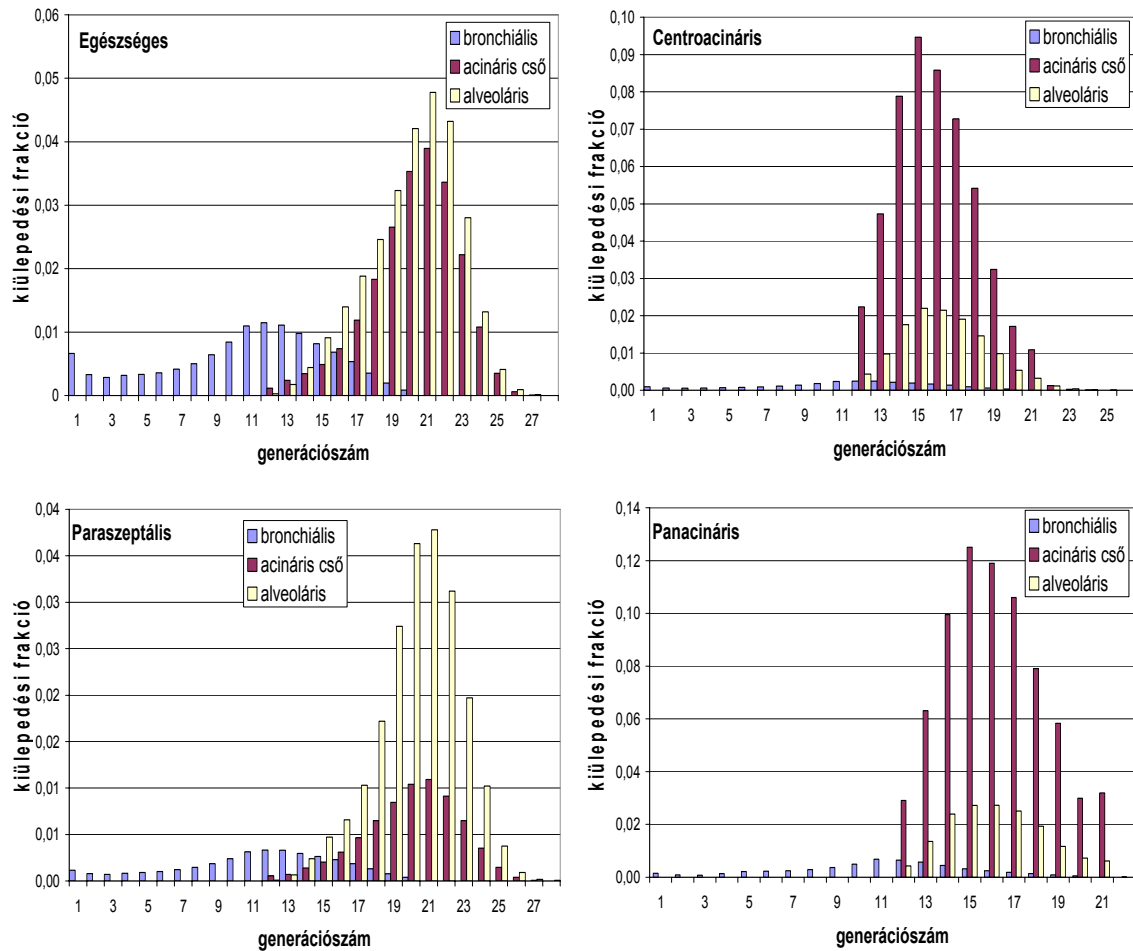
3. Táblázat. Emphysema faktorok centroacináris emphysemánál acináris csövekre, alveolusokra, sacculus alveolusokra, valamint a jellemző légzési paraméterek alakulása.

Acináris csövek	Az acináris csövek szűkülésének valószínűsége és mértéke		Az acináris csöveken lévő alveolusok tágulásának valószínűsége és mértéke	
	Szűkület valószínűsége (%)	Emphysema szűkületi faktor min – max (%)	Tágulás valószínűsége (%)	Emphysema tágulási faktor min – max (%)
1. ac. gen.	80	20-70	50	200-500
2. ac. gen.	70	20-70	50	200-500
3. ac. gen.	60	20-70	50	200-500
4. ac. gen.	50	20-70	50	200-500
5. ac. gen.	30	20-70	50	200-500
6. ac. gen.	10	20-70	50	200-500
7-11. ac. gen.	0	0	0	0

	A sacculus alveolusok tágulásának valószínűsége (%)	A sacculus alveolusok tágulata (%)	A ki- és belégzés időtartamának arányára	2/3	
			FRC (cm ³)	nő	3100
7.-12. ac. generáció	0	0	V _T (cm ³)	férfi	4000
				nő	800
			frekvencia (1/perc)	férfi	1200
				nő	16
			férfi	16	

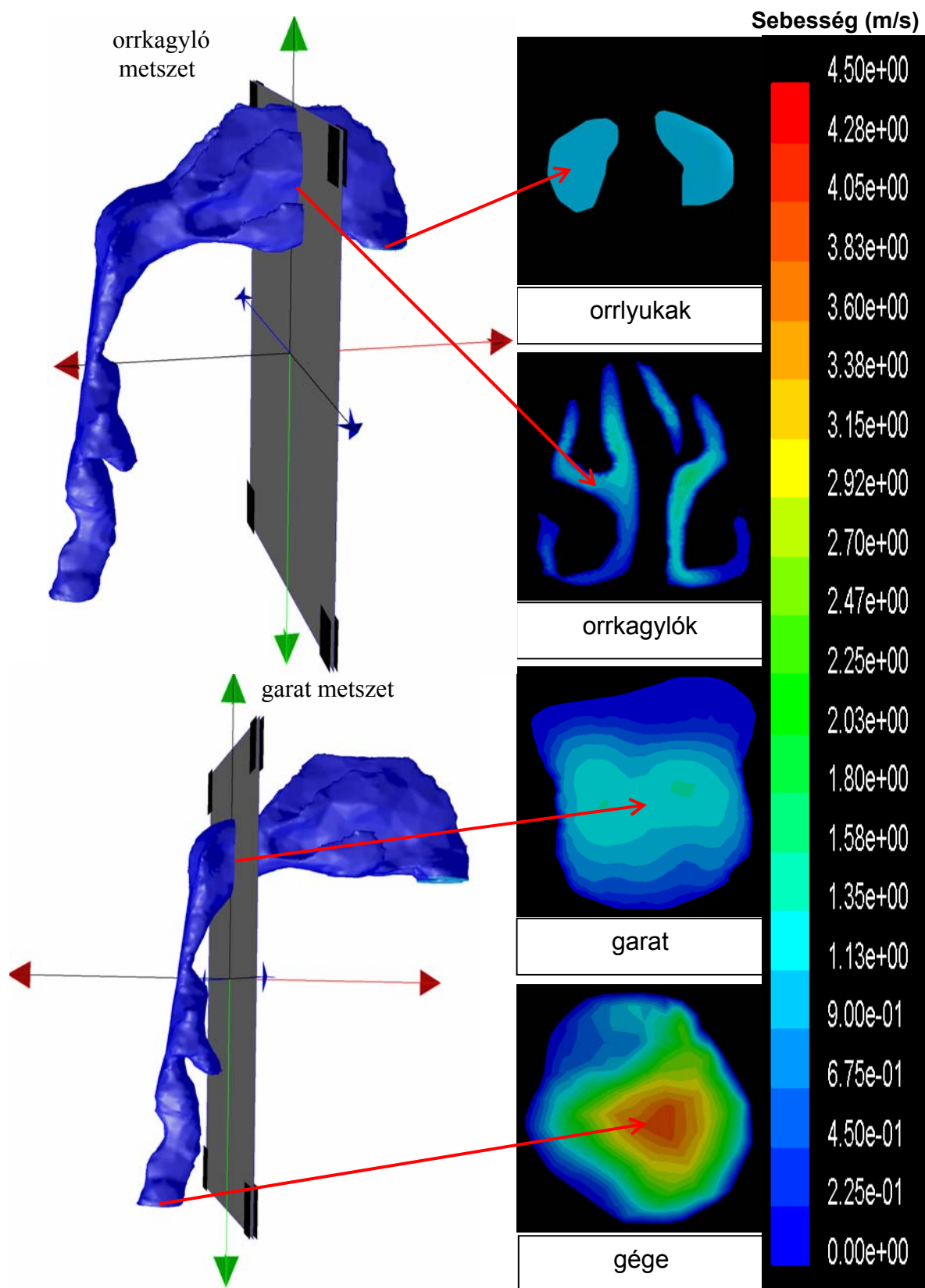
A 6. ábra a kiüledési frakciókat mutatja a bronchiális szakaszban, az acináris csövekben és az alveolusokban a légúti generációs szám függvényében egészséges embernél (bal felső

panel), centroacináris emphysemánál (jobb felső panel), paraszeptális emphysemánál (bal alsó panel), és pánacináris emphysemánál (jobb alsó panel) a légúti generációs szám függvényében 1 μm aerodinamikai átmérőjű részecskénél a 3. Táblázat adatai esetében.



6. ábra. A regionális depozíciós frakciók alakulása a részecskeméret függvényében egészséges és emphysemás esetekben. A légzési paraméter értékeket a 3. Táblázat tartalmazza.

A pályázat végrehajtása során a felső és centrális légutakban a részecskedepozíciót numerikus áramlástani (CFD) alapú módszerekkel is vizsgáltuk. A CFD alapú modellt és a modellel számolt eredményeket részletesen ismertettük az előző beszámolóban. Mint azt ott említettük az összetett geometria térhálózása aprólékos feladat volt. A torz számítási cellák megjelenése igen bonyolulttá tette a feladatot. Ebben a munkaszakaszban újra teszteltük a modell felső légutakra vonatkozó részét. Részletesen megvizsgáltuk a komplex geometriában kialakuló áramlási teret a hálózásból adódó esetleges pontatlanságok kiküszöbölése érdekében. A számítások azt bizonyítják, hogy az előzőleg megalkotott térháló nem tartalmaz hibákat. A kialakuló sebességmező az elvárásoknak megfelelő képet mutat és abban nem tapasztalható a nem megfelelő rácsozásból adódó anomália. A 7. ábra az egyik új, a felső légutakra vonatkozó, számításunk eredményét mutatja be, ahol a kialakuló sebességteret elemeztük orrlégzésnél, álló helyzetnek megfelelő légzési módnál.



7. ábra. A FLUENT CFD programmal számolt sebesség szintvonalak a felső légutakban az orrlyukak, az orrkagylók, a garat, illetve a gége síkjai mentén, ülő helyzetnek megfelelő légzési intenzitásnál.

A pályázat során lényegesen továbbfejlesztettünk egy az egész emberi légzőrendszerre vonatkozó részecskekiülepedési modellt, illetve számítógépes programot. A szoftvert a pályázat teljesítése során folyamatosan fejlesztettük a beígért feladatoknak és néha azon túlmenően, a felmerülő új igényeknek megfelelően.

A pályázat utolsó munkaszakaszában a szoftverhez programleírás készült, amely tartalmazza a szoftver funkcióinak leírását. A programleírás a szoftver végső felhasználóbarát verziójához csatolásra került.

4.11. Piacfejlesztés és további fejlesztési lehetőségek

Részvevők: Envi-tech Kft, Technoorg-Linda Kft.

A piaci lehetőségek bővítése további partnerek keresésével. A termékek továbbfejlesztési lehetőségeinek kidolgozása.

A pályázat során létrejött termékek piacának bővítése érdekében elsősorban az aeroszol gyógyszerek gyártásában érdekelt cégek körében kerestünk új partnereket. A létrehozott berendezés már a jelen formában vagy továbbfejlesztéssel felhasználható valamennyi létező és tervezés alatt lévő, illetve a jövőben tervezendő aeroszol-gyógyszer részecskeméretének és a gyógyszerbevitel légzési módjának optimalizálására. A kidolgozott módszerrel megállapíthatók az aeroszol gyógyszerek és a gyógyszerbevitel légzőrendszeri kiülepedés-eloszlását meghatározó paramétereinek optimális értékei.

A projekt során létrehozott modern aeroszol mérőeszköz alkalmassá tehető hasonló feladatok végrehajtására. A kifejlesztett eszköz ugyanis hasznos lehet olyan csoportok számára is, akik aeroszol részecskék mérésével, illetve azok bizonyos közegekben történő transzportjához és kiülepedéséhez kapcsolódó tevékenységgel foglalkoznak. A pályázat keretében kifejlesztett módszer, mint azt az előző beszámolóban is említettük, általában alkalmas más légúti modellek tesztelésére is, mivel a berendezés bármilyen más fényáteresztő geometriában is képes mérni az átáramló részecskék paramétereit. Ezért a kidolgozott technológia hasznos lehet minden olyan cég vagy intézmény számára, amely a légutakban kialakuló áramlások és a részecskekiülepedés mérésében érdekelt. Az üvegből illetve műanyagból készült légúti modellek, valamint az előállított számítógépes modellek oktatási és szemléltető célokra is alkalmasak. Ezért a fent említett célközönséget kifejezetten oktatási intézmények is bővíthetik.

Az előző beszámolóban említettük, hogy a létrehozott berendezés egy könnyen összeállítható és több irányban bővíthető több komponensű rendszer. A mérőeszköz különböző részegységei ezért önállóan, illetve az azokból összeállított rendszerek is széles körben alkalmazhatók. A berendezés például Doppler sebességmérő rendszer és légúti modellek nélkül, aeroszolak méreteloszlásának, koncentrációjának, töltésének és néhány más paraméterének meghatározására alkalmazható 5 nm-től a ~ 100 µm-ig terjedő tartományban.

Hasonlóan, a pályázatban létrehozott realiztikus három-dimenziós számítógépes légúti modellek, számos a kereskedelemben kapható három-dimenziós szoftverhez illeszthetők és így széles körben alkalmazhatók, valamint tovább is fejleszthetők.

A projekt keretében továbbfejlesztett egész légzőrendszeri tudómodell tudásunk szerint az egyetlen a világpiacon, amely figyelembe tudja venni a beteg légzőrendszerek sajátosságait és így alkalmas légúti betegségben szenvedők légzőrendszeri aeroszol depozíciójának egyedi jellemzésére (asztmások, emphyzémások, bronchitiszesek, COPD-sek). Ezért felvettük a kapcsolatot aeroszol gyógyszergyárakkal, hogy a terméket megismerhessék.

Az elmondottak alapján a termékeket igen széles körben tervezzük ismertetni. A tájékoztatás és az új partnerek keresésének hatékonysága növelésének érdekében a konzorcium igénybe vette a partnerek korábbi kapcsolatait is. A Bécsi Egyetem Aeroszol Tanszéke, a GRIMM Aerosoltechnik GmbH+Co.KG Ainring, a Joint Research Centre, Institute for Environment (Ispra, Italy), az amerikai TSI Co és a Veszprémi Egyetem segítségével a termékeket még szélesebb körben ismertettük. Az előző beszámolóban említett

ÖKOTECH kiállításokon továbbra is rendszeresen szerepelnek a termékek, új üzleti partnerek keresése céljából.

Mint azt már említettük, két gyógyszergyár érdeklődésére már végeztünk próbaméréseket. Felkérésre vizsgáltuk a Foster 100 µg/6 µg túlnyomásos inhalációs oldat és a Seretide 500 Diskus inhalációs por részecskeméret-eloszlását az evaporálás után különböző időpontokban. A reprodukálható mérési eredményeket átadtuk a gyógyszergyárnak. Ezenkívül, felvettük a kapcsolatot és pályázatot nyújtottunk be a GlaxoSmithKline Kft.-vel a céget érintő mérések és számítások elvégzésére. A pályázat elbírálása folyamatban van. Hasonlóan a Pfizer Gyógyszerkereskedelmi Kft. által kiírt pályázati lehetőség kapcsán szintén nyújtottunk be pályázatot, továbbá részt veszünk a cég által szervezett konferencián 2010 január 19-én.

A termékekkel kapcsolatos tájékoztatást és az új lehetséges partnerek figyelmének felkeltését a konzorcium vezető intézményének internetes honlapján elérhető termékbemutató is szolgálja.

Az internetes tájékoztatáson túlmenően szórólapokat is készítettünk, amelyeknek egy részét mellékeljük e beszámolóhoz.

A pályázat során létrehozott termékeket számos egyéb irányban tovább lehet fejleszteni. Ezek közül felsorolunk itt néhányat:

- Az egész légzőrendszeri modell időben változó méretű (higroszkopikus és párolgó) részecskék, valamint szál alakú részecskék légúti kiülepedésének és tisztulásának modellezésére is viszonylag könnyen alkalmassá tehető, amelyek szintén növelnék az esetlegesen érdeklődők körét. Az előző főként az aeroszol gyógyszergyáraknál az utóbbi az üveg- és kőzetgyapot üzemeknél, valamint esetlegesen azbesztet is tartalmazó légtereknél lehet jelentős. Így további fejlesztések esetén a létrehozott termékek az eredeti céloknál szélesebb körben is felkelthetik majd cégek érdeklődését. Például olyan cégeknek, amelyek üveggyapot vagy kőzetgyapot alapú szigetelő anyagokat gyártanak vagy használnak fel. A modellel tanulmányozható a fent említett szigetelő anyagokból származó káros aeroszokok kiülepedése a dolgozók légzőrendszerében. A modell alkalmazása révén a dolgozók számára a megfelelő védelem a jelenlegi becsléseken alapuló védelemhez képest nem elhanyagolható mértékben pontosítható.
- A numerikus modell validálása céljából kísérleteket lehetne végezni a szál alakú részecskék kiülepedésének vizsgálatára a pályázatban alkalmazott (üveg és realiztikus) üreges tüdőöntvényekben.
- A pályázatban létrehozott kísérleti berendezéssel, valamint numerikus modellekkel a felső légutakban történő depozíció-eloszlásokat is részletesen elemezni lehet. Ehhez a pályázat feladatainak megvalósítására előállított realiztikus bronchiális tüdőöntvényhez hasonlóan, a felső légutakat megvalósító geometriát lenne célszerű készíteni, pl. sztereolitográfia segítségével.
- Mint fent láttuk, a légúti betegségek hatására az emberi légutak beszűkülhetnek. A beszűkült légutakat úgy lehetne kísérletileg modellezni, hogy a tüdőöntvények járatainak falaira valamilyen szintén fényáteresztő anyagot vinnénk fel, majd a módosított geometriában a már ismert módon megvizsgálánk a részecskék áramlását és kiülepedését.
- A pályázatban alkalmazott módszeren kívül a tüdőöntvényekben kiülepedett részecskék eloszlását fluoreszcencia segítségével is mérni lehet. Ebben az esetben fluoreszcens aeroszokokra van szükség. A kiülepedés-eloszlás meghatározásához a fluoreszcens intenzitás eloszlását kell meghatározni a geometria mentén.

- A pályázatban a részecskék áramlásának mérésére alkalmazott kísérleti módszer csak fényáteresztő tüdőöntvényeken alkalmazható. Mivel optikai mérésről van szó, ezért a mérés pontossága függ az öntvények készítéséhez alkalmazott anyag optikai minőségétől. Az optikai minőség és ezáltal a méréspontosság javítása céljából, a jelenleg felhasznált üveg, illetve műgyanta helyett, optikai ragasztót is lehetne alkalmazni. Ezen anyag felhasználása, a kitűnő optikai minősége miatt, tovább növelné a mérések pontosságát.

A projekt keretén belül kidolgozott módszereket és berendezéseket, a már említetteken kívül, ismertettük több hazai és külföldi ipari céggel, valamint előadtuk 12 konferencián. A konferenciákon szórólapokkal is segítettük az eredményeink megismertetését a résztvevő ipari szakemberekkel.

A piaci tevékenységünk során több érdeklődés is jelentkezett a létrehozott termékek és technológiák iránt. A TSI céggel pl. - egy Disclosure agreement aláírásáról folytatunk tárgyalásokat.

Az adott, azaz a 4. és egyben utolsó beszámolási időszakra vállalt vagy valamely korábbi/későbbi időszaktól átütemezett részfeladatok listája és státusza (elkészült, részben elkészült, későbbre halasztott, előre hozott, törölt, stb.) az eltérések magyarázatával:

A részfeladat sorszáma és megnevezése	A feladatban résztvevő konzorciumi tag sorszáma és neve	A részfeladat státusza
4.8. Aeroszol mérések végzése	1. Technoorg Linda Kft. 2. EnviTech Kft.	elkészült
4.9. A mérések összefoglalása	1. Technoorg Linda Kft. 2. EnviTech Kft.	elkészült
4.10. A tüdőmodellek tesztelése és validálása	1. Technoorg Linda Kft. 3. MTA KFKI AEKI	elkészült
4.11. Piacfejlesztés és további fejlesztési lehetőségek	1. Technoorg Linda Kft.	elkészült
4.12. A project eredményeinek dokumentálása	1. Technoorg Linda Kft. 2. EnviTech Kft. 3. MTA KFKI AEKI	elkészült
4.13. A projekt lezárása	1. Technoorg Linda Kft. 2. EnviTech Kft. 3. MTA KFKI AEKI	elkészült

Korábbról átütemezett feladat nem volt és valamennyi ezen utolsó időszakra tervezett feladat elkészült, ami azt is jelenti, hogy valamennyi a projektre tervezett feladat elkészült.

A 2009. szeptember 1. – 2010. január 1. időszakban a projekthez kapcsolódó publikációk

Folyóiratcikkek impakt faktoralal rendelkező nemzetközi folyóiratban:

1. Horváth A., Balásházy I., Farkas Á., Sárkány Z., Dobos E. and Czitrovsky A. (2010) Airway deposition of intact and fragmented pollens *Aerobiology* (Submitted).
2. Czitrovsky A. (2010) Application of optical methods for micron and submicron particle measurements, Book chapter in: *Aerosols – Science and Technology*, J., Wiley, In print.

Konferencia anyagok:

1. Balásházy I., Kudela G. (2009) Radiation burden of the up clearing deeply deposited radon progenies in the central airways. European Aerosol Conference, EAC 2009, Karlsruhe, Germany, 6-11 September 2009, Abstract CD: T122A01
2. Balásházy I., Farkas Á., Szőke I. (2009) Airway deposition and health effects of inhaled radon progenies. European Aerosol Conference, EAC 2009, Karlsruhe, Germany, 6-11 September 2009, Abstract CD: T122A02.
3. Farkas Á., Balásházy I., Szőke I., Madas B.G. (2009) Computer modelling of transport and deposition of detrimental and therapeutic aerosols in three-dimensional realistic airways. European Aerosol Conference, EAC 2009, Karlsruhe, Germany, 6-11 September 2009, Abstract CD: T101A05.
4. Horváth A., Balásházy I., Sárkány Z., Farkas Á., Hofmann W. (2009) Optimization of airway deposition of inhaled bacteria. European Aerosol Conference, EAC 2009, Karlsruhe, Germany, 6-11 September 2009, Abstract CD: T106A02.
5. Sárkány Z., Balásházy I., Horváth A., Farkas Á., Dobos E., Czitrovsky A., Hofmann W., Kudela G., Magyar P. (2009) Deposition of pollens in the human respiratory system. European Aerosol Conference, EAC 2009, Karlsruhe, Germany, 6-11 September 2009, Abstract CD: T036A01.
6. Farkas Á., Balásházy I., Madas B.G., Szőke I., Kudela G. (2009) Microdosimetric model applied to lung tissue with potential applicability to BNCT of the liver. Young Researchers BNCT Meeting in Mainz 2009, 29 September - 02 October 2009. Book of Abstracts 92.
7. Kudela G., Balásházy I., Madas B.G. (2009) Radiation burden of the up clearing deeply deposited radon progenies in the central airways. *European Respiratory Journal* 34, 477s.
8. Czitrovsky A., Nagy A., Kerekes A. (2009) Air flow and particle deposition experiments with hollow bronchial airway models, Accepted presentation for the European Aerosol Conference, Sept. 6-11. Karlsruhe, Germany.

9. Nagy A., Czitrovsky A., Kerekes A., Szymanski W.W. (2009) A Multi-Angle Laser Light Scattering Aerosol Spectrometer, ALT2009 book of abstracts, p. 107., 17th International Conference on Advanced Laser Technologies, Sept. 26 - Oct. 1. Antalya, Turkey.
10. Osetzky D., Nagy A., Kerekes A., Czitrovsky A. (2009) Vertical concentration distribution measurement of atmospheric aerosols by laser light scattering, ALT2009 book of abstracts, p. 129., 17th International Conference on Advanced Laser Technologies, Sept. 26 - Oct. 1. Antalya, Turkey 2009.
11. Dannhauser D., Nagy A., Czitrovsky A., Szymanski W.W. (2009) Measurement of size and optical properties of aerosol particles with dual-wavelength optical particle spectrometer (DWOPS), 6 pages extended abstract for the Asian Aerosol Conference AAC09, Bangkok, Thailand, Nov. 24-27.
12. Czitrovsky A. (2009) "Development of Laser-Based Metrology Methods for Extreme Light Infrastructure Project" 17th International Conference on Advanced Laser Technologies, Book of Abstracts, p. 205.
13. Szymanski W.W., Nagy A., Czitrovsky A. (2009) Utilization of elastic scattering of light for characterisation of single, aerosol microparticles, Joint Annual Meeting ÖPG-SPS-ÖGA2 (Austrian Physical Society), Innsbruck.
14. Balásházy I., Farkas Á., Moustafa M., Szöke I., Kudela G. (2010) Lung deposition and biological effects of inhaled radon progenies. 4th Environmental Physics Conference, 10 - 14 March 2010, Hurgada, Egypt, (Submitted).