

ALKALMAZOTT TERMÉSZETTUDOMÁNY
ORVOSTUDOMÁNY
SZEKCIÓ

Lektorálták: Dr. Fekete Béla, (PEME)

Dr. Kakas Péter

Tartalomjegyzék

| | |
|---|----|
| Dr. Tókécs Tímea: Az FDG-PET-CT szerepe az emlőrák primer szisztémás kezelése során: a metabolikus változások és a patológiai remisszió összefüggései..... | 2 |
| <i>(SE, Patológiai Tudományok Doktori Iskola)</i> | 2 |
| Czibalmos Gábor - Sándor Máté Csaba: Erős korrelációk véletlen rendszerekben..... | 7 |
| <i>(ELTE TK, Fizika Doktori Iskola)</i> | 7 |
| Horváth János: Az új környezetben mutatott szorongás vizsgálata egerekben: a buspiron hatása..... | 12 |
| <i>(SZTE, Elméleti Orvostudományi Doktori Iskola)</i> | 12 |
| Csuka Antal: Inhomogén közegben terjedő fény refrakciójának vizsgálata differenciálgeometriai módszerekkel..... | 18 |
| <i>(NKE Katonai Műszaki Doktori Iskola)</i> | 18 |
| Eszik Ildikó - Horváth János - Szögi Titanilla - Müller Géza, Penke Botond - Szegedi Viktor: A szorongás epigenetikai korrelációja..... | 24 |
| <i>(MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézet)</i> | 24 |
| Aliczki Manó: Az endokannabinoid jelátvitel szerepe a környezeti változásokra adott magatartási válaszreakciók szabályozásában | 32 |
| <i>(KOKI – MTA, SE, Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola)</i> | 32 |
| Bagi Péter1: Foszfor-heterocilusok reszolválása; racém és optikailag aktív foszfor-heterocilust tartalmazó Pt-komplexek előállítás és alkalmazása katalizátorként | 43 |
| <i>(BMGE, Oláh György Doktori Iskola)</i> | 43 |
| Tóth András József: Fiziko-kémiai módszerek gyógyszeripari hulladékvizek kezelésére..... | 46 |
| <i>(BMGE, Oláh György Doktori Iskola)</i> | 46 |
| Kerezsi János: Etánbontó kemencében lejátszódó folyamatok szimulációja Chemcad szoftverrel..... | 52 |
| <i>(Miskolci Egyetem, Kerpely Antal Doktori Iskola)</i> | 52 |
| Molnár András: Mikro-, speciális- (freeform, tir, lentikuláris) és hagyományos műanyag alapú optikai elemek újfajta, préselt technológiával történő gyártása | 58 |
| <i>(BMGE, Pattantyús-Ábrahám Géza Gépészeti Tudományok Doktori Iskola)</i> | 58 |
| Árvai László: Helyből felszálló pilóta nélküli repülőgép tervezése | 65 |
| <i>(Közszolgálati Egyetem, Doktori. Iskola)</i> | 65 |

**Dr. Tókécs Tímea: Az FDG-PET-CT szerepe az emlőrák primer szisztémás kezelése során: a metabolikus változások és a patológiai remisszió összefüggései
(SE, Patológiai Tudományok Doktori Iskola)**

Az emlődaganatos betegek kezelésében egyre nagyobb szerephez jut a primer szisztémás terápia (PST), más néven neoadjuváns kezelés, vagyis amikor a daganat első, aktív onkológiai kezelését gyógyszeres ellátás jelenti. A PST-t az 1990-es években kezdték el rutinszerűen alkalmazni gyulladásgátló emlőcarcinoma, illetve az inoperábilis esetek ellátása során a daganat megkisebbitésére. A további kutatások fokozatosan rávilágítottak: a PST in vivo tesztként képes szolgálni a daganat gyógyszeres terápia iránti érzékenységről, valamint a keringésben lévő tumorsejtek, vagy a szervezetben megtelepedett „mikrometasztázisok” eliminálására is kiváló, illetve segítségével a beteg alacsonyabb stádiumba juttatható (down-staging)[1-3].

Elterjedésével hatékonyságának monitorozására is egyre nagyobb igény lépett fel mind a patológiai, mind a képalkotó diagnosztikai eljárások tekintetében [4,5]. A daganat kezelése során létrejött morfológiai válasz mérésére bevetett egyre érzékenyebb képalkotók alkalmazása során tárták fel azt az összefüggést, mely preferált helyzetbe hozta a tumor metabolizmusán alapuló, a nukleáris medicina eszköztárába tartozó modalitásokat: a daganat metabolikus válasza korábban detektálható, mint a morfológiai remisszió [5].

Ez adja az alapját az FDG-PET-CT daganat-diagnosztikában betöltött kiemelkedő jelentőségének. A képalkotás során a beteg szervezetébe juttatott radiofarmakon, a ¹⁸F-fluoro-deoxi-glükóz (a továbbiakban FDG) halmozódása a szövetek glükóz anyagcseréjének aktivitásával arányos. Ezáltal a viabilis, aktívan osztódó tumorszövet elkülönül a környezetétől. Emellett az FDG-PET-CT nagy szenzitivitással jelzi a terápia indukált cukor metabolizmus változást a tumor területén, így a terápia követésére is kiválóan alkalmas. Több munkacsoport eredményei bizonyították, hogy a PET-CT már az 1.-2. kemoterápiás ciklust követően képes elkülöníteni a terápiára reagáló és nem reagáló betegeket [6, 7]. A metabolikus válasz korai, pontos kimutatásával a terápia hatékonyságáról annak megkezdése után már rövid időn belül információhoz juthatunk, így a PST in vivo teszt jellege megvalósul.

Fontos kérdés, hogy az FDG felvétel milyen, a napi gyakorlatban használt hisztopatológiai markerrel mutat szignifikáns korrelációt. Az emlődaganatok patológiai diagnosztikája során és a PST indikációjában rendszeresen vizsgált Ki-67 proliferációs marker összefüggése az FDG-halmozással ezáltal került vizsgálatunk középpontjába. A Ki-67 a riboszómális RNS szintézis egy magi proteinje, az MKI67 gén terméke. A sejtosztódás során fokozottan expresszálódik, míg nyugvó sejtekben, G₀ fázisban nem kimutatható [8]. A Ki-67 antitesttel jelölhető (MIB-1 monoklonális antitest), ezáltal százalékos aránya a mintában megadható (Ki-67 labelling index, Ki-67 LI).

Vizsgálatunk célja, hogy értékeljük a PST-re adott a metabolikus és morfológiai választ, és feltárjuk ezen válaszok összefüggését tumor proliferációját jellemző Ki-67 expresszió változásával.

Betegek és módszerek

A betegek

A Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinikáján 2008-2011 között PST kezelésben részt vett 35 beteg adatait ismertetjük. Adatainkat retrospektíve dolgoztuk fel, az eredmények a mindennapi klinikai munka észleleteit tükrözik.

A betegek megoszlása: 34 nő, 1 férfi, átlag életkoruk: 49 év ± 11,29 (29-69).

A beválasztási kritériumok a terápiás és kezelési algoritmuson alapultak. Szükséges volt a PST előtti core-biopsziás vizsgálat, valamint a PET-CT vizsgálat megléte, illetve az utolsó ciklus után ismételt, restaging PET-CT. A második szövettani lelet a PST-t követő sebészi kezelés során feltárt szöveti blokkon alapult, így kizárásra kerültek azon betegek, akik a sebészi kezelést visszautasították.

A vizsgálatok a PST előtt, illetve az utolsó ciklus után lehetőség szerint legalább 2 héttel történtek, a kutatás retrospektív, nem standardizált jellege miatt azonban nem azonos időpontban.

Az alkalmazott terápia

A PST nemzetközi protokollok alapján, betegenként eltérő ciklus számmal és kemoterapeutikumokkal történt, szintén a mindennapi klinikai gyakorlatot tükrözve. Az 1.

táblázatban feltüntettem a betegszámot, az adott betegcsoportban alkalmazott kemoterápiás protokollt, és benne szereplő készítményt.

| N | Protokoll | Kemoterapeutikum |
|----|------------|---|
| 15 | TXT-CBP | docetaxel, carboplatin |
| 5 | AT | doxorubicin, paclitaxel |
| 6 | HER-TXT | trastuzumab, docetaxel |
| 2 | ET | epirubicin, docetaxel |
| 2 | FEC | 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamid |
| 1 | AC | doxorubicin, cyclophosphamid |
| 3 | TAC | docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamid |
| 1 | TXT-EpiADM | docetaxel, epiadriamycin |

1. Táblázat. A PST során alkalmazott protokollok **Rövidítések: n=betegek száma**

A PET-CT vizsgálatok

Minden betegről teljes test-kamerával készült FDG-PET-CT felvétel 2 központban. A Pozitron Diagnosztika Kft. a Siemens Biograph™

TruePoint™ HD PET-CT kameráját (Siemens Healthcare, Siemens), a Scanomed Kft. pedig a GE Discovery™ ST 8 PET-CT (GE Healthcare, GE Medical Systems) berendezést használta a vizsgálatok elkészítéséhez.

A beteg a vizsgálati protokoll szerint a felvétel napja előtt 24-72 órával semmilyen megerőltető fizikai munkát nem végezhetett. 6 órával a vizsgálat előtt már nem étkezhetett, azonban a megfelelő hidráltásra törekedni kellett. Állapotfelmérés után (anamnézis, vércukorszint, testsúly, testmagasság) az FDG radiofarmakon intravénásan került beadásra, 5-10 mCi (185-370 MBq) aktivitással, testsúllyal arányosan. Ezt egy kb. 60 perces nyugalmi, megoszlási időszak követte, amelyet a beteg egy erre a célra felszerelt, ingerszegény helyiségben töltött. A képalkotás során a teljes test low-dose, natív CT-felvétele után, mely fél-1 percet vett igénybe, következett a PET vizsgálat, összességében 15-40 perc alatt megtörtént a leképezés.

A PET-CT vizsgálatok kiértékelése

Az elkészült PET-CT vizsgálatokat OsiriX (v.3.9.4 32-bit) szoftver segítségével elemeztük.

A fúzionált PET-CT felvételeken ROI (Region of Interest) kijelölésével lemértük a SUV maximális értékét (SUV_{max}) a primer tumor (PT) (n=35), illetve az axilláris nyirokcsomó régió (AL) (n=21) területén (mind a terápia előtti, illetve a preoperatív készült vizsgálatokon). A SUV_{max} értékek különbségét is meghatároztuk a terápia előtti és utáni felvételek között, ebből adódott a számított ΔSUV (a ΔSUV abszolút szám és nem százalékos változást jelent). Rögzítettük továbbá a PET felvételeken a vér-pool háttér aktivitását a mediastinum területén felvett ROI segítségével a PERCIST kritériumoknak megfelelően [9].

A CT vizsgálatok low-dose, natív technikával készültek, hiszen céljuk alapvetően az attenuáció korrekció, illetve az anatómiai lokalizáció segítése. Mivel a betegek esetében nem állt rendelkezésre egységesen a tumorméret meghatározására alkalmas egyéb modalitás, a CT felvételeken rögzítettük a tumorméretet a szoftver segítségével, 2, egymásra merőleges átmérőt meghatározva, a RECIST 1.1 kritériumok [10] szerint.

Hisztológia

A patológiai tumorválaszt a Ki-67 sejtproliferációs marker segítségével követtük nyomon. A PST előtti státusz felmérésére minden beteg esetében rendelkezésre állt a core-biopsziás minta szövettani lelete, illetve a neoadjuváns terápiát követő műtéti rezekció során nyert szövettani blokkokból is végeztek immunhisztokémiai meghatározást, ezeket a patológiai leleteket is összegyűjtöttük és értékeltük.

A Ki-67 LI értékének változására felvettünk egy $\Delta Ki-67$ értéket, mely szintén egy abszolút szám, a terápia előtt és utáni Ki-67 érték különbsége.

A tumorok szövettani megoszlása a következőképpen alakult: a 35 betegből

- 32 esetben invazív ductalis carcinoma igazolódott,
- 2 beteg esetében a végleges szövettani elemzés micropapillaris carcinomát mutatott (közülük az egyik beteg esetében a core-biopszia kezdeti diagnózisa carcinoma lobulare infiltrans volt),
- 1 betegnél medulláris jellegzetességű, rosszul differenciált tumort találtak.

Statisztikai analízis

Az adatokat Microsoft Excel táblázatokban rögzítettük, kiértékelésükre és az ábrák elkészítéséhez SigmaPlot és SPSS szoftvereket alkalmaztunk.

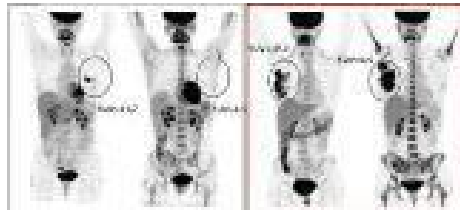
Az elemzéshez párosított T-tesztet, illetve Wilcoxon-próbát, és Spearman-féle rangkorrelációs analízist használtunk. A tesztek eredményeit statisztikailag szignifikánsnak akkor tekintettük, amennyiben a p érték kisebbnek bizonyult 0,05-nél.

Esetbemutató

Két, klinikánkon kezelt beteg esetében mutatnám be a primer szisztémás terápiára adott válasz két végpontját: egy terápiára érzékeny, metabolikus remissziót mutató beteg és egy, a terápiára rezisztens beteg esetén keresztül.

Az 1. sz., a diagnózis időpontjában 51 éves nőbeteg core-biopsziája során invazív duktális carcinoma igazolódott, magas proliferációs aktivitás (Ki-67=90%), és intenzív FDG-halmozás (SUV=11,7) mellett. A PST hatására a tumor FDG-felvétele a háttéraktivitás szintjéhez (MBP=1,2) közelít (SUV 11,7 → 2,5), metabolikus remisszió következett be. A Ki-67 90%-ról 50%-ra esett a műtéti szövettan alapján. Morfológiailag parciális remisszió (PR) következett be, a down-staging sikeres volt.

A 2. sz. beteg a diagnózis időpontjában 50. évét töltötte be. A core-biopszián micropapillaris carcinoma igazolódott, a Ki-67 30% volt, a daganat közepesen erős osztódásúnak mutatkozott, intenzív (SUV=10,9) FDG-halmozás mellett. A PST hatására az FDG halmozás lényegi változást nem mutatott (SUV 10,9 → 9,5), a Ki-67 a műtéti szövettan szerint 35%-ra nőtt, morfológiailag a primer tumor mérete stabil maradt (SD), míg az axilláris nyirokcsomó régióban méretbeli progresszió következett be, a kezelés sikertelennek bizonyult.



1. ábra. FDG-PET-CT vizsgálatok, MIP (Maximum Intensity Projection) a PST előtt és után. Zöld kerettel: 1. sz. beteg FDG-PET vizsgálatai a PST előtt és után, metabolikus remisszió. Piros keretben: 2. sz. beteg FDG-PET felvételei a PST előtt és után, terápia rezisztencia.

Eredményeink:

Eredményeinket először külön mutatnám be a primer tumor és az axilláris nyirokcsomók területén. Mindkét régióban megvizsgáltuk az elváltozások FDG-halmozásának, a SUV értékének változását a PST kezelés hatására, illetve értékeltük a léziók méretének alakulását a terápia során.

A **primer tumor** területén a SUV szignifikánsan csökkent a terápia hatására ($p < 0,001$, medián: 11,7 vs. 1,6). Az átlag változása: $12,3 \pm 9,1$ SD vs. $2,4 \pm 2,5$ SD, összességében 80,5 %-os csökkenést mutatott.

A PT szignifikáns méretcsökkenést mutatott, ($p < 0,001$, medián: 27,0 vs. 11,0). Az átlag változása: $31,7 \text{ mm} \pm 15,6$ SD vs. $13,3 \text{ mm} \pm 15,1$ SD, itt csupán 58%-nak adódott a csökkenés mértéke (2. ábra).

Az **axilláris** régió területén a metabolikus válasz szintén szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$, medián: 9,3 vs 1,6). Az átlag változása: $11,2 \pm 6,8$ SD vs. $2,5 \pm 3,3$ SD, összességében 77,7%-ot csökkent.

Az AL esetében is kimutatható volt a méret szignifikáns csökkenése ($p = 0,0011$, medián: 16,0 vs. 10,0). Az átlag alakulása: $19,3 \text{ mm} \pm 8,2$ SD vs. $10,1 \text{ mm} \pm 11,7$ SD, csak 47,6 %-os volt az átlagos csökkenés (3. ábra).

A RECIST kritériumok szerinti méretváltozásokat a primer tumor és az axilláris régió területén a 2. táblázatban foglaltam össze.

| RECIST | Definíció | Primer Tumor | Axilláris régió |
|--------|-------------------------------|--------------|-----------------|
| CR | nem maradt mérhető reziduum | n=15 | n=14 |
| PR | a méret csökkenés $\geq 30\%$ | n=10 | n=5 |
| SD | a méret csökkenés $< 30\%$ | n=10 | n=1 |
| PD | $20\% \leq$ méret növekedés | n=0 | n=1 |

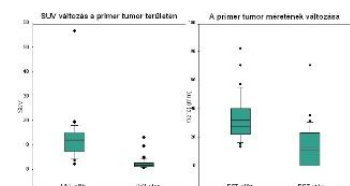
2. Táblázat.

A betegek megoszlása a tumorméret, és az axilláris nyirokcsomók méretének változása szerint a PST után

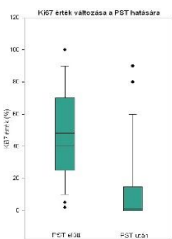
2. ábra. Adatok a primer tumor területéről

3. ábra. Az axilláris régió elemzése

A bekövetkező patológiai választ, vagyis a Ki-67 értékének változását vizsgálva szintén szignifikáns csökkenést találtunk a kezelés hatására ($p < 0,001$, medián: 40,0 vs. 1,00). A terápia előtti átlagosan $48,2\% \pm 29,3$ SD értékű Ki-67 a terápia után $14,3\% \pm 24,9$ SD értékre csökkent (átlagos csökkenés: 70,3 %) (4. ábra).



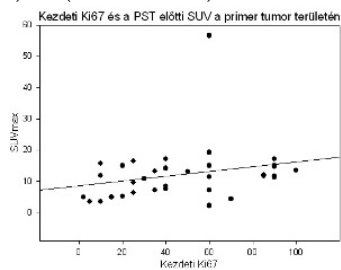
4. ábra. A proliferációs marker változása



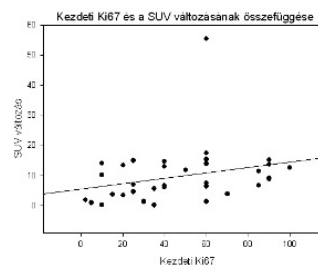
Ezután a patológiai és a metabolikus markerek, illetve azok terápiára bekövetkező változásainak összefüggéseit kerestük. A kezdeti, core-biopsziás Ki-67 értéket összevetettük a kezdeti FDG-halmozással, valamint ennek változásával, a Δ SUV-al is.

Szignifikáns összefüggést találtunk a PST-t megelőző Ki-67 és SUV értékek a között a PT-okban (korrelációs koefficiens: +0,35, $p=0,037$) (5. ábra / A), valamint a kezdeti Ki-67 és a SUV változás között (korrelációs koefficiens: +0,

41, $p=0,015$) is (5. ábra / B).



5. ábra / A

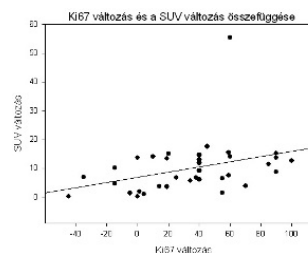


5. ábra / B

5. ábra A és B. A kezdeti Ki-67 összefüggései

A Ki-67 változás és a SUV változás összefüggésének vizsgálata során szintén szignifikáns, pozitív korrelációt találtunk (korrelációs koefficiens: +0,47, $p=0,004$). Tehát a patológiai és a metabolikus válasz között is szignifikáns korreláció mutatkozott (6. ábra).

6. ábra. A Δ Ki-67 és a Δ SUV



Következtetéseink:

A nemzetközi irodalmi adatok alapján az emlőtumorok FDG felvétele - vagyis a SUV -, és egy jól ismert proliferációs és prognosztikai marker, a Ki-67 között szignifikáns összefüggés mutatható ki [11-13]. Azok a tumorok, melyek magasabb grádusúak, differenciálatlanabbak, tehát ahol a sejtproliferáció, a Ki-67 LI magas - vagyis a tumorban több az aktív, osztódó sejt -, jobban halmozzák az FDG-t. Saját vizsgálatunkban is ezt az összefüggést találtuk bizonyítottnak. Adataink alapján megállapítható, hogy a metabolikus változások jól közelítik a proliferációs marker jelezte tumorválaszt, még nem standardizált klinikai körülmények között, a napi gyakorlat során is. Az FDG-felvétel változása érzékenyebbnek bizonyult a terápiás válasz mérésében, mint a morfológiai regresszió, a méretbeli változások szerényebbnek mutatkoztak a kezelés hatására, különösen a hónaljhi nyirokcsomók esetében.

Emellett a core-biopszia Ki-67 értéke is összefüggést mutat a kezdeti FDG-felvétellel és a későbbi metabolikus változásokkal. Tehát a PST indikálásakor jelentőséggel bírhat a core-biopsziás lelet Ki-67 expressziós értéke mellett az FDG-PET-CT eredménye is.

Az FDG-felvétel összefüggése a Ki-67 proliferációs és prognosztikai markerrel - melyet saját kutatásunk is alátámaszt [14] - arra enged következtetni, hogy a PET-CT, mint non-invazív diagnosztikus modalitás, képes olyan információval szolgáztatni, melyhez jelenleg csak patológiai, in vitro diagnosztika segítségével juthatunk. Emellett nem igényel invazív beavatkozást, az egész tumorra, és annak környezetére vonatkozó képet ad, valamint az egész test leképezés által a nyirokcsomó státusz és a távoli metasztázisok is megítélhetőek. A különböző, új molekuláris traccerek, és a „klasszikus”, folyamatosan új eredményeket produkáló siker-molekula, az FDG segítségével megvalósulhat a személyre szabott, molekuláris alapokon nyugvó in vivo daganat diagnosztika és terápia.

A rutin patológiai diagnosztika részeként – ezáltal a beteget terhelő plusz vizsgálat nélkül – meghatározott Ki-67-et a klinikai onkológia fokozatosan megismerte, és elkezdte alkalmazni a

mindennapokban, ezáltal hatalmas előrelépést tett a tumor biológiai viselkedésének megismerése útján. Az egyik legújabb és legkorszerűbb modalitás, a PET-CT alkalmazása során detektált FDG-halmozás és a Ki-67 összefüggésének felismerése további mankót adott a bizonytalan esetekben a megfelelő terápiás döntés meghozatalában. Kutatásunk kiváló példáját mutatja annak, hogy a rutin patológiai diagnosztika – a diagnózis alkotás régóta elfogadott alapja – újraértelmezése mellett alkalmazott legújabb diagnosztikai modalitások együttműködése és közös értékelése során érhetjük el a legnagyobb eredményt: a betegek érdekének legteljesebb szolgálatát.

Irodalomjegyzék

1. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2600-8.
2. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1940-9.
3. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1539-45.
4. Tardivon AA, Ollivier L, El Khoury C, Thibault F. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol* 2006; 16: 2549-58.
5. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006; 11: 574-89.
6. Schelling M, Avril N, Nahrig J et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1689-95.
7. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1676-88.
8. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr. et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1504-13.
9. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50 Suppl 1: 122S-50S.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
11. Buck AK, Schirrmeister H, Mattfeldt T, Reske SN. Biological characterisation of breast cancer by means of PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 Suppl 1: S80-7.
12. Buck A, Schirrmeister H, Kuhn T et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1317-23.
13. Shimoda W, Hayashi M, Murakami K et al. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer. *Breast Cancer* 2007; 14: 260-8.
14. Tótkés T, Somlai K, Székely B. et al. Az FDG-PET-CT szerepe az emlőrák primer szisztémás kezelése során. *Orv Hetil* 2012. /Megjelenés alatt/.

Bevezetés

Komplex hálózatok – mint például a számítógépes-, szociális-, üzleti-, pénzügyi hálózatok – vizsgálatánál fontos megérteni a rendszert jellemző mennyiségek tulajdonságait, azok viselkedését. Tipikusan ilyen mennyiségek a foksám-eloszlás, a köztességi viszonyok, legrövidebb út, de a korrelációk is. Az imént említett rendszerek komplexitása főképp abban rejlik, hogy az egyes elemek ismerete nem elégséges a rendszer egészének megértéséhez.

A vizsgálatok többek között arra irányulnak, hogy megjósolják milyen állapotban lesz a közeljövőben a valós rendszer, illetve annak időfejlődése hogyan függ az egyes paramétereiktől. Ehhez minden esetben szükséges egy megfelelő modell, ami elég jól leírja a valós rendszert, vagy bizonyos fontos tulajdonságait ragadja meg. Ezért nagy területet hódított magának a különböző hálózatok szimulációja, ahol a csúcsok és az őket összekötő kapcsolatok reprezentálhatják a modellezni kívánt valós hálózat elemeit. Számítástechnikai szimulációknál jelölhetik a csúcsok például a weboldalakot, a kapcsolatok pedig az oldalakon található másik oldalra mutató linkeket (Web-gráf); vagy a csúcsoknak megfeleltethetünk hálózati elosztókat, melyek fizikailag kapcsolódnak egymáshoz – így létrehozva egy router-szintű hálózati modellt [[HYPERLINK \l "Rom07" 1](#)].

Hasonló, elterjedt – a gazdasági rendszerek leírásánál is használt – módszer az ágens alapú modellezés ([Agent Based Modeling](#)) [2]. Itt az ágensek a csúcspontok a hálózatban, melyeknek van egy (egyéni vagy kollektív) céljuk, melyeket akár különböző stratégiákkal tudnak elérni. Az ágensek egymáshoz való viszonyát pedig a kapcsolatok határozzák meg. Példaképp nézzük meg egy gazdasági rendszer leegyszerűsített modelljét: az ágensek lesznek a gazdasági szereplők (például bankok, cégek, stb...), melyek egy bináris „igen-nem” állapotból választhatnak. Az ágensek célja lehet például az összjövedelmük maximalizálása, mely adott pillanatban függ az ágensek döntésétől, vagyis állapotától. Ezt a jövedelmet befolyásolják még az ágensek közötti kapcsolatok. Az egyszerűség kedvéért ezek a kapcsolatok legyenek időben állandóak és binárisak: pozitív, ha együttműködnek és negatív, ha versengenek. Ekkor nagyobb összjövedelem úgy érhető el, ha minden együttműködő páros ugyanabban az állapotban van és minden versengő páros ellentétesben. Ezekre a rendszerekre még hathat külső (lokális vagy globális) tényező – továbbra is a gazdasági példát véve ez lehet akár egy új törvényrendelet megszületése; és hathat még külső zaj is – ami a véletlen tényezőket foglalja magába.

A vizsgált rendszer

A fentebb említett egyszerűsített ágens modell megfeleltethető olyan fizikában ismert modellnek, melyek az úgynevezett spinűvegeket¹ hivatott leírni [[HYPERLINK \l "MMe87" 3](#)]. Így lehetőségünk nyílik különböző (akár nem fizikai) rendszereket statisztikus fizikai módszerekkel vizsgálni.

Ezért nevezzük most az ágenseket spineknek, melyekből legyen N darab. Az i -edik spinnek az állapota ebben az egyszerűbb kétállapotú rendszerben: $s_i = \pm 1$. Az i -edik és j -edik spinek közti kapcsolat az együttműködés illetve versengésnek megfelelően szintén bináris: $J_{ij} = \pm 1$. A spineket különböző topológiájú gráfokra lehet helyezni, de most tekintsük ebből is az egyszerűbb esetet: egy szimmetrikus csatolású (tehát $J_{ij} = J_{ji}$), teljes gráfot. A rendszer dinamikáját az energia – pontosabban a Hamilton-függvény fogja vezérelni:

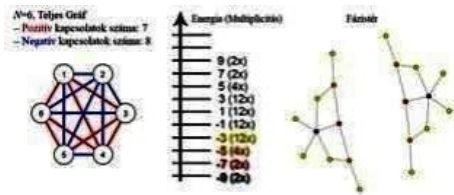
$$H = - \sum_{\langle i,j \rangle} J_{ij} s_i s_j - \sum_i h_i s_i \quad 2.1$$

¹ A valódi spinűvegek olyan ötvözetek, melyekben nem-mágneses anyagokat szennyeznek kis mértékben mágneses atomokkal. Maga az elnevezés összetett szó, melyben a „spin” a mágneses momentumokra, az „üveg” pedig az üveg-szerű tulajdonságokra utal. Utóbbit a mágneses elemek véletlen eloszlása és az azok közt fellépő mágneses kölcsönhatást leíró csatolási állandó oszcilláló-változása okozza [[HYPERLINK \l "KBi86" 7](#)].

$$H = - \sum_{\langle i,j \rangle} J_{ij} s_i s_j - h \sum_i s_i \quad 2.2$$

ahol az első összegzés a különböző i,j párokon meg végig, a második pedig a spinekre ható külső teret, h -t veszi figyelembe. (h_i , amennyiben inhomogén, spinenként eltérő a külső tér és h , ha homogén.)

A rendszer egy mikro-állapotában mind az N db spin szabadon állhat tehát két irányba. Ennek megfelelően az összes lehetséges állapotok száma: 2^N . Az időfejlődés pedig abból áll, hogy az egyik spin véletlenszerűen átbillen átkerülve ezzel egy másik állapotba. Így kirajzolódik a hálózat egy új szintje a rendszerben, melynek csúcsai a különböző állapotok (melyekhez különböző energia értékek kapcsolódnak) és akkor van két pont között összekötés, ha egy spin-átbillentéssel át lehet jutni egyik állapotból a másikba. Ezt nevezzük a rendszer *fázistérének*. A rendszer időfejlődése pedig nem más, mint egy véletlen bolyongás ezen a fázistéren. A szimuláció során kiválasztunk véletlenszerűen egy elemet, majd egy magadott feltétel szerint átfordítjuk (arrébb léptetjük a fázistérben a rendszert) vagy nem.



1ábra: Példa egy véletlen kapcsolt teljes gráfra, a hozzá kapcsolódó energiaértékekkel és az alsó négy energiaszinthez tartozó fázistérképpel.

Minden spin arra törekszik, hogy energiáját – amit a Hamilton függvény (2.1) ad meg – minimalizálja. Ezt úgy tudják elérni, hogy amelyek $+1$ (együtt működő) kapcsolatban vannak azok egy irányba állnak, amelyek pedig -1 (versengenek) kapcsolatban, azok ellentétesen. Ennek megfelelően, ha egy lépés energia csökkenéssel jár ($\Delta E < 0$), akkor azt biztos meglépjük. Ha a lépés energia növekedéssel jár ($\Delta E > 0$), akkor

$$p = e^{-\frac{\Delta E}{T}} \quad 2.3)$$

valószínűséggel fogadjuk el a lépést (Metropolis-feltétel). Itt T , a hőmérséklet, a külső zajt testesíti meg: ennek a feltételnek köszönhetően magas hőmérsékleten a (rendszer szempontjából) jó és rossz lépések közel azonos valószínűséggel történnek meg, alacsony hőmérsékleten pedig nagy valószínűséggel elkerüljük a rossz lépést². Ez így nem más, mint egy Monte Carlo algoritmus [[HYPERLINK \l "HLA86" 4](#)] Metropolis-feltétellel (röviden MMC).

Ezekre a rendszerekre jellemző a lassú dinamika⁵, mely a fázistér bonyolultságára vezethető vissza: rengeteg olyan metastabil állapot létezik, amelyek energiája közel egyforma. Alacsony hőmérsékleten a rendszer sokáig időz ilyen metastabil állapotokban kvázi-egyensúlyban, míg ki nem kerül onnan (hogy tipikusan hamar bekerüljön egy hasonló állapotba).

A korrelációk a rendszerben annak a várható értékét fejezik ki, hogy két spin egy irányba áll. Ennek megfelelően két spin között fellépő korrelációt azok értékeinek szorzatának várható értéke adja:

$$K_{ij} = \langle s_i s_j \rangle \quad (2.4)$$

Emellett szokásos vizsgálni a kapcsolt-korrelációt is:

$$C_{ij} = \langle s_i s_j \rangle - \langle s_i \rangle \langle s_j \rangle \quad (2.5)$$

$A \langle \dots \rangle$ jelölés a termikus átlagolást jelenti, ahol az egyes elemek súlyát az ún. Boltzmann-faktor adja:

$$\frac{1}{Z} e^{-\frac{\mathcal{H}}{T}} \quad (2.6)$$

Ahol \mathcal{H} a Hamilton-függvény, Z pedig az állapotösszeg: $Z = \sum_i e^{-\frac{\mathcal{H}_i}{T}}$.

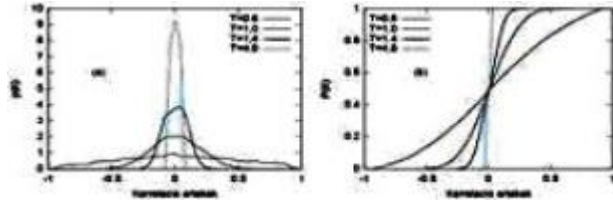
Kis méreteknél ($N < 24$) lehetőség van a rendszer minden állapotát sorban végigjárni, így pontosabb képet kaphatunk a rendszerről, illetve jobban tudjuk értelmezni az időfejlődő modellből származó eredményeket. Ezt nevezzük a rendszer *teljes leszámolásának*.

² Itt meg kell jegyezzük, hogy munkánk során nem volt kifejezett cél az egyensúly elérése, mely nagy gépidőt és komolyabb felszerelést igényelne.

Eredmények

A szimulációk során olyan eredményeket kaptunk, melyek jól illeszkednek az elmélet által leírt képbe, illetve összhangban van korábbi hasonló eredményekkel [[HYPERLINK \l "Ala11" 6](#)]: a 2. ábrán jól látható, amint alacsony hőmérsékleteken kiszélesedik az eloszlás, azaz megjelennek egyre erősebb korrelációk5].

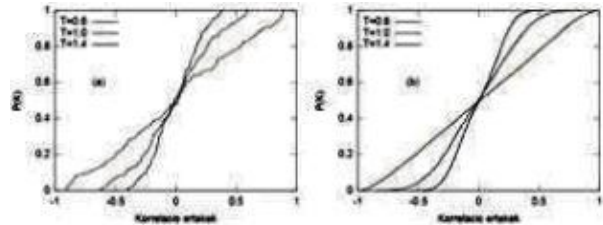
2. ábra: (a) Korrelációk valószínűség-sűrűség eloszlása $N=128$ -as teljesen összekötött rendszerben, különböző hőmérsékleteken. (Metropolis Monte Carlo szimulációk, 10^7 MMC lépéssel; $h=0$). (b) Az (a) ábrán látható eloszlásokhoz tartozó kumulatív eloszlás függvények.



Hasonló eredményt ad kis rendszerek esetén a teljes leszámolás is (9. ábra). Itt az egyedi minta esetén (9.(a) ábra) az eloszlás nem szimmetrikus és mintáról mintára erősen tud változni. Viszont ha több (például 50) mintára vett eredmények átlagát vesszük,

akkor hasonlóan „szép”, sima eloszlásokat kapunk, mint nagyobb rendszerek esetén (9.(b) ábra). De ettől eltekintve mindkét esetben látható alacsony hőmérsékleten az eloszlás kiszélesedése.

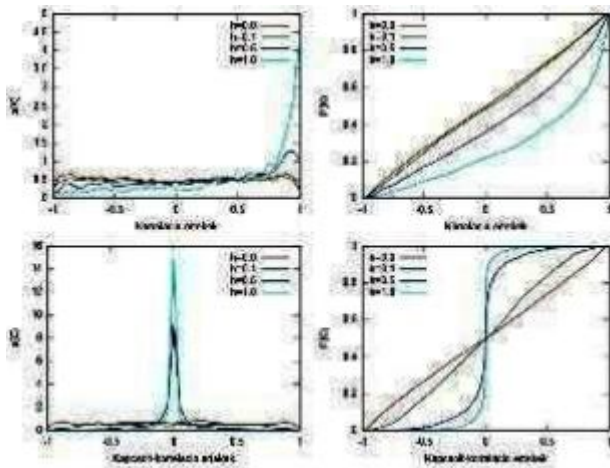
3. ábra: (a) Korrelációk kumulatív eloszlása $N=20$ -as, teljesen összekötött rendszerben, különböző hőmérsékleteken egy véletlen választott minta esetén. (Teljes leszámolás.) (b) Korrelációk kumulatív eloszlása $N=20$ -as, teljesen összekötött rendszerben, különböző hőmérsékleteken, 50 mintára átlagolva. (Teljes leszámolás.)



A hőmérséklethez hasonlóan erősen befolyásolja a korrelációk alakulását a külső tér jelenléte. A 10. ábrán a 9.(b) ábrához hasonlóan kis rendszerekhez tartozó korreláció-eloszlások láthatók különböző méretű homogén külső tér jelenlétében.

4. ábra: (a) Korrelációk valószínűség-sűrűség eloszlása $N=20$ -as, teljesen összekötött rendszerben, különböző nagyságú homogén külső tér mellett, 50 mintára átlagolva. (Teljes leszámolás.)

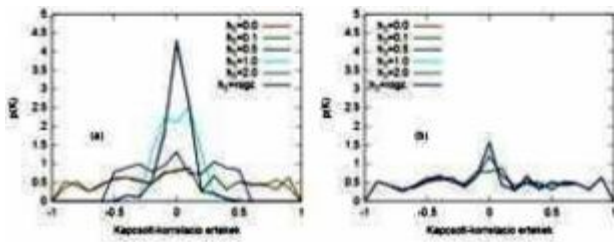
(b) Korrelációk kumulatív eloszlása, az (a) ábrához tartozó rendszerre.



(c) Kapcsolt-korrelációk valószínűség-sűrűség eloszlása, az (a) ábrához tartozó rendszerre.

(d) Kapcsolt-korrelációk kumulatív eloszlása, az (a) ábrához tartozó rendszerre.

Hasonlóan érdekes kérdéskör, hogy miként befolyásolja az egész rendszert egy spin megváltoztatása. Kiválaszthatjuk az (abszolút értékben vett) legerősebben és leggyengébben korreláló spint és alkalmazhatunk csak ezekre különböző nagyságú külső teret. Extrém esetben rögzíthetjük is a spin irányát – ez megfelel annak az esetnek, mintha végtelen nagyságú teret kapcsoltunk volna rá. Ilyen szimulációkhoz tartozó eredményeket mutat az 5. ábra. Azt várjuk, hogy a hatás kiterjed az egész rendszerre, mivel mindenki mindenkivel kapcsolatban van. Így ha egy elemre hatunk, az majdnem olyan, mintha homogén teret kapcsolnánk a rendszerre. Ehhez képest ezt a jelenséget erősen befolyásolja, hogy a kiválasztott spin mennyire korrelál a többiekkel: ha erősen korrelál, akkor drasztikus változást okoz (5.(a) ábra), ha pedig gyengén korreláló spint választunk, akkor az azon bekövetkező változás nem befolyásolja lényegesen a rendszert (5.(b) ábra).



5. ábra: (a) Kapcsolt-korrelációk valószínűség-sűrűség eloszlásfüggvénye egy $N=20$ -as mintában $T=0,6$ hő-mérsékleten, különböző méretű külső térrel hatva az erősen korreláló spinre összevetve a rögzített esettel. (Teljes leszámolás.)

(b) Kapcsolt-korrelációk valószínűség-sűrűség eloszlásfüggvénye egy $N=20$ -as mintában

$T=0,6$ hőmérsék-leten, különböző méretű külső térrel hatva az gyengén korreláló spinre összevetve a rögzített esettel. (Teljes leszámolás.)

Egy másik lehetséges vizsgálata a rendszer érzékenységének, ha egy rendszert párhuzamosan időfejlesztünk egy olyan „alteregójával”, melyben végrehajtottunk egy kis perturbációt és mérjük a két rendszer széttartását. Ezt úgy oldhatjuk meg, hogy a párhuzamos futtatás során mindig ugyanazokat a spineket próbáljuk meg léptetni az eredeti (a) rendszerben és abban a módosított (b) rendszerben is, amibe például rögzítjük az egyik spin irányát. Ilyen szimulációra mutat példát a 6. ábra, ahol az egyes időpillanatokhoz tartozó képeken:

- a bal felső rész az egyik rendszert mutatja (fekete, ha $s_i = -1$; fehér, ha $s_i = +1$),
- a jobb felső rész az alternatív rendszert mutatja: (fekete, ha $s_i = -1$; fehér, ha $s_i = +1$. A rögzített, sötétszürke spin a jobb-felső sarokban: $s_r = -1$),
- a bal alsó rész a pillanatnyi átfedést mutatja (fekete, ha $s_i^A \neq s_i^B$; fehér, ha $s_i^A = s_i^B$),
- a jobb alsó rész az abszolút átfedést mutatja: fekete, ha valaha előfordult, hogy $s_i^A \neq s_i^B$; fehér, ha addig az időpillanatig végig megegyeztek: $s_i^A = s_i^B$. Amikor ez a rész teljesen fekete lesz, akkor megszűnik az átfedés. Hogy ez mikor következik be, az jellemzi a rendszert.



6. ábra: Egy $N=20$ -as, teljesen összekötött rendszer párhuzamos futásának időpillanatai, ahol a β -rendszerben rögzített az erősen-korreláló spin. (Metropolis Monte Carlo; $T = 0,6$; Megjegyzés: a spinek csak az ábrázolás könnyítése miatt lettel

rácsba rendezve.)

Azt találtuk, hogy kis rendszereknél az átfedés teljesen eltűnik átlagosan 10^3 nagyságrendű Metropolis Monte Carlo lépés után. Nagyobb rendszereknél (például $N=1024$ esetén) ez átlagosan 10^5 nagyságrendű lépés után következik be. Ezek az idők a rendszerek tipikus futásidőjükhöz képes rövidnek számítanak. Tehát az mondható, hogy kis megváltoztatásra hamar más utakon jár a két rendszer. Ez a jelenség a már korábban is említett bonyolult fázistér-struktúrájának köszönhető.

Összefoglalás

Az eredmények alapján azt mondhatjuk, hogy magas zaj (hőmérséklet) mellett az elemek nem befolyásolják lényegesen egymást – a korrelációs értékek közel zérus értéket vesznek fel (nem korrelálnak egymással). Ahogy csökken a zaj, a kapcsolatok elkezdenek dominálni és annak alapján kialakul egy korrelációs-mintázat a rendszerben, ahol megjelennek erős korrelációk is. Alacsony zajszint mellett a kialakult korrelációs rendszert teljesen megváltoztathatja egy kellően erős külső hatás: homogén külső tér jelenlétére akár teljesen zérus a kapcsolt-korrelációk értéke a rendszerben.

Beláttuk továbbá, hogy a rendszer igen érzékeny kisebb behatásokra. A perturbációra adott válasz mértéke pedig erősen függ a kiválasztott elem korrelációs képétől. Itt a korreláció fontosságát jól hangsúlyozza a tény, hogy teljes gráffal dolgoztunk, így nincs topológiailag kitüntetett elem. Valamint a rendszer időfejlődésére is komoly hatással van egy résztvevőnek a megváltoztatása: egy megváltoztatott rendszer hamar más úton folytatja időfejlődését az eredeti rendszerhez képest. Nem csak a spinüvegek, hanem más területeken is levonható ezeknek a tanulsága: pénzügyi rendszereknél, például bankok esetén nem csak az alapvető tulajdonságok (alaptőke, kapcsolatok, stb...) lehetnek fontosak a stabilitást illetően, hanem az is, hogy milyen a résztvevő korrelációs képe, melyik másik résztvevővel fog „együtt mozogni”.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás Kondor Imre, Csabai István és Papp Gábor vezetésével jött létre az Európai Unió FP7-ICT-255987-FOC-II és az Európai Szociális Alap TÁMOP 4.2.1./B-09/KMR-2010-0003 projektek keretein belül jött létre, melyen együtt dolgozok Sándor Máté Csabával.

Irodalomjegyzék

1. Alessandro Vespignani Romualdo Pastor-Satorras: Evolution and Structure of the Internet, Cambridge University Press , 2007.
2. Leigh Tesfatsion: Agent-based Computational Economics: Modeling Economies as Complex Adaptive Systems, Information Sciences, 149(4), 262-268, 2003.
3. G. Parisi and M.A. Virasoro M. Mezard: Spin Glass Theory and Beyond, World Scientific, Singapore, 1987.
4. H.L. Anderson: Metropolis, Monte Carlo and the MANIAC, Los Alamos Science, 14, 96–108, 1986.
5. Kondor Imre et al.: Strong random correlations in networks of heterogeneous agents, arXiv:1210.3324.
6. Alain Billoire, Imre Kondor, Jovanka Lukic, Enzo Marinari: Large random correlations in individual mean field spin glass samples, J. Stat. Mech. P02009, 2011
7. P. Young K. Binder: Spin glasses: Experimental facts, theoretical concepts, and open questions, Rev. Mod. Phys., no. 58, 801–976, 1986.

Horváth János: Az új környezetben mutatott szorongás vizsgálata egerekben: a buspiron hatása (SZTE, Elméleti Orvostudományi Doktori Iskola)

A szorongásos megbetegedések, és a szorongással kapcsolatos kutatások napjainkban mind inkább kezdenek teret nyerni, mivel az emberi populáció egyre nagyobb hányada szenved valamilyen depressziós betegségben (9). A szorongásos kórképek kialakulásának oka a félelemre adott válaszok szabályozásáért felelős rendszerek diszfunkciója. A túlzott félelmi válaszok patológiás szorongáshoz vezethetnek, melynek oka lehet az alkalmazkodást elősegítő idegi folyamatok károsodása, hibás működése.

A preklinikai kísérletekben az emelt keresztpalló teszt (EPM) széles körben használt modell az anxiétás függő magatartásformák és a szorongásoldó hatással bíró drogok mérésére rágcsálókban. Az averzív nyílt karokban töltött idő a félelem mérésének megbízható és jó paramétere, mivel a nagyobb szorongási fenotípust mutató állatok idejük kisebb részét töltik a nyitott karokban, szemben a biztonságot, fedezéket nyújtó zárt karokkal. Azonban ennek a tesztnek ismerjük egy érdekes tulajdonságát is, melyet először File és mtsai. (1990) írtak le és az irodalomból one-trial tolerance hatásként (OTT) ismerjük. Számos munkában vizsgálták ennek a hatásnak a fiziológiai hátterét, ami a nyitott karban töltött idő csökkenésében jelenik meg abban az esetben, ha az állatokat ismételt (akár hosszabb idő-hetek-után) EPM tesztnek vetjük alá. Ez a hatás azonban nem csak a normál fiziológias állapotra van hatással, hanem a különböző szorongásoldó gyógyszerek hatását is csökkenti (13). Az OTT hatására az állatok a nyitott karokat (fóbiaszerűen) kerülik, ezzel együtt pedig egy nagyobb szorongási szintet mutatnak, de magyarázat lehet az is, hogy a rágcsálók elvesztik érdeklődésüket az amúgy is averzívnek mondható karok iránt egy tanulási folyamat, vagy habituáció során, szorongás kialakulása nélkül (16, 11) A kétféle magyarázat eltérő megbirkózási stratégiát feltételez (passzív illetve aktív). Kísérleteink során arra kerestük a választ, vajon az eltérő szorongási szintű állatok eltérő megbirkózási viselkedési mintázatot alkalmaznak-e? Továbbá szorongásoldó (buspiron) kezelés hatására történik-e változás a különböző törzsek által alkalmazott stratégiákban?

A beltenyészett magas szorongási fenotípust mutató rágcsálók elfogadott és széles körben használt modelljei az anxiétás kutatásának (1,2,3,15,11). Az eltérő szorongási szintű törzsek állatai különböző megbirkózási (aktív, illetve passzív coping) stratégiákat használnak, illetve eltérő mértékben reagálnak a stresszes szituációkra (3, 17).

Anyagok és módszerek:

Méréseinkhez-Müller Géza által-kétirányú beltenyészéssel létrehozott magas (AX) és kisebb (nAX) szorongási fenotípussal rendelkező egereket használtunk. A magatartásteresztet megelőzően állatainkat naponta, négy héten át két különböző dózisban (2,5 mg/ttkg, 5,0 mg/ttkg). intraperitoneálisan kezeltük buspironnal Az állatokat a teszteket megelőzően egy órával injektáltuk.

Viselkedésüket nyolc napon át, naponta 5 percig tartó EPM tesztben vizsgáltuk. Egy másik állatcsoport esetében a harmadik tesztnaptól az EPM apparátust új környezetbe helyeztük, így tesztelve a viselkedési válaszokat. Azoknál az állatoknál, ahol az új környezet hatását vizsgáltuk, a magatartástereszt harmadik napjától megváltoztattuk az EPM környezetét. A normál izzókat kicseréltük kék fényű izzókra. Az etilalkoholos tisztítás helyett pedig az apparátust enyhén mosószeres vízzel töröltük át minden állat után. Egy másik állatcsoportnál a kék fény-mosószeres tisztítást alkalmaztuk az első két nap, amelyet kísérlet további részében felváltott a fehér fény és az etilalkoholos tisztítás. A tesztek során vizsgáltuk: a nyitott és zárt karokban töltött időt.

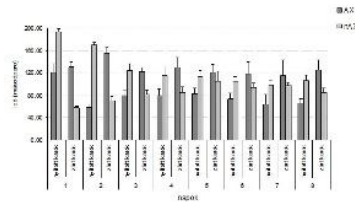
Kísérletünkben azt vártuk, hogy az alacsonyabb szorongási szinttel rendelkező egerek az új környezetbe helyezett nyitott karokat jobban preferálják, míg a nagyobb szorongási szintet mutató egerek a biztonságosabb zárt karokat részesítik előnyben.

Eredmények:

AX és nAX állattörzsek validálása emelt keresztpalló tesztrel

Kísérleteink kezdetén megvizsgáltuk, hogy az általunk használt két különböző szorongási fenotípussal rendelkező beltenyészett egértörzs állatai között az emelt keresztpalló tesztben a zárt és nyitott karokban eltöltött időt figyelembe véve, tapasztalható-e különbség. Ehhez az EPM teszt első napját vettük figyelembe (kerettel jelölt). Eredményeink azt mutatták, hogy a szorongó

(AX) állatok szignifikánsan több időt töltöttek a zárt karokban, mint a nem szorongó (nAX) társaik (független t-teszt, $t=-4,569$; $df=9,786$; $p=0,001$). Ezzel ellentétben az nAX egerek szignifikánsan többet tartózkodtak a nyitott karokban ($t=7,131$; $df=9,331$; $p<0,0001$). A nyolc napon át tartó teszt során az nAX és az AX állatok nyitott és a zárt karokban töltött ideje folyamatosan csökkent (ismételt méréses ANOVA: nyitott karokban: $F=1;27,591$, $p<0,0001$, zárt karokban: $F=1;12,223$ $p=0,003$, (7. ábra).

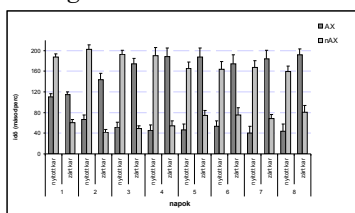


7. ábra: Összesített grafikon, a nyitott és a zárt karokban eltöltött átlagolt idő \pm SEM naponkénti ábrázolása a két egértörzs esetében. AX ($n=9$) és nAX ($n=10$)

A nyolc egymást követő teszt nap során a második naptól tapasztaltuk az irodalomban is leírt OTT hatást. Az AX és az nAX egerek is kevesebbet tartózkodtak a nyitott karokban, a zárt karokban eltöltött idejük pedig megnőtt. Az AX ($t=4,434$, $df=8$, $p=0,002$) és az nAX ($t=4,283$, $df=9$, $p=0,002$) állatok a második napon szignifikánsabban kevesebb időt töltöttek a nyitott karokban, mint az azt megelőző napon. A zárt karokban töltött idő a második napra csak az AX törzs esetében adódott szignifikánsnak ($t=-2,555$, $df=8$, $p=0,034$), az nAX törzsbe tartozó egereknél különbséget nem tudtunk kimutatni ($t=-1,579$, $df=9$, $p=0,149$).

Új környezetben végzett EPM teszt

Annak kiderítésének érdekében, vajon az OTT hatás háttérében megnövekedett szorongási szint, vagy (a hosszú idejű teszt kitettség okozta) motiváció csökkenés állhat, új kontextusba helyeztük az emelt keresztpalló tesztet. Ehhez egerek egy másik csoportját újabb teszt sorozatnak vetettük alá, megvizsgálva az első napon nyújtott teljesítményüket is. A szorongó állatok ebben a tesztben is szignifikánsan kevesebb időt töltöttek a nyitott karokban, ezzel párhuzamosan pedig több, mint

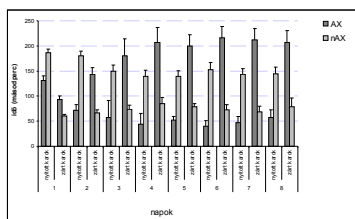


kétszer annyit időztek a zárt karokban, mint az nAX törzs egerei (nyitott karok: $t=-8,860$, $df=16$, $p<0,0001$, zárt karok: $t=6,705$, $df=16$, $p<0,0001$, 8. ábra).

8. ábra: Az AX ($n=8$) és az nAX ($n=10$) állatok nyitott és zárt karokban eltöltött idejének átlagát ábrázoltuk a nyolc teszt napra kivetítve. Szórás: \pm SEM.

Fordított kontextus váltási teszt

Az AX törzs egereinél tapasztalt megnövekedett zárt karokban töltött idő felvetette a kérdést, hogy az általunk használt kék színű fény nem hat-e túlzott stresszorként a szorongó törzs állataira. Ennek vizsgálatára egy újabb kísérletben megfordítottuk az alkalmazott kontextusok sorrendjét. A teszt sorozat elején alkalmaztuk a kék fényt, valamint az eltérő illatú tisztítószer, így is megvizsgálva a két törzs teljesítményét az EPM első napján (kerettel jelölve). A mért adatok alapján, az nAX egértörzsbe tartozó állatok szignifikánsan többet tartózkodtak a nyitott karokban, valamint szignifikánsan kevesebb időt töltöttek a zárt karokban, mint szorongó társaik (nyitott karok: $t=-4,684$, $df=11$, $p<0,001$, zárt karok: $t=4,216$, $df=11$, $p<0,001$, 9. ábra).



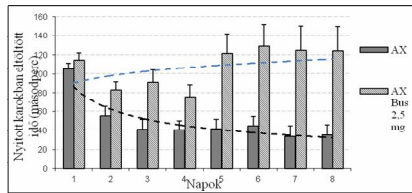
9. ábra: AX ($n=7$) és nAX ($n=6$) egerek nyitott karokban töltött ideje oszlop-diagramon ábrázolva a fordított kontextus váltási tesztben. Hibasáv: \pm SEM.

A teszt sorozat harmadik napjától normál fényű izzókat használtunk, továbbá etilakohollal tisztítottuk ki az apparátust minden állat után. A fordított kontextus váltási tesztben a szorongó állatok idejük meghatározó részét töltötték a zárt karokban, mintegy hatszor több időt töltöttek a zárt karokban, mint az nAX törzsbe tartozó társaik. Ezzel szemben az nAX egerek továbbra is a nyitott karok felfedezését részesítették előnyben. (nyitott karok: $F=1;43,696$ $p<0,0001$, zárt karok: $F=1;32,040$, $p<0,0001$, 9. ábra.)

2,5 mg/ttkg dózisú buspiron kezelés hatása, kontextus váltási tesztben

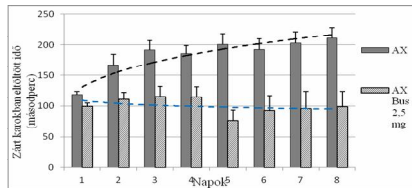
A két különböző szorongásos fenotípust mutató egértörzs állatainál, új környezetben vizsgáltuk az alacsonyabb dózisban alkalmazott szorongásoldó hatását. Kísérletünkben azt tapasztaltuk, hogy a kontroll AX egerekhez képest a 2,5 mg/ttkg dózisú buspironnal kezelt állatok

szignifikánsan több időt töltöttek a nyitott karokban. Ez a különbség azonban az ötödik naptól ugrásszerűen megnő és a tesztsorozat végéig megfigyelhető. Az adatok statisztikai analízise után szignifikáns különbséget találtunk ($F=1;19,250$, $p<0,0001$) a szorongó Bus 2,5 mg/ttkg kezelt, és a kezeletlen szorongó állatok között (10. ábra).



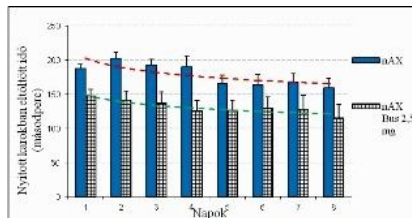
10. ábra: A szorongó kontroll és a szorongó bupiroonnal (2,5 mg/ttkg) kezelt egerek nyitott karokban eltöltött összes idejének átlagát ábrázoltuk. Szórás:±SEM. (AX n=11, AX Bus 2,5 mg/ttkg n=10)

A 11. ábra grafikonján a zárt karokban töltött időt vizsgáltuk. A tesztsorozat összes napja során a bupiroonnal kezelt szorongó állatok közel azonos időt töltöttek a zárt karokban, ez pedig a kezeletlen törzssel történő összehasonlítás során szignifikánsnak bizonyult ($F=1;29,290$, $p<0,0001$).



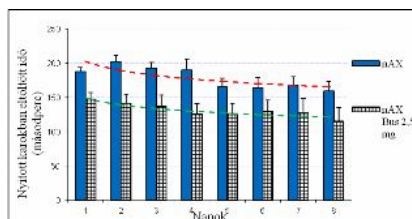
11. ábra: Az AX törzsbe tartozó kezeletlen, illetve kezelt állatok által eltöltött összes idő átlagát ábrázoltuk az új környezetben. Szórás:±SEM. (AX n=11, AX Bus 2,5 mg/ttkg n=10)

Az nAX egértörzsbe tartozó bupiron kezelésnek alávetett állatok a teljes nyolc napos tesztsorozat során rendre kevesebb időt töltöttek a nyitott karokban, a kezeletlen csoport egereihez képest. A különbség szignifikánsnak adódott: $F=1;7.649$, $p=0,013$, (6. ábra).



12. ábra: Az nAX törzsbe tartozó Bus 2,5 mg/ttkg kezelt és kezeletlen egerek által a nyitott karokban eltöltött összes idejének átlagát tüntettük fel. Hibasáv:±SEM. (nAX n=10, nAX Bus 2,5 mg/ttkg n=10)

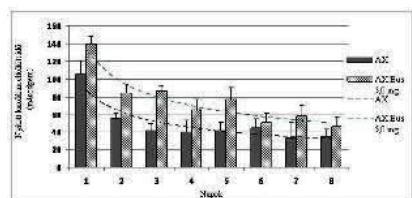
Továbbá vizsgáltuk, hogy a zárt karokban eltöltött idő, hogyan alakul az nAX törzs Bus kezelt és kezeletlen egerei között. A 2,5 mg/ttkg dózisban Bus anxiolitikummal injektált állatok esetében folyamatosan nő a zárt karokban eltöltött idő. A kezeletlen csoportba tartozó egerek teljesítménye azonosnak mondható, habár a zárt karokban eltöltött idő a nyolc napos teszt során enyhén növekszik ($F=1;10.739$, $p=0,004$, 13. ábra).



13. ábra: A grafikonon nAX kezeletlen és Bus kezelt egerek zárt karokban eltöltött összes idejének átlagát ábrázoltuk. Hibasáv:±SEM. (nAX n=10, nAX Bus 2,5 mg/ttkg n=10)

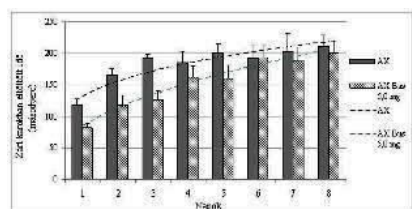
5,0 mg/ttkg dózisban injektált bupiron hatása kontextus váltási tesztben

Az 5,0 mg/ttkg dózisban injektált bupiron hatását mindkét törzs állatainál a megváltoztatott környezetben vizsgáltuk. Az AX törzs bupiroonnal kezelt állatai a nyitott karokban -mind a nyolc nap alatt- szignifikánsan több időt tartózkodtak, mint a szorongó kezeletlen egerek ($F=1;4,831$, $p=0,042$, 14. ábra).



14. ábra: Az AX kontroll és az AX bupiroonnal (5,0 mg/ttkg) kezelt állatok nyitott karokban eltöltött idejét ábrázoltuk a fényváltást szimbolizáló kék háttérrel. Hibasáv:±SEM. (AX n=8, AX Bus 5,0 mg/ttkg n=9)

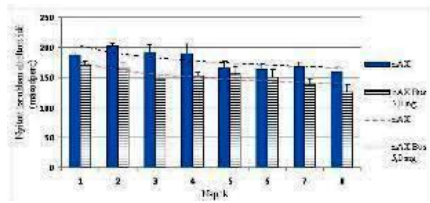
A 15. ábra grafikonján a szorongó kezelt és kezeletlen egerek zárt karokban töltött idejét ábrázoltuk. A fényváltást követő teszt napokon a két csoport állatai közötti különbség folyamatosan csökkent, a hatodik naptól a csoportok közötti különbségek eltűntek ($F=1;2,428$, $p=0,138$, 15. ábra).



15. ábra: A szorongó kontroll és a szorongó 5,0 mg/ttkg bupiroonnal kezelt állatok zárt karokban eltöltött idejét ábrázoltuk. Hibasáv:±SEM. (AX n=8, AX Bus 5,0 mg/ttkg n=9)

Az nAX állatörzs kezeletlen és Bus 5,0 mg/ttkg dózisban kezelt állatai a teljes tesztsorozat alatt a tesztidő 50%-át töltötték a nyitott karokban, mely szignifikánsnak adódott. $F=1;5,755$,

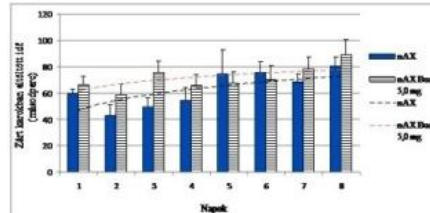
$p=0,028$. A különbség a kezelt és a kezeletlen csoport egerei között a kontextus váltás napján (harmadik, negyedik) a legszembetűnőbb (16. ábra).



16. ábra: Az nAX kontroll és az nAX buspironnal kezelt állatok nyitott karokban eltöltött összes idejének átlagát ábrázoltuk a kontextus váltási tesztben. Hibasáv: \pm SEM. (nAX $n=10$, nAX Bus 5,0 mg/ttkg $n=9$)

Az nAX egerek kezelt és kezeletlen csoportjának elemzése során megfigyelhető az új környezetben mutatott folyamatosan növekvő zárt karban töltött idő. A két csoport

között nem tudunk kimutatni szignifikáns különbséget ($F=1;0,871$, $p=0,364$, 17. ábra).



17. ábra: nAX kezeletlen és buspironnal (5,0 mg/ttkg) kezelt állatok zárt karokban eltöltött összes idejét ábrázoltuk az új környezetben. Hibasáv: \pm SEM. (nAX $n=10$, nAX Bus 5,0 mg/ttkg $n=9$)

Konklúzió

Az AX és az nAX állattörzsek validálása

Az emelt keresztpalló teszt az egyik legmegbízhatóbb és legáltalánosabban használt teszt az anxiétás mérésének vizsgálatára rágcsálóknál (15,12,11,3,1,2). Munkánk kezdetén célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk, vajon az eltérő szorongási szintű állatok eltérő megbirkózási viselkedési mintázatot alkalmaznak-e az új környezetben? Ehhez először megvizsgáltuk, hogy az általunk alkalmazott két egértörzs (AX, nAX) hogyan viselkedik az emelt keresztpalló tesztben. Eredményeink azt mutatták, hogy a szorongó törzs (AX) egerei az első napon szignifikánsan kevesebb időt töltöttek a nyitott karokban ($p=0,001$), valamint szignifikánsan több időt tartózkodtak a zárt karokban ($p<0,0001$), mint az nAX törzs állatai (1-3 ábrák). Következésképpen az AX és az nAX egértörzs állatai eltérő kezdeti szorongási szinttel rendelkeztek, így alkalmasnak mutatkoztak további anxiétás vizsgálatokra.

Az OTT hatás

A nyolc napos tesztorozat alatt mindkét általunk alkalmazott kísérleti törzsnél csökkent nyitott kari explorációt figyeltünk meg, mely az nAX törzs esetében fokozottabban érvényesült; itt a nyitott karokban töltött idő erőteljes csökkenését láhattuk (2. ábra). Az irodalomból ismeretes, hogy a rágcsálók első teszt napján szerzett tapasztalata meghatározóan befolyásolja az újrateszteléskor mutatott viselkedésüket (11,12,10), esetünkben a nyolc napos teszt második napjától az AX és az nAX törzs állatai is kevesebb időt tartózkodtak a nyitott karokban. Ezt a jelenséget one trial tolerance (OTT) hatásként ismerjük (11,12). Számos tudományos munka foglalkozik az OTT hatásának vizsgálatával (12,11,14,7) és próbál magyarázatot találni a jelenségre. Ezt a törekvést azonban nehezítik az irodalomban található kutatásokban alkalmazott módszerek (tesztek között eltelt idő, a teszt időtartama, az apparátus magassága), melyek ellentmondóak, és számos variációban fellelhetőek (7,8,13). Egy hipotézis szerint a hatásért az emóciókban bekövetkező változás felelős, amely feltételezések szerint abból eredhet, hogy az állat az első teszt helyzetben megtanulja elkerülni a számára averzív nyitott karokat (5,7,13,10). Mások úgy gondolják, hogy az OTT a második teszt esemény hatására kialakuló felfedező kedv, kíváncsiság hiányára vezethető vissza, mivel az állat már előtte feltérképezte az apparátust (6).

Más szemszögből vizsgálva, a nyolc egymást követő napon elvégzett EPM tesztben az nAX egerek folyamatosan csökkenő nyitott karokban eltöltött ideje, a kontextus váltás hatására megemelkedett nyitott kari felfedezésre változott (amely fennmaradt a teszt teljes időtartama alatt), tehát az nAX törzs egerei aktív coping stratégiájuknak köszönhetően adaptálódtak az új környezethez, míg ez nem figyelhető meg az AX törzs állatainál. Az AX állatoknál tapasztalható explorációs kedv hiányát, az emelkedett szorongási szint okozhatja.

Fordított kontextus váltási teszt

További kísérleteink előtt azonban minden kétséget kizárólag meg kellett győződnünk arról, hogy a két törzs között az új környezetben jelentkező viselkedésszerűségi különbségeket nem maga a kék fény okozza, ezért egerek egy másik csoportjával elvégeztük a fordított kontextus váltási tesztet. Ebben a kísérleti felállásban az első két napon alkalmaztuk a kék színű megvilágítást, a

harmadik naptól pedig normál fényű izzókra váltottunk és etilalkohollal töröltük át az apparátust minden állat után. A kísérlet kiértékelésekor hasonló eredményeket kaptunk, mint a kontextus váltási tesztben (3. ábra), ez pedig bizonyítja, hogy maga az új környezet okozza a viselkedési mintázatok megváltozását. Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy az eltérő kezdeti szorongási szintű állatok eltérő viselkedésmintázatot alkalmaznak új környezethez való alkalmazkodásuk esetén.

A buspiron hatása a megbirkózási stratégiákra

A buspiron a klinikumban szorongásoldóként alkalmazott nem szedatív jellegű gyógyszer molekula (4). Széles körben használják különböző pszichiátriai betegségek kezelésére (depresszió, szociális fóbiák, figyelmi zavarokkal járó betegségek). Teljes hatásmechanizmusát még nem sikerült feltárni, azonban azt már tudjuk, hogy farmakológiája az szerotonin 1A (5-HT_{1A}) receptorokon keresztül mediált (4). Számos állatokkal foglalkozó tanulmány számol be arról, hogy az alacsony dózisban injektált (1,0 mg/ttkg) buspiron csökkenti a szerotonin turnover-t (a szerotonin metabolizmus közötti egyensúlyi állapot (12,4). Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a buspiron alacsony dózisban képes stimulálni az 5-HT_{1A} receptorokat, amely pedig gátlóan befolyásolja a dopaminerg neurotranszmissziót (4,16). Valóban, a legelfogadottabb nézet szerint a buspiron az 5-HT_{1A} receptor szelektív parciális agonistája (4).

A buspiron kezelés legszembetűnőbb, és legérdekesebb hatása a két általunk használt beltenyésztett egértörzsben (AX, nAX) az, hogy különböző viselkedési mintázatok indukált. Azoknál az AX állatoknál, amelyeknél alacsonyabb dózisú buspiron kezelést alkalmaztunk, fokozott nyitott kari aktivitást figyelhetünk meg az új környezetben (4. ábra). Ezzel ellentétben az nAX állatok a nyolc napos tesztben emelkedett szorongási szinttel reagáltak az új kontextusban (6. ábra). A két dózis összehasonlításakor egyértelműen kitűnik, hogy a 2,5 mg/ttkg koncentrációban injektált buspiron jóval hatékonyabb a kontextus váltási tesztben, mint a nagyobb dózis. A két dózis eltérő hatását az EPM tesztben magyarázhatja az 5-HT_{1A} receptorok aktivációja, mely törzstől függően anxiogén és anxiolitikus válaszokat is generálhat az állatokban (14). Az 5-HT_{1A} receptorok pre-és poszt-szinaptikusan is előfordulnak, ezzel pedig eltérően befolyásolják a szerotonin szignalizációját (15). Sandra E. File és mtsai (1996) munkájuk során bizonyították, hogy a preszinaptikus 5-HT_{1A} receptorok stimulációjával anxiolitikus választ tudtak kiváltani, míg a poszt-szinaptikus receptorok ingerlésekor anxiogén hatást figyeltek meg. Cikkükben arról is beszámoltak, hogy a dorzális hippokampuszban csökkent szerotonin neurotranszmisszió anxiolitikus hatású, amely magyarázhatja a krónikusan adagolt 5-HT_{1A} receptor agonista vegyületeket relatív alacsony szorongásoldó hatását (15).

Mindkét buspiron koncentráció (2,5 mg/kg, illetve 5,0 mg/kg) hatását megvizsgáltuk az új környezetben. A 2,5 mg/kg dózisban injektált anxiolitikum a szorongó egereknél szignifikánsan növelte a nyitott karokban töltött időt ($p < 0,0001$) és szignifikánsan csökkentette a zárt karok felfedezésével telt időt ($p < 0,0001$) az új környezetben, a kezeletlen állatokhoz képest (4-5. ábrák). Azonban az nAX törzs állatainál fordított hatást figyeltünk meg. A nyolc napos új kontextusban végzett tesztek hatására az nAX állatok szignifikánsan több időt tartózkodtak a zárt karokban ($p = 0,004$) és szignifikánsan kevesebb ideig explorálták a nyitott karokat ($p = 0,013$), mint a kezeletlen társaik (6-7. ábrák). A nagyobb koncentrációban injektált csoportoknál csak a nyitott karokban töltött időben tudtunk kimutatni szignifikáns különbséget. Az 5,0 mg/ttkg dózisban injektált AX törzs egerei szignifikánsan több időt töltöttek a nyitott karokban ($p = 0,042$), addig az nAX kezelt egerek szignifikánsan ($p = 0,028$) kevesebb ideig tartózkodtak a nyitott karokban (8. ábra, 10. ábra).

Mint láthattuk, az új kontextusban az nAX egerek nagyobb preferenciát mutatnak a zárt karok iránt (passzív coping stratégiát feltételez), míg a szorongó állatoknál egy megnövekedett felfedezési kedv alakult ki (aktív megbirkózási stratégia). Ez azonban ellentétben áll a kezeletlen AX (passzív coping) és nAX (aktív coping) törzseknél az új környezetben mutatott megbirkózási viselkedési mintázatokkal.

Következtetésként úgy gondoljuk, hogy a szerotonin rendszer, és az 5-HT_{1A} receptorok stimulációja központi szerepet tölthet be az új környezethez való megbirkózási stratégiák kiválasztásában. Eredményeink pedig fontosak lehetnek azoknak a pszichológiai betegségeknek a megértésében és gyógyításában, ahol a betegek fóbiásan, illetve pánikszerűen félnek az új környezettől, valamint a változásoktól.

Irodalomjegyzék

1. Alicia A Walf, Cheryl A Frye (2007) The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents *Nature Protocols* Vol.2 No. 2 322-32
2. C. A. J. Stern, F. H. M. Do Monte, L. Gazarini, A. P. Carobrez, L. J. Bertoglio (2010) Activity in prelimbic cortex is required for adjusting the anxiety response level during the elevated plus maze retest *Neuroscience* 170, 214-222
3. C. Ducottet, C. Belzung (2004) Behaviour in the elevated plus-maze predicts coping after subchronic mild stress in mice *Physiology and Behavior* 81, 417-429
4. C. Loane, M. Politis (2012) Buspirone: What is it all about? *Brain Resaerch* 1461, 111-118
5. Dallas Treit, Janet Menard, Cary Royan (1993) Anxiogenic stimuli in the elevated plus-maze *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Vol. 44, 463-469
6. File S. E. (1993) The interplay of learning and anxiety in the elevated plus-maze *Behavioural Brain Research* Vol. 58, Issues 1-2, p 199-202
7. File S.E. (1990) One-trial tolerance to the anxiolytic effects of chlordiazepoxide in the plus-maze *Psychopharmacology* 100(2):281-2
8. File S.E. (1996) Comparative study of pre- and postsynaptic 5-HT1A receptor modulation of anxiety in two ethological animals tests *The Journal of Neuroscience* 16(15):4810-4815
9. Kopp M, Skrabski Á. (1995) Magyar lelkiállapot, 2. kiadás. Corvinus Kiadó, Budapest)
10. Lister R. G. (1987) The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse *Psychopharmacology* 92(2):180-5
11. Lucas Albrechet-Souza, Karina G. Borelli, Marcus L. Brandao (2008) Activity of the mediel prefrontal cortex and amygdala underlines one-trial tolerance of rats in the elevated plus-maze *Journal of Neuroscience Methods* 169, 109-118
12. Michael Maes (2002) The serotonin hypothesis of major depression *Neuropsychopharmacology*
13. Peggy Schneider, Ying-Jui Ho, Rainer Spanagel, Comelius Rainer Pawlak (2011) A novel elevated plus-maze procedure to avoid the one-trial tolerance problem *Behavioral Neuroscience* Vol. 5, 43
14. R. J. Rodgers, J. K. Shepherd (1993) Influence of prior maze experience on behaviour and response to diazepam in the elevated plus-maze and light/dark tests of anxiety in mice *Psychopharmacology* Vol. 113, Issue 2, pp 237-242
15. Sharon Pellow, Sandra E. File (1986) Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus maze: a novel test of anxiety in he rat *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* Vol. 24, pp 525-529
16. Shireen E., Haleem D.J. (2005) Motor effects of buspirone: Relationship with dopamine and serotonin in striatum *J Coll Psysicians Surg Park* 15(12):753-6
17. Thierry Steimer, Peter Driscoll (2003) Divergent stress responses and coping styles in psychogenetically selected Roman high-(RHA) and low-(RLA) avoidance rats: behavioural, neuroendocrine and developmental aspects *Stress* Vol. 6(2), 87-100

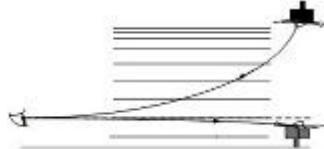
A geometria optika viszonylag egyszerű összefüggéseinek, egyenleteinek alapja az a feltételezés, miszerint a fény nem csak vákuumban terjed egyenes vonalban, hanem minden ettől eltérő közegben is. Ez egy téves feltételezés, de az optikai mérőeszközök és berendezések relatív kis mérete miatt a hiba nem számottevő, ezért a legtöbb esetben elhanyagolható. Nagy távolságokat áthidaló, jellemzően turbulens, inhomogén közegben terjedő fényhullámok irányváltozása és az ebből adódó hiba viszont nem hanyagolható el. A Föld légkörét alkotó gázok állapotjelzői, koncentrációja hatással van a fény terjedésére. Gázokban a refrakció kimutatása és mérése különleges, többnyire egyedi fejlesztésű optikai mérőeszközökkel lehetséges. A cikkemben egy olyan egyenlet levezetését mutatom be, ami a fény szabadtéri refrakciójára, terjedésének irányváltozására ad közelítő magyarázatot és a jelenség zárttéri vizsgálatárának céljára megépített optikai berendezés megtervezésének kiinduló adatait biztosította..

Bevezető

Kiszámíthatatlan, kezelhetetlen közegben zajló folyamatok modellezése a véges-elem számítás módszereivel nagy számítási kapacitást és nagyteljesítményű számítógépekkel lehetséges. Az eredmény még így is csak a számunkra fontos részfolyamat részeredménye, egy kiragadott esemény bekövetkezésének valószínűsége, lefolyásának mozzanatai, vagy annak számszerűsített részeredményei, amelyek vagy kielégítő választ adnak a kérdéseinkre, vagy sem, vagy a tényleges eredményt tükrözik, vagy sem. A modellezés eredménye minden esetben egy olyan közelítő megoldás, amiből mindenekelőtt a bizonytalanságot, mint kulcsfontosságú tényezőt kell kiküszöbölni. [1]

Földünk légkörét alkotó gázok egy olyan gázelegyet alkotnak, amelynek összetétele, koncentrációja, folyamatosan változik, a benne zajló termikus és a gravitációs folyamatok hatására. A fény terjedését vizsgálva az említett kaotikus gázhalmazállapotú közegben, joggal merül fel a kérdés: Egyenes vonalban terjed a fény turbulens inhomogén folyamatosan változó összetételű közegben is? Ha igen, akkor miért? Ha nem, akkor az amit a távolban látok, vagy ami felé a kezem nyújtom, az valóban ott van, vagy csak látszat az egész? Ehhez hasonló kérdések egész sora fogalmazódhat meg akkor, amikor a jelenség mélyrehatóbb vizsgálatára, bizonyítására törekszünk, vagy kényszerülünk. A fény terjedésével összefüggő jelenségek egy része a középiskolai tankönyvekből ismert, gondoljunk a fény sebességének megváltozására, vagy a „fénytöréssel” kapcsolatos Snellius- Descartes törvényre. [2] Tanulmányozásához rendszerint olyan optikai közeget használunk, amelynek a levegőhöz viszonyított sűrűsége rendszerint jóval nagyobb, erre a célra a folyékony és szilárd halmazállapotú közeg egyaránt megfelelt. Fel sem merült az, hogy különböző összetételű, gázhalmazállapotú közegek határán vizsgáljuk az említett jelenséget, a gázhalmazállapotú közeg kedvezőtlen és nem alaktartó tulajdonságai miatt.

Egy olyan gázhalmazállapotú közegben, mint amilyen a Föld légköre, több olyan jelenség is megfigyelhető, ami a fényterjedéssel kapcsolatos, és akad olyan is, ami az irányváltozásra, refrakcióra kimondottan jó példa. A jelenséget a légköri refrakció és teljes visszaverődés külön-külön, vagy együttesen okozza. Ezeknek a jelenségeknek egyike a délibáb (fata morgana), ami a szárazföld felett, jellemzően sivatagban, erős napsütésben akkor látható, amikor az alsó légrétegek erősen felmelegednek, ritkábbakká válnak, mint a felettük levő. Ilyenkor a megfigyelő nagyon távoli épületek, tájak, tájrészek fordított képét láthatja a távolban. (1. ábra)



1. ábra

Ennek fordítottja is előfordul olyan esetben, amikor a felső légrétegek lesznek ritkábbak, mint az alatta levők. Ilyenkor a szemlélő a láthatár alatti tereptárgyakat a levegőben úgy látja mintha lebegnének. (2. ábra) Hazánkban a hortobágyon figyelhető meg a délibáb.

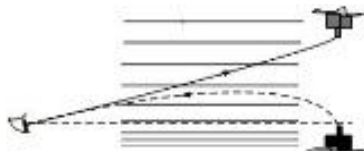
Amennyiben a jelenség állóvizek, tengerek felett következik be, hóátadás következtében eleinte a vízfelület, majd mélyebb rétegek is felmelegednek. A viszkozitás megváltozása hatással van a vízfelszín felett levő levegőréteg közti hóátadásra, a hókonvekció sebességére, az alábbi összefüggés szerint:

$$j_p = -\eta \frac{\partial v_y}{\partial x}, [3]$$

ahol; j_p - a sűrűség, η - a viszkozitás és $\frac{\partial v_y}{\partial x}$ a hőátadás sebességének gradiense.

A sűrűség megváltozása arányos a hőátadás sebességének a gradiensevel, negatív előjellel. Ez az összefüggés csaknem teljesen megegyezik a molekulák diffúzióját leíró Fick törvénnyel, vagy a Fourier féle hővezetés kalorikus egyenletével. A hőátadás sebességét a földrajzi hely, az évszak, napszak, stb. befolyásolja. A vízrétegek és felszín éves hőmérsékletváltozását diagramok segítségével szokás megadni. Ilyen diagramok a szakirodalomban megtalálhatók: [3] Tiszta, kissé hűvös nyári estéken a csillagos égboltot szemlélve találunk néhány olyan csillagot, amelyik pislog. Ha alaposabban megfigyeljük láthatjuk, hogy a fényük feltűnően kékes azokkal ellentétben, amelyek nem pislognak és fényük inkább a vörösbe hajlik. Erre a jelenségre kielégítő magyarázatot még nem találtak a tudósok, a jelenséget a „repülő árnyékokkal” hozzák összefüggésbe, amit Kepler is megfigyelt. Egy égitest fénye, ha kékesbe hajlik, akkor közeledő csillagról van szó, ha vörös, akkor távolodó. K. Exner végzett az úrben található fényforrások fényének elhajlásával kapcsolatos méréseket és azt találta, hogy a világűrből hozzánk érkező fényhullámok görbületének sugara a 4000m-t is eléri. [4], [10] A légkörben bekövetkező fényelhajlás jelenségével többen is foglalkoztak, érdekes megoldások és eredmények születtek.

[11]

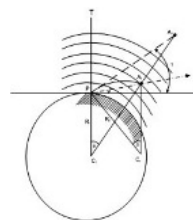


2. ábra

Az 1. és 2. ábrán a pályák görbülete attól függ, hogy a fény sűrűbb közegből érkezik ritkábbba, vagy fordítva. Egyik esetben

homorú, a másik esetben domború a pálya.

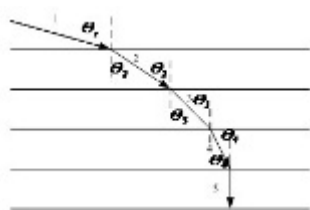
3. ábra



Ennél valamivel gyakoribb jelenség a fény teljes reflexiója, de a délibáb jelenségére is igen jó példa mindaz, amit nyáron autóvezetés közben láthatunk a felmelegedett aszfaltút felett. A távolban, a napsütötte országút bizonyos szakaszait úgy látjuk, mintha fel lenne locsolva és rövid időre nagyon messze levő autó, vagy gyalogos tükörképe is megjelenik időnként benne. Tovább haladva a kép eltűnik, majd az út másik szakaszán újra láthatóvá válik. A Földet övező különböző vastagságú légrétegekben, „...a folyton, de ismeretlen törvény szerint változó törésmutató miatt a sugárzás nem egyenes, hanem görbe vonalon halad”. A P pontban levő a szemlélő a 3. ábrán az A –val jelölt csillagot az égbolton nem az A1 helyen, hanem az A2 helyen látja, a légkörben lejátszódó „fényelhajlás következtében.

A refrakció a legkisebb a T tetőpontban. [4]

A Föld légköre egy jellemzően inhomogén közeg, amiben a fény refrakciója a Fermat elvvel magyarázható. (4. ábra) Ez az elv azt mondja ki, hogy a fénysugár olyan pályán halad, amelyre nézve két pont közti távolságot a legrövidebb idő alatt tudja befutni. Az alábbi egyenletek a Snellius-Descartes törvény általánosítása.



4. ábra

$$\begin{aligned} n_1 \cdot \sin \theta_1 &= n_2 \cdot \sin \theta_2 \\ n_2 \cdot \sin \theta_2 &= n_3 \cdot \sin \theta_3 \\ n_{r-1} \cdot \sin \theta_{r-1} &= n_r \cdot \sin \theta_r \end{aligned}$$

Általánosítva, és az y tengelyre vonatkoztatva a következőképpen

írható:

$$n(y) \cdot \sin \theta = \text{const} \quad [5]$$

A fényterjedés irányváltozásának differenciál egyenlete

Az optikai mérés technikában gyakran alkalmazott módszerekhez képest a gázok refrakciójának mérése jóval bonyolultabb, mint a folyékony és szilárd anyagoké, mivel ettől eltérő eljárást és eszközt igényelnek. A mérőberendezés kiegészítő (kiszolgáló) eszközeinek méretezéséhez

tisztában kell lennünk néhány alapvető gázdinamikai alapfogalommal. Mindenekelőtt tisztáznunk kell az alábbi függvénykapcsolatokat:

$$n = f(p, v, t, \rho),$$

ahol; n a közeg törésmutatója, p a nyomás, v a térfogat, t a hőmérséklet és ρ a gáz sűrűsége. Ez a függvény az alábbi összefüggésekkel írható le:

$$\frac{n-1}{n_0-1} = \frac{p}{p_0} \cdot \frac{T_0}{T} = \frac{p}{p_0} \quad [6]$$

Ez az ismert Biot-Arago-Lorenz törvény, amit ha kissé átrendezünk, akkor a következőt kapjuk:

$$n-1 = (n_0-1) \cdot \frac{p}{p_0} \quad [6]$$

ahol p_0 a normál állapotú gáz sűrűsége.

Levegőre, zöld fénynél: $n_0-1 = 294 \cdot 10^{-6}$ [6]

$$n = 1 + 0,000294 \cdot \frac{p}{p_0} \quad [6]$$

A törésmutató és a térfogat kapcsolatát a következő összefüggés írja le;

$$n = \frac{V_v}{V} = 1 + 0,000294 \cdot \frac{p}{p_0} \quad [6]$$

Induljunk ki a geometriai optika Snellius-Descartes törvényéből, ami az elektromágneses hullám terjedését írja le két homogén, lineáris és izotróp közeg határán;

$$\frac{n_2 \sin \alpha}{n_1 \sin \beta} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta} \quad [7]$$

hol, n_1, n_2 a közeg törésmutatója, α és β a belépő és kilépő sugár a határfelület normálisával bezárt szöge.

Az egyenletet átrendezve, kapjuk:

$$\sin \alpha = \frac{n_2}{n_1} \cdot \sin \beta \quad (1)$$

Két képzeletbeli közeg határára és onnan kilépő hullám terjedésének dy irányváltozását bevezetve;

$$\beta = \alpha + dy,$$

és a; $\sin(\alpha + dy) = \sin \alpha \cdot \cos dy + \sin dy \cdot \cos \alpha$, összefüggés felhasználásával, figyelembe véve azt, hogy $\cos dy = 1$ és $\sin dy = dy$, [8] $\sin \beta$ -ra a következő összefüggést kapjuk;

$$\sin \beta = \sin \alpha + dy \cdot \cos \alpha.$$

Ezt (1)-be behelyettesítve, kapjuk;

$$\text{Ha ebből kifejezzük } dy \cdot \cos \alpha\text{-t: } \sin \alpha = \frac{n_2}{n_1} (\sin \alpha + dy \cdot \cos \alpha) \quad (2)$$

$$dy \cdot \cos \alpha = \frac{\sin \alpha - \frac{n_2}{n_1} \cdot \sin \alpha}{\frac{n_2}{n_1}} = \left(\frac{n_1 - n_2}{n_1} \right) \cdot \sin \alpha, \quad (3)$$

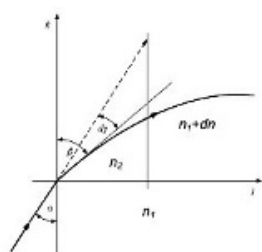
összefüggéshez jutunk.

Vizsgáljuk meg a fényhullám terjedését az 5. ábrán látható síkkoordináta-rendszerben. Tételezzük fel, hogy a fény a koordináta-rendszer IV. tér-negyedéből érkezik az origóba, az n_1 törésmutatójú tökéletes homogén, lineáris és izotróp közeg határára.

A törésmutató megváltozásának parciális differenciál egyenlete a következő:

$$n_1 - n_2 = \frac{\partial n}{\partial l} \cdot dl.$$

A fenti összefüggést a (3)-ba helyettesítve, kapjuk;



5. ábra

$$dy \cdot \cos \alpha = \left(\frac{\partial n}{\partial l} \cdot dl \right) \cdot \sin \alpha = \left(\frac{\partial n}{n_1 \cdot \partial l} dl \right) \cdot \sin \alpha \quad (4)$$

A hullám terjedésének irányszögének megváltozása az 1. ábrán látható koordináta rendszer l tengelyének mentén;

$$d\gamma = \frac{\partial n}{\partial l} \cdot \operatorname{tg} \alpha \cdot \frac{l}{n_1} \cdot dl, \quad (5)$$

A törésmutató megváltozását a k tengely mentén a láncszabály alkalmazásával a következők szerint kapjuk;

$$\frac{\partial n}{\partial k} = \frac{\partial n}{\partial l} \cdot \frac{\partial l}{\partial k},$$

Mivel $\frac{\partial l}{\partial k} = \partial \operatorname{tg} \alpha = \frac{l}{\cos^2 \alpha};$

$$\frac{\partial n}{\partial k} = \frac{\partial n}{\partial l} \cdot \frac{l}{\cos^2 \alpha} \quad (6)$$

Fejezzük ki a (6)-ból a törésmutató megváltozását az l tengely mentén és helyettesítsük az (5) egyenletbe:

$$d\gamma = \frac{\partial n}{\partial k} \cdot \sin \alpha \cdot \cos \alpha \cdot \frac{l}{n_1} \cdot dl \quad (7)$$

A két közeg képzeletbeli határáról kilépő sugár γ irányszögének megváltozását a (7) összefüggés írja le. Izotróp közegre a fenti összefüggés csak abban az esetben értelmezett, ha a törésmutató megváltozása (gradiense) a két tengely irányába és annak mentén, az alábbiak szerint megegyezik:

$$\frac{\partial n}{\partial l} = \frac{\partial n}{\partial k} \quad (8)$$

A fenti feltétel, a (6) egyenletből, csak $\alpha = 0^\circ$ -ra teljesül. Ezt nagyon kis szögek esetén akár el is fogadhatnánk, azonban az ok-okozati összefüggéseket ne veszítsük egy pillanatra sem szem elől! A fény közegjellemzőkre gyakorolt hatása nem teljesen tisztázott, ettől a továbbiakban tekintsünk el és vegyük a közeg tulajdonságait adottnak. Tudjuk azonban, hogy a törésmutató függ a közegben terjedő fény színétől. [8] Ha egy homogén közegről van szó, akkor szigorúan véve közeghatárról és belépési szögről nem is beszélhetünk. A Föld légköre nem izotróp, legkevésbé sem homogén közeg, ezért a fenti összefüggéseket mindenképpen érvényesnek tekinthetjük, abban az esetben, ha egy állandó mozgásban levő, turbulens közegben a közeghatár megadható, definiálható.

Gázhalmazállapotú közeg esetében a törésmutató és a sűrűség közt az alábbi összefüggés írható fel:

$$n - 1 = (n_0 - 1) \frac{\rho}{3\rho_0} \left[1 - \frac{2}{3} (n_0 - 1) \left(1 - \frac{\rho}{\rho_0} \right) \right], \quad [9]$$

Ez egy lényegesen bonyolultabb összefüggés, mint a szilárd optikai közegek esetében a törésmutató és sűrűség közti kapcsolatot leíró alábbi lineáris egyenlet:

$$\frac{\rho_2}{\rho_1} = \frac{n_2 - 1}{n_1 - 1}, \quad [6]$$

A levegőt is csakúgy, mint más gázt, gázkeveréket, folyékony és szilárd anyagot a geometriai optika homogén és lineáris közegként értelmez. A törésmutatót a fény sebességének a vákuumban, és adott közegben mért sebességének viszonyaként értelmezzük, a következők

szerint: $n = \frac{c}{v}$ [7]

ahol, n a közeg törésmutatója, c a vákuumban mért fénysebesség ($c = 3 \cdot 10^8 \text{ km/s}$) (általában elfogadott értéke $c=299\,792,5 \text{ km/s}$ [7], és v a vizsgált közegben mért fénysebesség. A fény sebességének mérésére 1926 és 1951 közt több eljárást és módszert dolgoztak ki a kutatók. Ezek közül a legismertebbek a; Michelson, Michelson-Pease és Pearson, Hüttel, Anderson, Bol, Essen, Bergstrand, Alakson és Froome féle mérési eljárások és a hozzá tartozó eszközök. A Kerr cella módszer eredményeként a levegő törésmutatója: $n=1,0002868$, [7]

A (9) egyenlet átrendezésével

$$n = 1 + (n_0 - 1) \frac{\rho}{3\rho_0} \left[1 - \frac{2}{3} (n_0 - 1) \left(1 - \frac{\rho}{\rho_0} \right) \right], \quad (10)$$

és k szerinti differenciálásával a törésmutató k tengely irányába vett gradiensét kapjuk. Legyen a továbbiakban $n_l = n$, és helyettesítsük a kapott parciális differenciálegyenletet (8) –ba. Ekkor a következő differenciál egyenletet kapjuk.

$$d\gamma = \left[\frac{1}{3} \cdot \frac{n_0 - 1}{\rho_0} \cdot \frac{\partial \rho}{\partial k} - \frac{2}{9} \cdot \frac{(n_0 - 1)^2}{\rho_0} \cdot \frac{\partial \rho}{\partial k} + \frac{2}{9} \cdot \frac{(n_0 - 1)^2}{\rho_0^2} \cdot \frac{\partial \rho^2}{\partial k} \right] \cdot \frac{\sin \alpha \cdot \cos \alpha}{1 + (n_0 - 1) \frac{\rho}{3\rho_0} \left[1 - \frac{2}{3} (n_0 - 1) \left(1 - \frac{\rho}{\rho_0} \right) \right]} dl \quad (11)$$

Az így kapott parciális differenciálegyenlet a gázhalmazállapotú közeg határfelületről kilépő fénysugár terjedésének irányváltozását adja meg a ρ sűrűség megváltozásának függvényében.

Mivel kis szögek esetében, $\cos \alpha \approx 1$, ($0 - 25^\circ$ -ig: $1 \div 0,89$ közti érték), vegyük n legyen a Michelson kísérletnél, fehér fény esetében meghatározott érték ($n=1,000225$). [7] Normál állapotú levegőnél ($t = 20^\circ\text{C}$, $p = 1,013 \cdot 10^5 \text{ Pa}$), $n=1,0003$ -nak szokás venni.

Ennek megfelelően a fenti egyenlet jobboldali törtje:

$$\frac{\cos \alpha}{1 + (n_0 - 1) \frac{\rho}{3\rho_0} \left[1 - \frac{2}{3} (n_0 - 1) \cdot \left(1 - \frac{\rho}{\rho_0} \right) \right]} \approx 1 \cdot$$

A (11) egyenlet az alábbiak szerint egyszerűbb formában is írható:

$$d\gamma = \left[\frac{1}{3} \cdot \frac{n_0 - 1}{\rho_0} \cdot \frac{\partial \rho}{\partial k} - \frac{2}{9} \cdot \frac{(n_0 - 1)^2}{\rho_0} \cdot \frac{\partial \rho}{\partial k} + \frac{2}{9} \cdot \frac{(n_0 - 1)^2}{\rho_0^2} \cdot \frac{\partial \rho^2}{\partial k} \right] \cdot \sin \alpha \cdot dl$$

Az egyenletben, a szögletes zárójelben azonos együtthatójú, de ellentétes előjelű tagok is szerepelnek. A pozitív előjelű tag nevezője négyzetes, ami gyorsabban növekszik, mint az előtte levő ugyanolyan együtthatójú, de negatív előjelű tag nevezője. A γ szög megváltozását a k tengely irányában a sűrűség befolyásolja, a szög a dl -től, mint függő változótól függően egy négyzetes, parabolikus függvény szerint változik, úgy ahogy az a 5. ábrán vastag vonallal jelöltem.

A kapott differenciál egyenletet az $n = 1 + 0,000294 \cdot \frac{\rho}{\rho_0}$ Biot –Arago-Lorenz törvénnyel

összehasonlítva, láthatjuk, hogy a k tengely mentén nagy sűrűségváltozás ($\frac{\partial \rho}{\partial k}$ - sűrűség gradiens) csak nagyon kis γ szögeltérést eredményez.

Összefoglalás

Egyszerű alapösszefüggésekből kiindulva sikerült igazolni azt, hogy a gázhalmazállapotú közegben haladó fény terjedési irányában bekövetkező változások és a sűrűség közt nem lineáris kapcsolat van, hanem ez az összefüggés négyzetes, amiből az következik, hogy a sűrűség gradiens lineáris megváltozása egy nemlineáris szögeltérést eredményez. Ennek a megállapításnak a jelentőségét fontosnak tartom hangsúlyozni, mert jelenség vizsgálatára szolgáló már megépült, de még mindig fejlesztés alatt álló zárttéri mérőeszköz, interferométer és kiszolgáló részegységeinek megtervezésében ennek nagyon fontos szerepe van. A légkörben bekövetkező refrakció által kiváltott jelenségek észlelése egyszerű, de mérése, vizsgálata és rögzítése annál nehezebb. A szabadtéri mérésektől csak a jelenség észlelése, bizonyítása várható, semmiképpen sem a mélyreható összefüggések feltárása. Ez utóbbi csak zárttéri berendezésekkel végezhető, aminek megtervezése, kivitelezése és folyamatos fejlesztése időigényes és költséges feladat.

Irodalomjegyzék

1. A. CSUKA A: *Modelling and Simulation Systems for 21 Century*: Informatika, XIII. évf. 2. szám (38.), ISSN 1419-2527, pp 18-21
2. GYULAI Z. : *Kísérleti fizika II. rész*, Tankönyvkiadó, Budapest, 1954, pp193-216
3. M. ALONSO-E.J.FINN: *Physique Générale I.*, InterÉditions, Paris, 1986, ISBN 2-7296-0136-8, pp481-486
4. BÁRÁNY N.: *Optikai műszerek I.*, Nehézipari Könyv –és Folyóiratkiadó Vállalat, Budapest,1953, pp 218-220
5. M. ALONSO-E.J.FINN: *Physique Générale II.*, InterÉditions, Paris, 1986, ISBN 2-7296-0136-8, pp445-447)
6. Dr. GRÚBER J.-Ifj. SZENTMÁRTONY T: *Gázdinamika*, Tankönyvkiadó, Budapest, 1952, pp 90-91
7. Dr. ÁBRAHÁM Gy.: *Optika*; Panem Kft kiadó Budapest, 1997; ISBN 963 545 144 X; p 26,29, 286, 292,
8. L. EULER: *Foundations of Differential Calculus*, Springer Verlag, New-York, 2000, p116
9. Prof.rer.nat.habil.W. BRUNNER:*Wissenspeicher Lasertechnik*, VEB Fachbuchverlag Leipzig, 1982, seite:28-29,
10. M. E. THOMAS, R. I. JOSEPH: *Astronomical refraction*, (URL: <http://techdigest.jhuapl.edu/TD/td1703/thomas.pdf>) (2012. nov. 4.)
11. Ch. HIRT, S. GUILLAMUE: *Monitoring of the refraction coefficient in the lower atmosphere using a controlled setup of simultaneous reciprocal vertical angle measurements*, URL: http://espace.library.curtin.edu.au/webclient/StreamGate?folder_id=0&dvs=1352203644200~19&usePid1=true&usePid2=true , (2012. nov. 4.)

Absztrakt:

A túlzott szorongás pszichológiai betegség, amely a félelmi rendszer maladaptív, azaz rosszul alkalmazkodó működéseként definiálható. A felnőtt magyar populáció 25%-a érintett a szorongás valamilyen formájában. A generalizált szorongásos kórkép kialakulásának oka lehet a félelmi rendszer rossz alkalmazkodása, mely során értelmetlen ingerekhez kellemetlen asszociációk társulnak. A rosszul lezajlott tanulási folyamat háttérében epigenetikai változások állhatnak, melyek a DNS szekvencia módosítása nélkül okoznak hosszantartó génexpressziós változásokat. A legtöbbet kutatott epigenetikai változás a hiszton-fehérjék acetilációs szintjének módosulása.

Kísérletünkben a szorongással összefüggő hiszton-acetilációs szintet vizsgálunk Western-blot analízissel két beltenyésztett egértörzsen, melyek eltérő szorongási szintet mutatnak egy sor, viselkedési teszten (AX, szorongó és nAX, nem szorongó törzs). A vizsgált agyterületek közül a szorongással összefüggő ventrális hippocampusban tapasztaltuk a legnagyobb különbséget a H4K12 acetilációs szintben, ahol a nAX törzsben szignifikánsan kevesebb acetilált hiszton volt. A klinikailag hatékony szorongásoldó, a buspiron a nAX törzsben a ventrális hippocampusbeli Ac-H4K12 szintet növelte, míg az AX törzs esetén a prefrontális kéregben okozott acetil-szint növekedést. Ezek az adatok alátámasztják az epigenetikai változások jelentőségét a pszichiátriai kórképek kialakulásában.

Kulcsszavak: egér modell, szorongás, hippocampus, prefrontális kéreg, hiszton-acetiláció, buspiron

Bevezetés / irodalmi áttekintés

1. Szorongás

Az élet minden területén találunk stresszhez vezető élményeket, melyek nemcsak akut, de krónikus stresszhez is vezethetnek, mély depressziót, vagy más pszichiátriai rendellenességet kiváltva. A környezeti tényezők akár csak a genetikai, epigenetikai, valamint az idegi folyamatok, szabályozhatják a stresszhez való alkalmazkodást [1].

A szorongás az egyik alapvető érzelmi típusunk, azonban túlzott kifejeződése számos szorongásos kórképhez vezethet. A félelmi reakciókban kiemelt szerepet játszik a ventrális hippocampus → mediális prefrontális kéreg → amygdala kör, melyben a hippocampus közvetíti a kontextuális információt, míg a prefrontális kéreg határozza meg, hogy avertív-e a környezet (*gatekeeper*) [2].

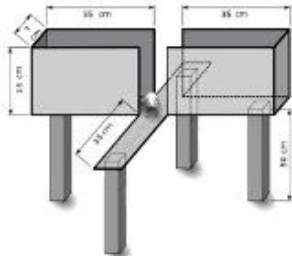
A közelmúltban igazolták, hogy a ventrális hippocampus, és nem a dorsális hippocampus, felelős a normális mértékű szorongás-kapcsolatos magatartásért [3]. A dorsális hippocampus közvetíti a térbeli, míg a ventrális az emocionális információt.

A szorongásos kórképek okaként a rosszul rögzült félelmi tanulást (*maladaptive fear learning*) emelhetjük ki, melynek hatására értelmetlen ingerek is félelmi reakciókat váltanak ki [4]. Az ilyen hosszantartó viselkedésbeli változások és memórianyomok legalább részben epigenetikailag szabályozottak. Az epigenetikai szabályzás egyik fő mechanizmusa a hiszton fehérjék acetilációs-szintjének szabályozása hiszton-acetiltranszferázokon (HAT) és hiszton deacetilázokon (HDAC) keresztül.

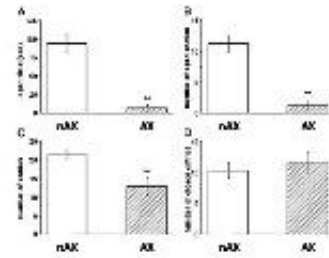
A kísérleti állatok szorongási szintjének vizsgálatára különböző tesztek léteznek. Ezek közül a kutatócsoportunk által is használt módszert ismertetem a következő pontban.

1.1 Emelt keresztpalló teszt (Elevated Plus Maze, EPM)

Az emelt keresztpalló teszt a rágcsálók veleszületett félelmi explorációs konfliktus-modellje. Az apparátus kb. 50-80 cm magas állványon helyezkedik el. A centrális zónából két magasított falú palló, illetve két nyitott kar ágazik el. A rágcsálók a zárt karban nagyobb biztonságban érzik magukat, mint a nyitott karban, de ha a szorongási szintjük normális, idővel megnő az explorációs kíváncsiságuk és több időt fognak eltölteni a nyílt térben (1. ábra) [5].



1. ábra: Az emelt keresztpalló apparátus sematikus ábrája: a centrális zónából két magasított falú palló, illetve két nyitott kar ágazik el. A rágcsálók a zárt karban nagyobb biztonságban érzik magukat, mint a nyitott karban. De, ha a szorongási szintjük normális, idővel megnő az explorációs kíváncsiságuk és több időt fognak eltölteni a nyílt térben [5].



2. ábra: Viselkedési paraméterek szorongó (AX) és nem-szorongó (nAX) egereknél emelt keresztpalló teszt esetén. A: Nyitott karban töltött idő; B: nyitott karba történő kilépések száma; C: az összes kilépések száma; D: zárt karba történő belépések száma. ** $p \leq 0,01$ [6].

A teszt során különböző változókat regisztrálnak (2. ábra), úgymint:

- a középre lépések számát,
- a zárt karba történő belépések számát,
- a nyílt karba történő kitekintések számát,
- milyen hosszú ideig tartózkodik az állat a zárt karban,
- milyen hosszú ideig tartózkodik a centrális zónában.

1.2 Epigenetikai módosítások: hiszton módosítások

A DNS a kromatinban helyezkedik el. A kromatin szerveződése több lépcsős folyamaton keresztül történik. Először a DNS két szála kettős hélix szerkezetet vesz fel, mely a hiszton fehérjékre tekeredve nukleoszómákat formál. A nukleoszómák füzerszerűen ismétlődnek szakaszonként, és szabályosan összetömörödve alkotják a kromatin szálát. A kromoszóma működésétől függően a kromatin szál feltekeredésével, hurkolódásával további kondenzálódás érhető el (3. ábra). Szerkezete dinamikusan változik az egyedfejlődés és differenciálódás alatt. Fontos szerepet tölt be a gének kifejeződésében, és a DNS megkettőződésében, a replikációban is [7].

Az úgynevezett eukromatinban a hiszton fehérjék nem kötődnek szorosan a DNS-hez, ez által biztosítva laza, nyitott szerkezetet, melyen sokféle molekula, fehérje hozzáférést nyerhet a DNS megfelelő (szabályozó, kódoló) régióhoz. A génexpresszió aktív, szinte folyamatos az mRNS átírás. Ezzel szemben a jobban kondenzálódott rendeződött, zárt szerkezetű heterokromatin inaktív. A DNS-t körülvevő hiszton fehérjék szoros kapcsolata miatt az RNS polimeráz (DNS-ről RNS átírást végző) enzim nem fér hozzá a DNS-hez. A gének expressziójának ezért fontos szabályozója a kromatinszerkezet, melynek megváltozása szükséges az expresszió hosszú távú változásához [7].

A hisztonok olyan kisméretű fehérjemolekulák, melyek jellegzetessége, hogy pozitív töltésű aminosavakban (arginin, hisztidin, lizin) gazdagok. A hiszton fehérjéknek 5 típusa ismert: H1; H2A; H2B; H3 és a H4 hisztonok, amelyek közül a H1-es hiszton kivételével mindegyik típus részt vesz a 147 bp hosszú DNS szerkezeti alapegységének, a nukleoszómának a kialakításában (4. ábra). Ezeket a nukleoszómális hisztonokat acetilálják, metilálják, (stb.) az epigenetikai módosító enzimek, melyek a DNS metilációval együtt alkotják az epigenetikai kód nagy részét [8]. Ez minden sejt esetében elvileg egyedi lehet, ami főleg az idegsejtek esetében válik érdekessé.

Az eltérő hiszton módosítások együttműködő, vagy ellentétes kölcsönhatást gyakorolnak a kromatinhoz kötődő fehérjékkel, amivel a transzkripcionálisan aktív vagy csendes állapotok közti dinamikus átmeneteket szabályozzák és szerepet játszanak a DNS megkettőződésében, a DNS hibák javításában és a mitózisban is [9]. A hisztonok pozitív töltésű lizin oldalláncai a DNS negatív töltésű foszfát csoportjaihoz szorosan kapcsolódnak. Az aktív géneknél vagy promótereiknél a hisztonok - főként a H3 és H4 - nagyon acetiláltak. Acetilációjuk során a nettó töltéseik semlegesítődnek, és a nukleoszómális „gyöngyfűzér” becsomagoltsága csökken, ily módon a DNS hozzáférhető lesz a transzkripció faktorok számára. Ezáltal a hiszton acetiláció, mint a kromoszómákon található epigenetikai jel, a transzkripcióra való alkalmasságot jelöli. Deacetilációjukkal ellentétes folyamat játszódik le, a transzkripció gátlódik, és a kinyúló hiszton

végek represszor fehérjéket kötnek meg [10]. Egyes esetekben a DNS metiláció és a hiszton deacetiláció egyidejűleg eredményezi a géncsendesítést [11].

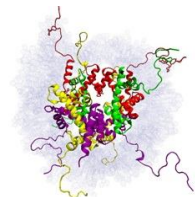
A kromatin szerkezet dinamikus átmeneteit a kapcsolódó nem-hiszton típusú kromoszómális fehérjék biztosítják. Közülük kiemelkedő fontosságúak a „hiszton kódot” előállító és azt leolvasó fehérjék, mint például a hiszton acetiltransferáz (HAT) és a hiszton-deacetiláz (HDAC) enzimek, melyek közösen együttműködve határozzák meg az általános genom szintű hiszton acetiláltsági állapotot. Ezáltal a transzkripció állapotok közötti központi kapcsolóként működnek [12].



3. ábra: A kromatin szerveződése és a nukleoszóma szerkezeti felépítésének kialakulása. Első lépésben kialakul a DNS kettős hélix szerkezete, mely a hiszton fehérjékre tekeredve nukleoszómákat formál. A nukleoszómák fűzerszerűen ismétlődnek szakaszonként, és szabályosan összetömörödve alkotják a kromatin szálát. A kromoszóma működésétől függően a kromatin szál feltekeredésével, hurkolódásával további kondenzálódás érhető el. A hiszton fehérjéknek 5 típusa ismert: H1; H2A; H2B; H3 és a H4 hisztonok, amelyek közül a H1-es hiszton kivételével mindegyik típus részt

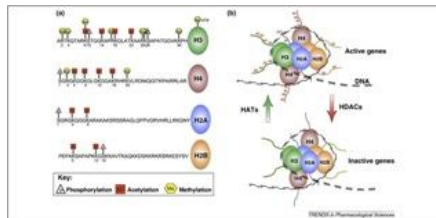
vesz a 147 bp hosszú DNS szerkezeti alapegységének, a nukleoszómának a kialakításában [8].

4. ábra: A nukleoszóma fő szerkezete a hisztonokkal, 1.9 Å felbontásban. H2A (sárga), H2B (lila), H3 (piros) és H4 (zöld), valamint a DNS kettős hélix szerkezete a centrális hiszton oktamer körül (szürkés-kék). (forrás: PDB 1KX5).



Az agyban történő géneexpresszió változás lehet a kulcs az öregedés és a neurodegeneratív folyamatok közötti kapcsolatban. A hiszton-acetiláció egy átmeneti epigenetikus módosulás, melyhez rendszerint aktív géneexpresszió társul, ezáltal lehetővé téve a kromatin plaszticitást. Ez utóbbi kapcsolatban áll a tanulási folyamatokkal és a memóriával a felnőtt agyban.

Ezek a folyamatok még nem teljesen feltérképezettek. Az epigenetikai mechanizmusok, mint a DNS metiláció és a hiszton acetiláció rendkívül fontosak az emlékezés folyamatában, mert hosszútávon megváltoztatja a géneexpressziós mintázatot, külső ingerek hatására. (5. ábra). A megváltozott kromatinplaszticitás és hiszton-acetiláció a kognitív funkciók hanyatlásához, neurodegenerációhoz és neuropszichiátriai kórfolyamatokhoz vezethet [13].

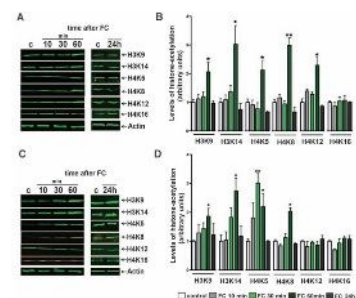


5. ábra: A géneexpresszióban résztvevő főbb, ismert hiszton módosítási módosításokat szenvednek el, mint például a foszforiláció, acetiláció és a metiláció. Ezek a módosítások eredményezik a különböző mintázatokat, azaz a hiszton-kódot, ami a

géneexpresszióra kihatással van. (b) A hiszton-acetiláció a hiszton-acetiltransferázok (HAT-ok) és a hiszton-deacetyltransferázok (HDAC-ok) által szabályozott [13].

Az öregedéssel a memória megromlik, azonban ennek pontos mikéntjére még nincs meg a magyarázat. Egyes kísérletek azt mutatják, hogy a megváltozott hippocampális kromatin plaszticitás összefüggésben állhat ezzel a problémával. Tanulás alatt az idősebb egerekben specifikus dereguláció mutatkozott a H4K12 acetilációs szintben. Ez azt sugallja, hogy a H4K12 acetiláció deregulálódása egy korai markere lehet az öregedést kísérő kognitív hanyatlásnak (6. ábra) [14].

6. ábra: Csökkent tanulási funkció és emlékezés figyelhető meg a 16 hónapos egereknél, ami korrelál a H4K12 acetilációs szint csökkenésével. (A) 3 hónapos egerek hiszton acetilációs szintjét reprezentáló immunoblot félelmi kondicionálást követően (fear conditioning, FC). A kontroll egerekkel (c) azonos módon bántak, de ezek nem kaptak láb-sokkolást. (B) Az (A) ábrán bemutatott Western-blot kiértékelése. (C) Az analízis a (A) pontban leírtakkal egyezik, de itt 16 hónapos egerek voltak az alanyok. (D) (C) ábrán bemutatott Western-blot kiértékelése. (** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ a kontroll függvényében) [14].



2. Célkitűzés

A pályamunkám elkészítése során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Van-e különbség az agyi H4K12 acetilációs szintben a szorongó illetve a nem szorongó egerek között?
2. Milyen hatással van a H4K12 acetilációs szintre a szorongásoldóval történő kezelés?

3. Anyagok és módszerek

3.1 Kísérleti állatok és tartási körülményeik

Az EGIS volt állatház vezetője, dr. Müller Géza által kitenyésztett hiperszorongó egerek jelentős szorongást mutatnak emelt-keresztpalló tesztben, nyílt porond tesztben, és fény-sötét kamra tesztben, jó modellként szolgálhatnak a generalizált szorongásos zavar (GAD) vizsgálatához.

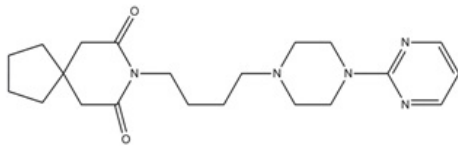
Kísérleteinkben 3 hónapos, beltenyésztett, hím egereket használtunk. Az állatok egy erre kialakított, klimatizált állatházban (a hőmérséklet 22 ± 1 °C, a relatív páratartalom 65-70 %-os) voltak, ahol külön ketrecekben helyeztük el az állatokat. A természetes napszaknak megfelelő mesterséges megvilágítást alkalmaztunk, 12 óra sötét és 12 óra világos periódust biztosítottunk. A világos periódus reggel 7 órakor kezdődött. Az állatok tápot és csapvizet *ad libitum* fogyaszthattak. Az állatok tartásánál és a kísérletek során az állatetikai kódex szabályait betartva jártunk el (European Community Council Directive - 1986. November 24. 86-609-EEC).

3.2 A szorongásos állapot meghatározása

Az emelt keresztpalló teszttel megmutatható, hogy egyértelmű különbség van nAX és AX fenotípusok között. Az egerek explorációs viselkedését tanulmányozva regisztráltuk a nyitott karban, illetve a zárt karban eltöltött időket.

3.3 Buspiron

Jelen dolgozatban a buspiron szorongásoldó hatását tanulmányoztuk. A buspiron egy nem benzodiazepin, azaspirodekándion származék, melyet a humán klinikumban is használnak, a szorongásos zavarok kezelésére (7. ábra).



7. ábra: 8-[4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)butil]-8-azaspiro[4.5]dekán-7,9-dion

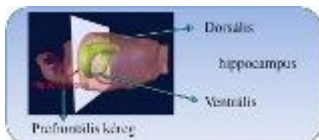
A buspiron az 5-HT-1_A receptorok parciális agonistája, szorongásoldó és antidepresszáns tulajdonságokkal rendelkezik. Anxiolitikus hatását főleg a szerotonerg rendszer modulálásával feje ki. Elsősorban generalizált szorongásos állapotokban alkalmazzák, hatása lassan alakul ki, ezért nem alkalmas akut szorongásos rohamok kezelésére. Előnye a benzodiazepinokkal szemben, hogy nincs hipnotikus és izomrelaxáns hatása, nem okoz motoros és kognitív teljesítménycsökkenést. Alkalmazása során nem alakul ki sem tolerancia, sem dependencia, elhagyásakor nincsenek megvonási tünetek [15].

Az egereket 2 hónapos koruktól kezdve kezeltük 5-HT-1_A receptor parciális agonistával, azaz buspironnal 1 hónapon keresztül 2,5 mg/testtömeg kg koncentrációban, melyet minden nap intraperitoneális (i.p.) injekcióban kaptak meg.

3.4 Hiszton extrakció

A hiszton extrakciót agyszövetből készítettük. Az egereket dekapituláltuk, mikrodisszekciót végeztünk és a ventrális hippocampust, a dorsális hippocampust, illetve a prefrontális kérget külön választva azonnal lefagyasztottuk a mintákat (8. ábra).

Anatómiai lokalizáció:

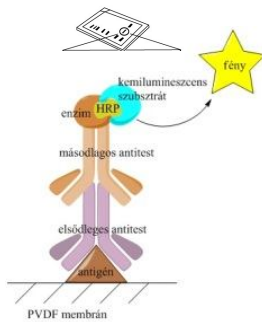


8. ábra: Az általunk vizsgált agyrégiók anatómiai elhelyezkedése.

Az immunoblothoz a lizátumokat a következőképpen preparáltuk: Az agyszövetekből homogenizáló pufferrel izoláltuk a hisztonokat (50 mM Tris- HCl, 150 mM NaCl, 2 mM EDTA, 1 % TritonX-100; PMSF; Na-Butirát), majd 4°C-on inkubáltuk, 15 percig centrifugálás előtt, mely 2,000 r.p.m. (400 g) fordulaton történt 10 percig. TX pufferben történő mosási fázis után a pelletet 0,2 M sósavban oldottuk fel, majd éjszakán át 4°C-on, rotátoron hagytuk inkubálódni. Másnap 10,000 r.p.m-en (9,300 g) centrifugáltuk a mintákat 10 percig. A felülúszót ezt követően egy új csőbe pipettáztuk, és -80 °C-on tároltuk felhasználásig.

3.5 SDS-PAGE és Western-blot hibridizáció

A Western-blot, vagy más néven immunoblot segítségével, specifikus elsődleges antitest felhasználásával detektálni tudjuk az általunk keresett fehérjéknek a különböző mintákban jelenlevő relatív mennyiségét (9. ábra).



9. ábra: A Western-blot hibridizáció során alkalmazott indirekt jelölés sematikus ábrája.

A Western-blot módszer röviden:

Az SDS-PAGE gél elektroforézis a legszélesebb körben elterjedt fehérje elválasztási technika. Az SDS egy anionos detergens, amely a fehérjék elsődleges szerkezetének megbontása nélkül képes komplexet alkotni bármilyen méretű és töltésű polipeptid láncsal. Az elektroforézis során a fehérjéket egy térhálós szerkezetű gélben, poliakrilamid gélben vándoroltatjuk elektromos áram segítségével, amely mint egy molekulaméret-szűrőként funkcionál. Ez a hatás a gél átlagos pórusméretétől függ.

A szétválasztott fehérjéket PVDF membránra transzferáljuk, ezt nevezzük „blottolásnak”. Legelterjedtebb az elektroforetikus transzfer, mely során elektromos áram segítségével a gélben lévő fehérjéket mobilizáljuk a gélből a membránra, amely nem specifikus hidrofób kötéssel megköti a fehérjéket. Mivel a membrán nagy hatékonysággal megköt minden fehérjét, ezért a mintában lévő fehérjék által szabadon hagyott membrán felületet le kell fednünk, hogy a későbbiekben ne kösse meg a kimutatáshoz használni kívánt fehérje természetű antitesteket, illetve hogy csökkentsük az egyéb aspecifikus kötődéseket. Ezt nevezzük blokkolásnak. Következő lépés a jelölés, mely indirekt antigén-antitest kötődési reakción alapuló módszer, mivel nagy az érzékenysége és változatos jelölési megoldásokat tesz lehetővé. A detektálás során másodlagos antitesthez kötünk olyan enzimet, mely a szubsztrátjával reakcióba lépve kemilumineszcenciát eredményez [16].

A kísérlet menete:

A fehérje koncentrációkat NanoDrop ND-1000 UV-Vis spektrofotométerrel (NanoDrop Technologies) mértük le. Kétszeres fehérje mintapuffert (végkoncentrációk: 250 mM Tris-HCl pH 6,8%; 4% SDS; 20% glicerol; 10% 2-merkaptotanol; 0,04% brómfenolkék) adtunk mindegyik mintához. Mindegyik mintából 15 µg fehérjét vittünk fel és futtattunk meg az 5% akrilamid koncentráció gélben és 15% akrilamid szeparáló gélben. A fehérje gélben ezt követően polivinilidén-difluorid (PVDF) membránra blottoltuk.

Hibridizálás, azaz a keresett fehérjék specifikus jelölése és detektálása:

A membránt tejpor 5%-os 1*PBS oldatával blokkoltuk szobahőmérsékleten 1 órán keresztül. Az általunk keresett fehérjéket specifikus antitestek felhasználásával jelöltük. Az Ac-H4K12 antitestet (Millipore, 1:5000) az acetiláltság mértékének megállapítására, a H3 antitestet (Abcam, 1:5000) pedig, mint viszonyítási paramétert alkalmaztuk, hogy normalizálhassuk, és ez által össze tudjuk hasonlítani az egyes mintákból származtatott értékeket. Mivel a H3 ugyanakkora arányban található a nukleoszómában, mint a H4, ezért használhatjuk fel ezeket, az egymáshoz képesti arány meghatározásához. A hibridizációt éjszakán át, 4 °C-on végtük. A membránt ezt követően 1*PBS-T (0,1% Tween) oldattal mostuk háromszor 5 percig. Másodlagos antitestként 1:5000-es hígításban goat anti-rabbit, HRP enzimmel konjugált IgG-t alkalmaztunk, melyet tejpor 5%-os 1*PBS oldatában készítettünk el. A másodlagos ellenanyaggal való egy órás inkubálást követően a membránt háromszor mostuk. Immunoblot reagens (Lumi-Light Western Blotting Substrate, Roche) segítségével hívtuk elő a jeleket a membránunkról, „ChemiDoc™ XRS+ System with Image Lab™ Software”-t alkalmazva.

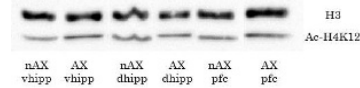
4. Kísérleti eredmények

4.1 Kezelés nélküli szorongó és nem-szorongó egerek acetilációs szintje a H4K12 helyen

Kísérleteink megkezdésekor először arra voltunk kíváncsiak, hogy alapvetően van-e különbség a szorongó és a nem-szorongó egértörzs között. Ennek felderítése érdekében első lépésként e két törzsből származó mintákat preparáltunk és vittünk fel a SDS poliakrilamid gélünkre. A Western-blot hibridizációt teljes H3 és Ac-H4K12 tartalmú tejpor 5%-os 1*PBS oldatával

végeztük. A legmegfelelőbb koncentrációnak mindkét antitest esetén az 1:5000 arányú hígítás mutatkozott (10. ábra).

10. ábra: Reprezentatív Western-blot a nAX és AX egerek ventrális hippocampusában (vhipp), dorsális hippocampusában (dhipp) és prefrontális kérgében (pfc) a H4K12 acetilációs szint meghatározására, a teljes H3-hoz viszonyítva.

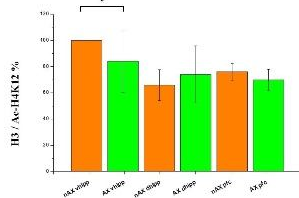


A membránunkon az egyes oszlopokban a sávok különböző területűek. Az egyes sávok területe arányos a sávot alkotó molekulák mennyiségével. A futtatás során fellépő torzulások korrekcióját R_f (relatív front) kalibrálással küszöbölhetjük ki. Az R_f -érték egy 0,0 és 1,0 közé eső valós szám, mely kifejezi a sáv által megtett távolságot a futtatás során. A gélek intenzitását kvantifikáltuk, és a relatív intenzitás adatokból meghatároztuk az egyes oszlopokban a kapott két sáv, a H3 és az Ac-H4K12 egymáshoz képesti arányát.

A nAX és AX törzsek ugyanazon agyrészeinek Ac-H4K12 szintjét tanulmányoztuk.

A kiértékelését követően azt kaptuk eredményül, hogy a három, általunk vizsgált agyrégió közül a ventrális hippocampus H4K12 acetilációs szintjében van nagyobb eltérés, az AX egerek acetilációs szintje magasabb. Ugyanakkor érdemes megjegyezni, a dorsális hippocampus és a prefrontális kéreg Ac-H4K12 szintje között nem találtunk jelentős különbséget.

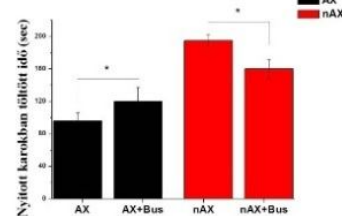
Az egyes Western-blot analízis eredményeit táblázatban összesítettük és statisztikai analízisnek vetettük alá. A 11. ábra az így kapott adatokat mutatja a szorongó és nem szorongó egértörzsből. Az értékelés során 100 %-nak vettük a nAX ventrális hippocampusban mért értékeket, és ehhez viszonyítottuk a többi agyrégió relatív Ac-H4K12 szintjeinek adatait.



11. ábra: H4K12 acetiláció különbség. AX (szorongó) és nAX (nem-szorongó) állatok hiszton-acetilációs vizsgálata (Ac-H4K12). Az értékelés során a nAX egyedek ventrális hippocampusában mért értékeket vettük 100 %-nak. Mivel jelen esetben a teljes H3 és az Ac-H4K12 arányáról van szó, ezért acetiláció-szint növekedés hatására az arányszám kisebb lesz. $p < 0,05$; Student t -teszt; $n=7$, hibasávok az átlag standardhibáját (SEM) jelzik.

4.2 Szorongásoldóval történő kezelés hatása az acetilációs szintre szorongó és nem szorongó egerekben

A klinikumban hatékony szorongáscsökkentő hatóanyagot, a buspiron alkalmaztuk a szorongás csökkentésére. A szorongásoldó hatásának vizsgálatára ebben az esetben is végeztünk emelt keresztpalló tesztet, valamint Western-blot analízist.



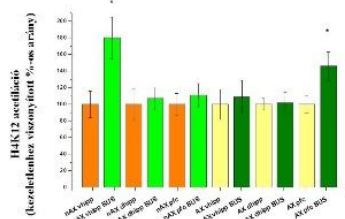
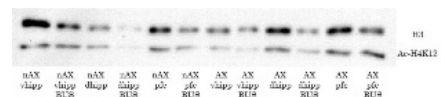
12. ábra: Szorongásoldó buspironnal (Bus) kezelt AX (szorongó) és nAX (nem-szorongó) egerek EPM vizsgálata. $n=10$, $p < 0,05$, Student t -teszt, a hibasávok az átlag standardhibáját (SEM) jelzik.

Az EPM-ben láthatóvá vált a buspiron szorongásoldó hatása az AX állatokban, de az eredetileg nAX egereknél szorongást idézett elő

(12. ábra).

Az emelt keresztpalló teszt után érdeklődéssel vártuk a Western-blot eredményét (13. ábra).

13. ábra: Reprezentatív Western-blot kép. AX (szorongó) és nAX (nem-szorongó) egyedek agyrégióinak H4K12 acetilációs szint vizsgálata kezeletlen kontroll és buspironnal (Bus) kezelt egerek esetén.



Az egyes sávok intenzitását hasonlóképpen kvantifikáltuk, mint ahogy azt a 4.1.-es pontban ismertettem, azaz meghatároztuk az egyes oszlopokban a két fehérje-sáv, (H3 és az Ac-H4K12) egymáshoz képesti arányát. A kapott értékeket statisztikai analízisnek vetettük alá és az eredményeket diagramba foglaltuk. Az értékelés során a nAX egyedek ventrális hippocampusában mért értékeket vettük 100 %-nak, és ehhez viszonyítottuk a többi agyrégió relatív Ac-H4K12 szintjeinek adatait (14. ábra).

14. ábra: A Western-blot eredmények statisztikai kiértékelése. Megfigyelhető a buspiron (BUS) hatása a nAX törzs ventrális hippocampusára és az AX törzs prefrontális kéreg régiójára gyakorolt

acetyl-szint növekedésben. Az értékelés során a nAX egyedek ventrális hippocampusában mért értékeket vettük 100 %-nak. $p < 0,05$; Student t-teszt; $n = 8$, hibasávok az átlag standardhibáját (SEM) jelzik.

A krónikus kezelés hatására a buspiron a nAX egerekben a ventrális hippocampusban, míg AX egerekben a prefrontális kéregben növelte az acetilációs-szintet jelentős mértékben. Érdekes tény, hogy ez a hatás olyan helyen mutatkozott, amely a térbeli információk feldolgozásáért felelős régiókkal van összefüggésben.

A buspiron terápia nAx állatoknál a dorsális hippocampusban nem fejtett ki hatást a kontrollhoz képest, a prefrontális kéregben - a ventrális hippocampusnál tapasztaltakhoz képest - egy sokkal kisebb szintű acetilációs-szint növekedés figyelhető meg.

Szorongó egyedekben nem volt hatással a ventrális hippocampusra az anxiolitikum. A dorsális hippocampusban kismértékű acetilációs-szint növekedés észlelhető.

Ezeket az eredményeket figyelembe véve megállapítható, hogy a krónikus buspiron kezelés kihat a H4K12 acetilációs szint megváltozására.

Természetesen megjegyzendő, hogy a jelen dolgozatban bemutatott eredmények és hatások messze nem nyújtanak globális képet az epigenom változásáról, hiszen, mint arról a bevezetőben is már szó esett, sokkal többféle lehetőség kínálkozik az epigenetikai mintázat „átprogramozására”.

5. Diskusszió

Kísérleteinkkel igazoltuk, hogy alapvetően van különbség az AX törzs és az nAX törzs között. A Western-blot-os vizsgálataink megmutatták, hogy a H4K12 acetilációs szintje a ventrális hippocampusban tér el leginkább a két törzsből, mégpedig az AX szintje magasabb. Érdekes, hogy nem találtunk jelentős különbséget a dorsális hippocampus és a prefrontális kéreg Ac-H4K12 szintje között. Ezek az eredmények alátámasztják a ventrális hippocampus szerepét a szorongásos viselkedés kialakításában [2, 3].

A klinikailag hatékony szorongásoldó, a buspiron, krónikus kezelést követően csökkentette a szorongást az AX, míg növelte a nAX állatokban az emelt keresztpalló teszt szerint. A szerotonin rendszer túlzott működése agressziót és szorongást válthat ki. Az AX állatokban viszont az alulműködő 5-HT rendszer idézi elő a szorongást, melyet mérsékel egy 5-HT agonista, jelen esetben a buspiron [17].

Eredményeink szerint a buspiron kettős hatása korrelál a szorongásért felelős agyi területek H4K12 acetilációs szintjének változásával. Az AX egerekben a buspiron a prefrontális kéregben növelte az Ac-hiszton szintet, míg a nAX állatokban a ventrális hippocampusban figyelhető meg Ac-szint növekedés. Természetesen a jelen eredmények messze nem nyújtanak teljes képet az epigenom változásáról, de mindenképpen említésre méltó, hogy a két, szorongással összefüggő agyi területben történt epigenetikai változás, míg a dorsális hippocampusban, mely inkább a térbeli információkat dolgozza fel, nem volt hatása a buspironnak.

Az epigenetikai változások hatásának vizsgálata a kognitív funkciókra és az öregedésre az utóbbi években a kutatások homlokterében áll. Eredményeink alátámasztják a hiszton-acetilációs változások jelentőségét a szorongás kialakulásában.

Irodalomjegyzék

1. Feder, A., E.J. Nestler, and D.S. Charney, *Psychobiology and molecular genetics of resilience*. Nat Rev Neurosci, 2009. **10**(6): p. 446-57.
2. Gordon, J.A. and R. Hen, *Genetic approaches to the study of anxiety*. Annu Rev Neurosci, 2004. **27**: p. 193-222.
3. Bannerman, D.M., et al., *Regional dissociations within the hippocampus - memory and anxiety*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2004. **28**(3): p. 273-283.
4. Garakani, A., S.J. Mathew, and D.S. Charney, *Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment*. Mt Sinai J Med, 2006. **73**(7): p. 941-9.
5. Pellow, S., et al., *Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat*. J Neurosci Methods, 1985. **14**(3): p. 149-67.
6. Szego, E.M., et al., *A mouse model of anxiety molecularly characterized by altered protein networks in the brain proteome*. Eur Neuropsychopharmacol, 2010. **20**(2): p. 96-111.
7. Dulac, C., *Brain function and chromatin plasticity*. Nature, 2010. **465**(7299): p. 728-35.

8. Alberts, B., J.H. Wilson, and T. Hunt, *Molecular biology of the cell*. 5th ed. 2008, New York: Garland Science. xxxiii, 1601, 90 p.
9. Peterson, C.L. and M.A. Laniel, *Histones and histone modifications*. *Curr Biol*, 2004. **14**(14): p. R546-51.
10. Grunstein, M., *Histone acetylation in chromatin structure and transcription*. *Nature*, 1997. **389**(6649): p. 349-52.
11. Santoro, R., J. Li, and I. Grummt, *The nucleolar remodeling complex NoRC mediates heterochromatin formation and silencing of ribosomal gene transcription*. *Nat Genet*, 2002. **32**(3): p. 393-6.
12. Shi, W., V. Zakhartchenko, and E. Wolf, *Epigenetic reprogramming in mammalian nuclear transfer*. *Differentiation*, 2003. **71**(2): p. 91-113.
13. Fischer, A., et al., *Targeting the correct HDAC(s) to treat cognitive disorders*. *Trends Pharmacol Sci*, 2010. **31**(12): p. 605-17.
14. Peleg, S., et al., *Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice*. *Science*, 2010. **328**(5979): p. 753-6.
15. Grabiec, M., K. Turlejski, and R.L. Djavadian, *The partial 5-HT_{1A} receptor agonist buspirone enhances neurogenesis in the opossum (Monodelphis domestica)*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009. **19**(6): p. 431-9.
16. Towbin, H., T. Staehelin, and J. Gordon, *Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1979. **76**(9): p. 4350-4.
17. Baldwin, D.S. and C. Polkinghorn, *Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder*. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2005. **8**(2): p. 293-302.

Aliczki Manó: Az endokannabinoid jelátvitel szerepe a környezeti változásokra adott magatartási válaszreakciók szabályozásában

(KOKI – MTA, SE, Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola)

Aliczki Manó^{1,2}, Zelena Dóra¹, Mikics Éva¹, Balogh Zoltán¹, Varga Zoltán Kristóf¹, Pintér Ottó¹, Gyimesiné Pelczer Katalin¹, Venczkóné Bakos Nikoletta¹, Varga János¹, Haller József¹

Összefoglalás

Az endokannabinoid jelátvitel emocionális magatartásra kifejtett hatásaival kapcsolatos ismeretek rendkívül ellentmondásosak, a kannabinoidok a magatartást eltérő környezeti körülmények között eltérő módon modulálják. Jelen tanulmányunkban a kérdéskört egy új megközelítésben vizsgálva kimutattuk, hogy a fokozott endokannabinoid jelátvitel nem specifikusan szabályoz egyes magatartásformákat, hanem a környezet változásaival szemben mutatott válaszok intenzitását tompítja. Továbbá kimutattuk, hogy a tompult válaszreakciók az ún. megküzdési stratégiákban bekövetkező mintázatváltozásokkal magyarázhatók, a megnövelt endokannabinoid aktivitás hatására az egyedek nagyobb arányban küzdenek meg a környezetet kihívásaival egy belsőleg vezérelt aktív stratégia, mint a környezeti változásokra reagáló passzív stratégia szerint. Kimutattuk emellett, hogy a kannabinoid rendszer befolyásolja a stressz-tengely bazális működését is, ezáltal az eltérő körülmények között eltérő mértékben aktiválódó stressz-tengelyre kifejtett hatásán keresztül másodlagosan befolyásolja a magatartást. Ezen eredmények rávilágíthatnak az endokannabinoid jelátvitel általános funkciójára a magatartás szabályozásában, és akár új irányt is mutathatnak egyes pszichiátriai zavarok terápiás lehetőségeihez is.

Bevezetés

Számos korábbi tanulmány szerint az endokannabinoid jelátvitel fontos szerepet tölt be az emocionális magatartásformák széles körének szabályozásában. Az endokannabinoid jelátvitel CB₁ kannabinoid receptor (CB₁R) agonistákkal való fokozása szorongásoldó és antidepresszáns hatást fejtett ki humán és laboratóriumi állatmodellekben egyaránt⁽¹⁻⁶⁾. Emellett a kannabinoid aktivitás csökkentése több esetben szorongásnövelő hatást fejtett ki^(2, 6, 7). Ugyanakkor a fenti hatások nagy része csak specifikus kísérleti körülmények között volt látható^(1, 7-9). Az emóciókra gyakorolt ellentmondó hatások, illetve egyéb mellékhatások, mint pl. a pszichózis, pánik vagy az addikció kialakulásának lehetősége⁽¹⁰⁻¹²⁾ egyelőre meggátolta a kannabinoid kezelések alkalmazását a szorongásos zavarok és a depresszió terápiájában.

Az endokannabinoid jelátvitel fokozására használt lehetőségek közül az utóbbi időben egyre inkább előtérbe került a rendszer indirekt stimulálása az endokannabinoidokat lebontó enzimek gátlásán keresztül⁽¹³⁻¹⁵⁾. Mivel az endokannabinoidok csak akkor szintetizálódnak, ha leadásra is kerülnek a neuronból (ún. „*on-demand*” szintézis), a metabolizmusuk inhibíciója csak azokon az agyterületeken serkenti a jelátvitelt, ahol az amúgy is éppen zajlik, míg a CB₁R-ok agonistákkal való aktiválása mindenhol jelátvitelt indukál, ahol a receptor expresszálódik, a metabolizmus gátlása tehát specifikusabb vizsgálatokat tesz lehetővé. Az egyik fő endokannabinoidot, az anandamidot (AEA) bontó enzim, a zsírsavamid-hidroláz (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH) gátlása több modellben (megemelt keresztpalló, 0-palló, fény-sötét doboz, Vogel-konfliktus teszt) is szorongásoldó hatással bírt^(5, 12, 13, 16-18), emellett antidepresszáns hatást is kifejtett a krónikus enyhe stressz modellben és a kényszerített úszás tesztben^(15, 16, 19). A másik endokannabinoid, a 2-arachidonoilglicerol (2-AG) bontóenzimének, a monoacilglicerol-lipáznak (MAGL) hatékony, szelektív gátlására, csak az elmúlt években nyílt lehetőség a JZL184 nevű ágens kifejlesztésével⁽²⁰⁾. Habár kijelenthető, hogy a MAGL inhibíció befolyásolja az emocionális magatartásformákat, az erről rendelkezésre álló információ kevés és ellentmondó. Bizonyítottan csökkenti a vegyület a lokomotoros aktivitást több tanulmányában is⁽²⁰⁻²³⁾, azonban ezt egyes más laborok nem tudták reprodukálni eltérő vizsgálati körülmények között⁽²⁴⁻²⁶⁾. Hasonlóan

ellentmondásosak az eddigi eredmények a JZL184 szorongásoldó hatásáról is, melyet többen is kimutattak^(24, 25), azonban egyes esetekben ezek a hatások csak erősen averzív körülmények között jelentkeztek⁽²⁶⁾. A hatások kapcsán meglepő még az a tény is, hogy míg a hidrolízisgátlóval történő kezelés után már 30 perccel jelentős 2-AG-beli növekedés látható az agyban⁽²⁰⁾, magatartási hatásokat a kezelés után csak kb. 120 perccel írtak le eddig^(20-22, 25), feltételezhető tehát, hogy a MAGL gátlásának gyorsan kialakuló biokémiai hatásai után a magatartási hatások később alakulnak ki.

A kannabinoidok magatartási hatásainak erős kontextusfüggése alapján feltételezhetjük, hogy az endokannabinoid jelátvitel nem specifikusan befolyásolja az egyes magatartásformákat, hanem azt szabályozza, hogy a környezeti körülményekben bekövetkező változások miként befolyásolják a magatartást. Ha ez a feltételezés igaz, a kannabinoidok akár az ún. megküzdési stratégiákra^(27, 28) is hatást gyakorolhatnak. Az aktív és a passzív megküzdési stratégiák disztinkt fenotípusok, amelyeket az egyedek mutatnak a környezet kihívásaival való megküzdéskor. Az aktív stratégia esetében a magatartás belülső motivációk, rutin által vezérelt, probléma-orientált, míg a passzív stratégiát a környezet stimulusaira adott válaszok vezérik, és leginkább az inaktivitás, az elkerülő magatartás jellemző rá. Ezek a fenotípusok időben konzisztens módon, alapvetően jellemzőek az adott egyedre. Az endokannabinoidok potenciálisan szabályozhatják a megküzdési stratégiákat amiatt is, mert averzív környezeti ingerek hatására *on-demand* szintetizálódnak^(29, 30), illetve egy visszacsatoló mechanizmuson keresztül csökkentik a kihívások által előidézett neuronaktivációt^(31, 32).

Emmellett, mivel a kannabinoidok bizonyítottan befolyásolják a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely (HPA-tengely) működését^(33, 34), és a kannabinoid rendszer magatartási hatásai több esetben a környezet averzivitásától függenek, elképzelhető, hogy a kannabinoidok a HPA-tengely eltérő környezeti körülmények között eltérő módon való aktiválódására fejtenek ki hatást, és a magatartást így másodlagos módon befolyásolják.

Jelen munkánkban a kannabinoidok magatartási hatásait ebből a két megközelítésből vizsgáltuk. Metabolizmusgátlással fokoztuk az AEA, illetve a 2-AG jelátvitelt, majd eltérően averzív körülmények között vizsgáltuk ennek magatartási hatásait. Emmellett vizsgáltuk a fokozott endokannabinoid jelátvitel hatását a megküzdési stratégiák mintázatára, illetve a HPA-tengely aktivitására és az ehhez kapcsolt magatartási hatásokra.

Anyag és Módszerek

Kísérleti alanyok

A kísérleti alanyok 2-3 hónapos, teszt- és drog-naív hím Wistar patkányok, illetve CD1 és C57BL/6J egerek voltak (Charles River Laboratories, Budapest). Az állattartó és kísérleti szobákban a hőmérséklet egységesen $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, a relatív páratartalom $60\pm 10\%$ volt. A fény-sötét ciklus 12:12 órás volt, a lámpák 07:00-kor kapcsolódtak fel. Víz és rágcsáló táplálék *ad libitum* elérhető volt. A patkányokat 4 egyedből álló csoportokban $45\times 35\times 25$ cm méretű ketrecekben, míg az egereket a szociális tartáskor kialakuló hierarchia kiküszöbölése miatt izoláltan, $15\times 45\times 20$ cm méretű ketrecekben tartottuk. A kísérletek az Európai Közösség Tudományos Tanácsának előírásai szerint (86/609/EEC) és a Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet Állatjóléti Tanácsának jóváhagyásával zajlottak le.

Drogok és dózisok

A FAAH inhibitor URB597-et és a MAGL inhibitor JZL184-et dimetil-szulfidban, majd 0,4% metilcellulózt tartalmazó fiziológiás sóoldatban oldottuk föl úgy, hogy a dózisok az URB597 esetében 0, 0,1, illetve 0,3 mg/kg-nak, míg a JZL184 esetében 0, 8, 16 mg/kg-nek adódnak. Egerek esetében az állatok 10 ml/kg, míg patkányok esetében 1 ml/kg térfogatú folyadékot kaptak intraperitoneális (i.p.) injekciók formájában. A kortikoszteron-szintézis gátló metirapont 5%

Tween80-at tartalmazó fiziológiás sóoldatban oldottuk fel, és 0, illetve 30 mg/kg-os dózisban, 5 ml/kg térfogatban i.p. adagoltuk.

Kísérleti elrendezés

Kísérleteink során a magatartásvizsgálatokat a nap világos periódusának első felében végeztük. A tesztek során az alanyok magatartását videokamerával rögzítettük, majd a H77 eseményrekorder szoftver (Haller József, Budapest) segítségével vakon elemeztük. Egy kísérleten belül az összes állat viselkedésének analizisét ugyanaz a személy végezte. A kísérletekben a mintaelemszám csoportonként 8-10 állat volt.

Megemelt keresztpalló teszt patkányokban eltérően averzív körülmények között

Vizsgálatunkban a FAAH gátlásának hatásait tanulmányoztuk a szorongásra eltérően averzív körülmények között patkányokban. A procedúrát egy korábbi tanulmányban leírtakhoz hasonlóan hajtottuk végre⁽³⁵⁾. Az alanyok a kísérlet előtt napi 2-3 percen át kézhez lettek szoktatva. A patkányok egy csoportját a tesztek előtt 2 órára saját ketrecében a kísérleti szobába szállítottuk habituáció céljából, míg a nem-habituált állatok a tesztig az állattartó szobában maradtak. A kísérleti szobát 4 db fehér neoncsóval világítottuk meg (a fényintenzitás 300lx fölött volt a tesztapparátus szintjén), illetve 1 db vörös neoncsóval (< 5lx). Az állatokat a tesztkörülmények alapján a következő csoportokban vizsgáltuk: (1) habituált állatok gyenge megvilágítású szobában (a legkevésbé averzív tesztelési eljárás); (2) habituált állatok intenzív megvilágítású szobában; (3) nem-habituált állatok intenzív megvilágítású szobában (a legaverzívabb tesztelési eljárás). Az alanyok 40 perccel a tesztelés előtt intraperitoneális (i.p.) injekció formájában 0, 0.1, illetve 0.3 mg/kg URB597 kezeléssel estek át, majd 5 percre a megemelt keresztpallóra helyeztük őket, ahol videokamerával rögzítettük viselkedésüket. Az apparátus sötétszürkére festett fából készült, két 50x17 cm-es, 30 cm magas fallal körülvett zárt karból, illetve két 50x17 cm-es nyílt karból állt, a karokat egy 17x17 cm-es centrum terület kötötte össze, az apparátus a földtől 80 cm-re meg volt emelve. A zárt karba való belépéseket a lokomotoros aktivitás, míg a nyílt kari explorációt (nyílt karban eltöltött idő aránya, illetve a nyílt kari belépések az összes kari belépéshez viszonyított aránya) a szorongás indikátorának tekintettük⁽³⁶⁾.

Kényszerített úszás teszt egerekben eltérően averzív körülmények között

Ebben a kísérletben a FAAH inhibíció magatartási és endokrin hatásait vizsgáltuk egerekben, elérő körülmények között. A kényszerített úszás tesztet a Porsolt és munkatársai⁽³⁷⁾ munkájában leírtak szerint hajtottuk végre. Első kísérletünkben CD1 egereket kezeltünk fiziológiás sóoldattal, majd 40 perccel később egy üveghengerben (átmérő: 12 cm; magasság: 18 cm, vízszint: 12) cm vetettük őket alá 6 perc kényszerített úszásnak különböző hőmérsékletű vízben ($15 \pm 1^\circ\text{C}$, $25 \pm 1^\circ\text{C}$, illetve $35 \pm 1^\circ\text{C}$). Az alanyok magatartását videokamerával rögzítettük, a magatartási paraméterek a küzdés (próbálkozás a falon való felmászásra), úszás és lebegés (nincs mozgás azon kívül, ami szükséges a test vízszint fölött való tartásához) voltak. A teszt után az állatokat dekapitáltuk, törzsvérükből pedig mintát vettünk kortikoszteron mérésre. A második kísérletben az alanyokat 0.0, 0.1, illetve 0.3 mg/kg URB597-tel kezeltünk, majd teszteltünk a fentiek szerint 25, illetve 35 °C hőmérsékletű vízben. Egy harmadik tesztben a második teszthez hasonlóan jártunk el, kivéve, hogy ez esetben a víz hőmérséklete 15 °C-ra volt beállítva.

Farokcsípés teszt patkányokban

Ebben a kísérletben patkányokon vizsgáltuk, hogy a FAAH enzim milyen hatással van a megküzdési stratégiák alakulására. Vizsgálatunkban 2 cm széles iratcsipeszeket helyeztünk az alanyok farkára. A csipesz által a patkányok farkára kifejtett nyomás 1.47 ± 0.16 Pa volt. Ez a nyomás nem volt fájdalmas az alanyoknak, 30-40%-uk jelentős explorációs viselkedést mutatott a tesztdobozban anélkül, hogy intenzíven próbálta volna eltávolítani a csipeszt. A nyomás

emellett elegendő volt ahhoz, hogy ne távolíthassák el az alanyok a csipeszt a farkukról. 40 perccel a kezelés után (kezelési csoportok: 0, 0.1, illetve 0.3 mg/kg URB597 az első kísérletben; 0, illetve 1 mg/kg rimonabant, 0.3 mg/kg URB597, illetve 1 mg/kg rimonabant és 0.3 mg/kg URB597 kombinálva a második kísérletben; 0, 5 and 10 mg/kg chlórdiazepoxide a harmadik kísérletben) az állatok farkára helyeztük a csipeszt, majd 5 percre egy 45×35×25 cm-es, átlátszó plexilappal lefedett dobozba helyeztük, az állatok magatartását videokamerával rögzítettük. A tesztet normál megvilágítás mellett (400lx fényintenzitás az apparátus szintjén) végeztük. A tesztnek egy állatot háromszor vetettünk alá, a tesztek között 3-4 napot kihagyva. Minden állat legalább két kezelést kapott a fentiek közül, de különböző napokon. Ezzel az elrendezéssel vizsgálható volt a megküzdési stratégiák konzisztenciája és a magatartás a teszt, illetve vivőanyagkezelések után. A kezelések sorrendjét a teszt napok között kiegyensúlyoztuk, pl. az állatok fele, melyet 0.3 mg/kg URB597-vel kezeltünk az előző alkalommal vivőanyagot kapott, míg az állatok másik fele URB597-t. Minden kezelésre ugyanezt az elrendezés alkalmaztuk.

Hátrafordítás teszt egerekben

Ebben a vizsgálatban egereken vizsgáltuk a FAAH gátlás hatásait a megküzdési stratégiákra. A tesztet eredetileg Ruis és munkatársai fejlesztették ki malacokra⁽³⁸⁾, majd alkalmazták mások laboratóriumi rágcshalókon^(39, 40). Az alanyokat 1 percre kézzel a hátukra fordítva tartottuk, majd magatartásukat videokamerával rögzítettük. A megküzdési stratégiákat a „szökési kísérletek” (küzdés: szabadulás céljából végrehajtott élénk törzs és végtagmozgások) és az immobilitással töltött idő aránya alapján állapítottuk meg. Az első kísérletben az egereket 7 napon át naponta egyszer teszteltük, teszt előtt 40 perccel minden állat vivőanyag injekciót kapott. Ennek a kísérletnek eredményei alapján kijelenthető, hogy a tesztet ismételten végre lehet hajtani anélkül, hogy az adott kísérleti alany megküzdési stratégiája változást mutatna. A második kísérlet hasonlóképpen zajlott, kivéve, hogy itt az állatok fele URB597 kezelést kapott 0.3 mg/kg dózisban a harmadik teszt előtt, míg az állatok másik felét ismét vivőanyaggal kezeltük.

Eltérő idődinamikájú hatások eltérően averzív körülmények között egerekben

Kísérletünkben a MAGL-gátlás magatartási hatásainak idődinamikáját vizsgáltuk eltérően averzív körülmények között CD1 egerekben. Első kísérletünkben a lokomotoros aktivitást és szorongást vizsgáltuk az alanyok számára ismeretlen körülmények között. Az állatok JZL184 kezelést kaptak (0, 4, 8, illetve 16 mg/kg dózisban i.p.), majd 40, 80, illetve 120 perccel később 5 perc nyílt-tér, majd közvetlenül utána 5 perc megemelt keresztpalló teszten estek át. Minden dózishoz és előkezelési időhöz más-más alanyt használtunk. Előzetes eredmények alapján a kísérletet hasonló körülmények között 120 perces előkezelési idővel megismételtük C57BL/6J egerekben is a hatások egértörzs-függését vizsgálva. A nyílt-tér apparátus egy 45x45x25 cm méretű fehér műanyag doboz, melybe az állatot 5 percre behelyezzük, magatartását videokamerával rögzítjük. A területre utólag az elemzéskor egy 4x4-es négyzetrácsot vetítünk, a lokomotoros aktivitás indikátora az egyes vonalak átlépésének a száma, míg a szorongás mértékét a középső 2x2-es centrum területen való exploráció időarányával jellemezzük, az itt történt exploráció fordítottan arányos a szorongás mértékével. A tesztek között a kísérleti platformot minden alkalommal vízzel letisztítottuk és szárazra töröltük. A megemelt keresztpalló apparátus feketére festett alumíniumból készült, két 30x7 cm-es 30 cm magas fallal körülvett zárt, és két 30x17 cm-es nyílt karból állt, melyet egy 7x7 cm-es centrum terület kötött össze, az apparátus a földtől 70 cm-re meg volt emelve. Az állat ide került, majd magartását 5 percen át rögzítettük. A vizsgált magatartási paraméterek megegyeztek a patkányoknál ismertekkel, de ez esetben elemzésre kerültek az állatok kockázatbecslő magatartásformái is⁽⁴¹⁾, a lenézés (*head dipping*, HD; explorációs mozdulatok, amikor a fej/váll a palló peremén kívül esik) és a feszült figyelmi testhelyzet (*stretched attend posture*, SAP; explorációs helyzet, amikor a test előrenyúlik, majd visszahúzódik minden előre való mozgás

nélkül). A HD-kat és SAP-okat elkülönítettük az alapján, hogy a palló mely részén fordultak elő. Az apparátus védett részein (a centrumban és a zárt karokban) mutatott kockázatbecslő magatartás negatív korrelációban áll a nyílt kari explorációval⁽⁴¹⁻⁴³⁾, ezeket a paramétereket tehát a szorongás indikátoraiként vizsgáltuk, mint több korábbi tanulmány is tette^(4, 42, 44, 45).

Második kísérletünkben az alanyokat kevésbé averzív körülmények között, saját ketrecükben vizsgáltuk. CD1 egerekbe ketamin-xylazil-pipolphen anaestheziában VitalView *in vivo* biotelemetria emittereket (Minimitter Co., Bend, Oregon, USA) implantáltunk, mellyel regisztrálni tudtuk testhőmérsékletüket és lokomoters aktivitásukat. Az állatok felépülése után 3 kezelésnek estek alá, a kezeléseik között 3 nap szünetet hagytunk. Tesztnapokon az állatokat 0, 8, illetve 16 mg/kg JZL184-el kezeltünk, olyan elrendezésben, hogy minden állat minden kezelést kapott, de más-más napon. Az agy 2-AG szintje 24 órával a JZL184 kezelés után visszatér a bazális értékre⁽²⁰⁾a kezelés továbbá nem befolyásolja a CB₁R ligandkötési képességét⁽²⁰⁾, és habár bizonyos, hogy CB₁R agonisták receptorinternalizációt idéznek elő, ezek a hatások gyorsan lecsengenek^(46, 47), így valószínűsíthetően az ismételt kezeléseik nem befolyásolják egymást. A biotelemetriás regisztrációt 2 órával a kezelés előtt kezdtük a kezelést megelőző 20 perc értékei alapján megállapítottunk egy bazális értéket, az ettől való eltérést vizsgáltuk a kezelés utáni 240 percben. Egy további kísérletben habituált, de idegen környezetben vizsgáltuk a MAGL inhibíció hatását. 4 napon át, napi 30 percre a nyílt-tér apparátusra helyeztük az alany CD1 egereket, majd az ötödik napon 0, 8, illetve 16 mg/kg JZL184 kezelés után 120 perccel vizsgáltuk magatartásukat egy 30 perces nyílt-tér tesztben.

HPA-tengely-függő magatartások vizsgálata egerekben

Első kísérletünkben a MAGL gátlás hatását vizsgáltuk a bazális és stressz-indukált kortikoszteron szintekre. CD1 egerek 0, 8, illetve 16 mg/kg JZL184 kezelést kaptak, majd 40, 120, illetve 240 perccel később farokvénájukból vérmintát vettünk. Ezután 8 perc kényszerített úzásnak vetettük alá őket a korábban már említett procedúra szerint, majd dekapitáció után újabb vérmintát vettünk a stressz-indukált kortikoszteron szint méréséhez. A kísérletek során minden dózishoz és előkezelési időhöz külön állatokat használtunk.

Második kísérletünkben, a MAGL gátlás korábban leírt magatartási hatásainak kortikoszteron-függését tanulmányoztuk. Egy előkísérletben az állatok 0, 8, illetve 16 mg/kg JZL184 kezelésen estek át, mellyel kombinálva 0, illetve 30 mg/kg dózisban kortikoszteron-szintézis gátló metyraponnal is kezeltük őket, majd 40 perccel később dekapitáltuk őket és vérmintákat gyűjtöttünk. Az előkezelési időt első kísérletünk eredményei alapján választottuk, ahol 40 perc után a JZL184 kezelés növelte a bazális kortikoszteront, jelen kísérletünkben ezt a hatást akartuk kivédeni a metyraponnal. Ezt követően egy másik alkísérletben hasonló kezelést kaptak az állatok, mint az előzőekben, azonban az előkezelési idő után itt 5 perc nyílt-tér, majd 5 perc megemelt keresztpalló teszten estek át az állatok. A magatartásteszt után az állatokat dekapitáltuk, majd vérmintákat vettünk a kortikoszteron szintek megállapításához.

Kortikoszteron radioimmunoassay

A farok-, illetve törzsvérből vett vérmintákat jéghideg, EDTA-t tartalmazó plaztik csövekbe mértük, 4°C-on lecentrifugáltuk, majd a vizsgálatig -20 °C-on tároltunk. A plazma kortikoszteron szintjét radioimmunoassay módszerrel mértük meg⁽⁴⁸⁾, minden vizsgálatot kétszer végeztünk el. A mérés előtt a kortikoszteront alacsony pH-n elválasztottuk a CBG-től. Az antiszérumot nyúlban állították elő kortikoszteron carboxymethyloxime bovine serum albumin ellen (MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest). Jelölőanyagként ¹²⁵I-jelölt kortikoszteron-karboximetiloxim-tirozin-metil észterszármazékot használtunk. A kortikoszteron antitest más természetes szteroidokkal való keresztreaktivitása 0,05% alatt volt, kivéve a deoxikortikoszteront (1,5%) és a progeszteront (2,3%). A mérés érzékenysége 1 pmol/ml volt. A mérésen belüli varianciakoefficiens ~10%, a mérések közti ~15% volt (a mérés időpontjától

függően ettől enyhén eltérhetett). Egy kísérlet minden mintáját mindig ugyanabban az assay-ben mértük meg.

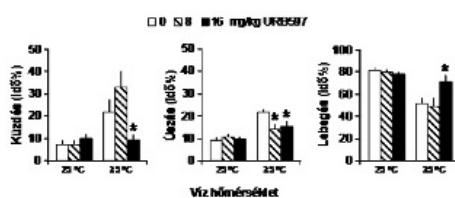
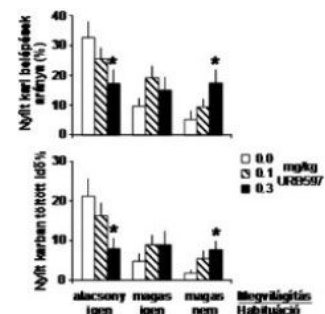
Statisztikai analízis

Az adatokat átlag±az átlag standard hibájaként mutatjuk be. A viselkedési paramétereket szükség szerint négyzetgyök transzformáltuk az adatok normalitása érdekében, majd variancia analízissel (ANOVA) vizsgáltuk. Szignifikancia esetén *post-hoc* Duncan tesztet alkalmaztunk a csoportok páros összehasonlítására. Két-utas ANOVA-t alkalmaztunk a biotelemtriás vizsgálatoknál (faktor 1: kezelés; faktor 2: idő), illetve olyan esetekben, ahol az állatok kombinált kezeléseket kaptak (faktor 1: kezelés 1; faktor 2: kezelés 2). A különbségeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a p-érték 0.05-nél alacsonyabb volt.

Eredmények

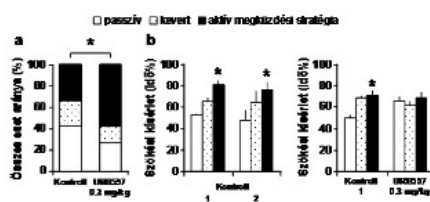
A FAAH aktivitás gátlásával az AEA szintjét megnövelve patkányokban azt tapasztaltuk, hogy amíg a kontroll állatok erőteljes szorongásbeli növekedéssel reagáltak a környezet averzivitásának növekedésére, illetve szorongásbeli csökkenéssel az averzivitás csökkenésére, addig a megemelt anandamid szint erőteljesen tompította ezt a reaktivitást, az alanyok szorongásának mértéke beállt egy köztes szintre, melyet eltérő körülmények közt szorongásbeli növekedésnek vagy szorongásoldásnak is detektálhatunk, de valójában a válaszadás intenzitása csökkent (3. ábra). Eredményeink szerint a kezelés egerekben is hasonló hatást okozott, ráadásul egy eltérő paradigmában, ahol a környezet averzivitását egy más érzékkel tudták az alanyok detektálni (eltérő hőmérsékletű víz a kényszerített úszás tesztben). Az egerek a kényszerített úszás tesztben a víz hőmérsékletének csökkenésére erőteljes lebegésbeli növekedéssel reagáltak, a FAAH enzim gátlásával fokozott AEA jelátvitel azonban ezt a reakciót tompította (4. ábra).

3. ábra A URB597 csökkenti a környezet averzivitására adott válasz intenzitását a megemelt keresztpalló tesztben. *, szignifikáns különbség a 0 mg/kg URB597 csoporttól az adott környezeti körülmények között, $p < 0.05$



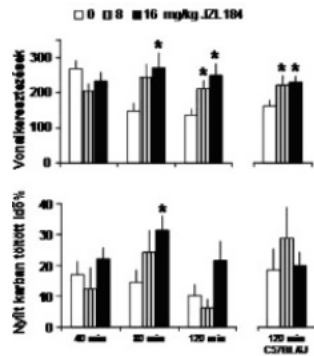
4. ábra A URB597 csökkenti a környezet averzivitására adott válasz intenzitását a kényszerített úszás tesztben. *, szignifikáns különbség a 0 mg/kg URB597 csoporttól az adott környezeti körülmények között, $p < 0.05$

Látva, hogy a stimulált kannabinoid jelátvitel tompítja a környezeti változásokra adott válaszreakciókat, következő lépésként a kezelés megküzdési stratégiákra gyakorolt hatásait vizsgáltuk. Patkányokban a FAAH gátlása egyértelműen eltolta a megküzdési stratégiákat az aktív stílus felé a farokcsípés tesztben (5a. ábra), a hatás ráadásul a CB1R-on keresztül zajlott, mivel receptoragonistával eltüntethető volt. A szorongásoldó klórdiazepoxid a megnövelt AEA jelátvitelhez hasonló hatást nem okozott, tehát feltételezhetően nem a FAAH gátlás szorongásoldó hatása okozta a megküzdési stratégiákban bekövetkező változást, hanem a hatás specifikus volt a megküzdési stratégiákra. Egerek esetében a FAAH gátlás megküzdési stratégiákra gyakorolt hatásait a hátrafordítás tesztben vizsgáltuk, ahol a patkányoknál tapasztaltakhoz hasonlóan kimutattuk, hogy a megnövelt AEA jelátvitel hatására a passzív stratégia rovására az aktív stratégia aránya nő (5b. ábra).

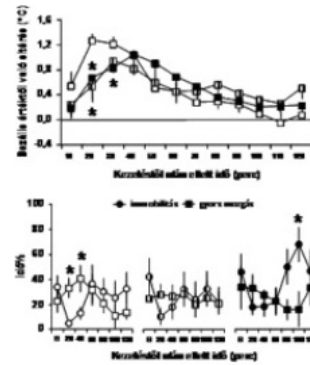


5. ábra A URB597 növeli az aktív megküzdési stratégia arányát a patkányokon végzett farokcsípés tesztben (a) és az egereken végzett hátrafordítás tesztben (b). a: *, szignifikáns különbség a kontroll csoporttól, $p < 0.05$; b: *, szignifikáns különbség a passzív stratégia arányától, $p < 0.05$

Egerekben a MAGL blokkolásával megemelve a 2-AG szintet, ismeretlen körülmények között mindkét vizsgált egértörzsben lokomotoros aktivitásbeli növekedés és szorongásoldás volt tapasztalható, ezek a hatások azonban csak a kezelés után 80 perc körül jelentkeztek (1. ábra). Ezzel szemben az állatokat saját ketrecükben vizsgálva a MAGL gátlás gyors és rövid ideig tartó csökkenést okozott a kezelés által indukált testhőmérséklet-növekedésben, illetve tompította a kezelés után kialakuló immobilizációt is (2. ábra)⁽⁴⁹⁾.

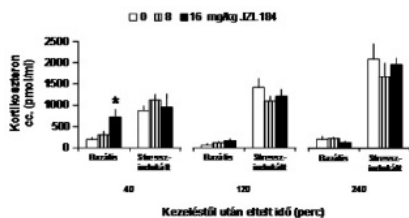


1. ábra A JZL184 80 perc után fokozza a lokomotoros aktivitást a nyílt-tér tesztben és csökkenti a szorongást a megemelt keresztállító tesztben. *, szignifikáns különbség a 0 mg/kg JZL184 csoporttól, $p < 0.05$



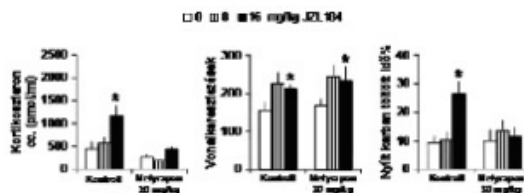
2. ábra A JZL184 rövid idő alatt csökkenti a kezelés által kiváltott hőmérsékletnövekedést és immobilitásbeli csökkenést. *, szignifikáns különbség a 0 mg/kg JZL184 csoporttól, $p < 0.05$

Mivel a környezet averzivitásának növekedése részben a HPA-tengely aktiválódása révén okoz magatartási hatásokat, és a HPA-tengely működésének szabályozásában fontos szerepet játszanak az endokannabinoidok^(33, 34, 50), megvizsgáltuk, hogy a stimulált endokannabinoid funkció magatartási hatásai a HPA-tengelyen keresztül valósulnak-e meg. Eredményeink alapján egerekben a stimulált 2-AG jelátvitel egy gyorsan jelentkező, rövid ideig tartó növekedést okozott a bazális kortikoszteron szintben, míg a stressz-indukált szintet nem befolyásolta (6. ábra).



6. ábra A JZL184 rövid idő alatt megnöveli a bazális kortikoszteron szintet, a hatás a későbbiekben eltűnik. A stressz-indukált kortikoszteron szinteket a kezelés nem befolyásolja. *, szignifikáns különbség a 0 mg/kg JZL184 csoporttól, $p < 0.05$

A bazális kortikoszteron szintre gyakorolt hatás részben felelős volt a 2-AG-indukált szorongásoldó hatásokért is (nyílt kari exploráció), azonban egyes szorongásoldó hatások (kockázatbecslő magatartás), illetve a lokomotoros aktivitást fokozó hatás független volt a kortikoszterontól (7. ábra). A kezelés a stressz-indukált kortikoszteron szintet nem befolyásolta.



7. ábra A JZL184 megnöveli a bazális kortikoszteron szintet, kortikoszteron-független módon növeli a lokomotoros aktivitást a nyílt-tér tesztben, illetve kortikoszteron-függő módon oldja a szorongást a megemelt keresztállító tesztben. *, szignifikáns különbség a 0 mg/kg JZL184 csoporttól, $p < 0.05$

Megvitatás

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy az AEA szint fokozása tompította a patkányok környezeti averzivításra való válaszadási képességét, feltételezhető tehát, hogy az AEA nem

specifikusan hat az egyes magatartásformákra, állapotokra, mint pl. a szorongás vagy a depresszió, hanem a környezeti változások által kiváltott válaszreakciókat befolyásolja. A megemelt keresztpallón, patkányokban tapasztaltakhoz hasonlóan, egy más modellfajban, egérben, illetve egy más paradigmában, a kényszerített úszás tesztben is hasonló eredményeket kaptunk, ami alapján feltételezhető, hogy a AEA magatartási reaktivitást befolyásoló hatásai általánosnak mondhatók.

Hasonlóképpen, eltérő fajokban és teszt kontextusokban is sikeresen kimutattuk, hogy az anandamid jelátvitel fokozásával indukált, környezeti változásokkal szemben mutatott reaktivitásbeli csökkenés legalábbis részben, a megküzdési stratégiákban bekövetkezett változásokkal magyarázható. Eszerint, ha fokozzuk az anandamid jelátvitelt, az állatok kevésbé hajlamosak a környezeti változásokra reagálva, passzív stratégiával megküzdni, ha kihívással szembesülnek, inkább belső motivációik, illetve rutin alakítja ki magatartási mintázatukat, azaz aktív stratégiát követnek. A hatás specifikusnak tekinthető, hiszen nem a szorongásoldás másodlagos hatása volt, illetve kijelenthető az is, hogy a hatás CB₁R-on keresztül valósul meg.

A 2-AG jelátvitel stimulálást egerekben tanulmányozva eltérő idődinamikájú magatartási és autonóm hatásokat tapasztaltunk eltérően averzív körülmények között. Míg ismeretlen környezetben később jelentkező, elnyújtott lokomóció fokozó és szorongásoldó hatásokat láttunk, addig ismert környezetben a kezelés testhőmérsékletre és lokomotoros aktivitásra kifejtett hatásait rövid idő alatt eltörölte a MAGL inhibíció. Eredményeink szerint, a 2-AG jelátvitel fokozása, legalábbis részben, a HPA-tengelyre kifejtett hatásain keresztül befolyásolja a magatartást a fent említett módon. A MAGL gátlása fokozta a bazális HPA-tengely aktivitást, ami a kezelés szorongásoldó hatásaiért részben felelős volt. Emmellett egyes magatartási hatásai a MAGL inhibíciónak, mint pl. a lokomotoros aktivitásban bekövetkezett növekedés a megnövelt 2-AG szint elsődleges hatása volt. Eredményünk összhangban áll bizonyos korábban leírt eredményekkel, ahol CB₁R agonisták, illetve az AEA jelátvitel fokozása növelte a bazális HPA-tengely aktivitációt⁽⁵⁰⁻⁵³⁾, azonban előbbieik fokozták⁽⁵⁴⁾, utóbbi csökkentette a stressz-indukált HPA-tengely működést^(55, 56), a MAGL gátlás ennek ellenére nem befolyásolta azt, mely esetleges 2-AG-specifikus kannabinoid mechanizmusokra utalhat.

Összegzés

Munkánk során, eddig elsőként, a kannabinoidok viselkedési hatásait egy új megközelítésből, a magatartási reaktivitás szemszögéből vizsgáltuk. Eredményeink szerint a megemelt endokannabinoid jelátvitel tompítja az állatok reaktivitását a környezeti változásokra, inkább egy rutin által vezérelt aktív megküzdési stratégiát helyezve előterbe, mindezen hatások hátterében, legalábbis részben, a kannabinoidok HPA-tengelyre gyakorolt hatásai állhatnak. Mivel az endokannabinoid aktivitás stimulálásával a környezetre adott reaktivitás csökkenthető, lehetővé válhat olyan terápiás lehetőségek kifejlesztése, ahol a megemelt kannabinoid jelátvitellel tompíthatóak a környezetre adott túlzott, kóros reakciók egyes pszichiátriai zavarok esetében, mint pl. a fóbiák vagy a poszttraumatikus stressz zavar.

Irodalomjegyzék

1. **Arevalo C, de Miguel R, Hernandez-Tristan R** 2001 Cannabinoid effects on anxiety-related behaviours and hypothalamic neurotransmitters. *Pharmacol Biochem Behav* 70:123-131
2. **Haller J, Bakos N, Szirmay M, Ledent C, Freund TF** 2002 The effects of genetic and pharmacological blockade of the CB₁ cannabinoid receptor on anxiety. *Eur J Neurosci* 16:1395-1398
3. **Haller J, Varga B, Ledent C, Freund TF** 2004 CB₁ cannabinoid receptors mediate anxiolytic effects: convergent genetic and pharmacological evidence with CB₁-specific agents. *Behav Pharmacol* 15:299-304
4. **Navarro JF, Buron E, Martin-Lopez M** 2006 Anxiolytic-like activity of SB-205384 in the elevated plus-maze test in mice. *Psicothema* 18:100-104

5. **Patel S, Hillard CJ** 2006 Pharmacological evaluation of cannabinoid receptor ligands in a mouse model of anxiety: further evidence for an anxiolytic role for endogenous cannabinoid signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 318:304-311
6. **Uriguen L, Perez-Rial S, Ledent C, Palomo T, Manzanares J** 2004 Impaired action of anxiolytic drugs in mice deficient in cannabinoid CB1 receptors. *Neuropharmacology* 46:966-973
7. **Haller J, Varga B, Ledent C, Barna I, Freund TF** 2004 Context-dependent effects of CB1 cannabinoid gene disruption on anxiety-like and social behaviour in mice. *Eur J Neurosci* 19:1906-1912
8. **Haller J, Matyas F, Soproni K, Varga B, Barsy B, Nemeth B, Mikics E, Freund TF, Hajos N** 2007 Correlated species differences in the effects of cannabinoid ligands on anxiety and on GABAergic and glutamatergic synaptic transmission. *Eur J Neurosci* 25:2445-2456
9. **Marco EM, Perez-Alvarez L, Borcel E, Rubio M, Guaza C, Ambrosio E, File SE, Viveros MP** 2004 Involvement of 5-HT1A receptors in behavioural effects of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in male rats. *Behav Pharmacol* 15:21-27
10. **Fattore L, Cossu G, Martellotta CM, Fratta W** 2001 Intravenous self-administration of the cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Psychopharmacology* 156:410-416
11. **Justinova Z, Tanda G, Redhi GH, Goldberg SR** 2003 Self-administration of delta9-tetrahydrocannabinol (THC) by drug naive squirrel monkeys. *Psychopharmacology* 169:135-140
12. **Moreira FA, Kaiser N, Monory K, Lutz B** 2008 Reduced anxiety-like behaviour induced by genetic and pharmacological inhibition of the endocannabinoid-degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) is mediated by CB1 receptors. *Neuropharmacology* 54:141-150
13. **Kathuria S, Gaetani S, Fegley D, Valino F, Duranti A, Tontini A, Mor M, Tarzia G, La Rana G, Calignano A, Giustino A, Tattoli M, Palmery M, Cuomo V, Piomelli D** 2003 Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat Med* 9:76-81
14. **Piomelli D, Tarzia G, Duranti A, Tontini A, Mor M, Compton TR, Dasse O, Monaghan EP, Parrott JA, Putman D** 2006 Pharmacological profile of the selective FAAH inhibitor KDS-4103 (URB597). *CNS Drug Rev* 12:21-38
15. **Gobbi G, Bambico FR, Mangieri R, Bortolato M, Campolongo P, Solinas M, Cassano T, Morgese MG, Debonnel G, Duranti A, Tontini A, Tarzia G, Mor M, Trezza V, Goldberg SR, Cuomo V, Piomelli D** 2005 Antidepressant-like activity and modulation of brain monoaminergic transmission by blockade of anandamide hydrolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:18620-18625
16. **Bortolato M, Campolongo P, Mangieri RA, Scattoni ML, Frau R, Trezza V, La Rana G, Russo R, Calignano A, Gessa GL, Cuomo V, Piomelli D** 2006 Anxiolytic-like properties of the anandamide transport inhibitor AM404. *Neuropsychopharmacology* 31:2652-2659
17. **Moise AM, Eisenstein SA, Astarita G, Piomelli D, Hohmann AG** 2008 An endocannabinoid signaling system modulates anxiety-like behavior in male Syrian hamsters. *Psychopharmacology* 200:333-346
18. **Scherma M, Medalie J, Fratta W, Vadivel SK, Makriyannis A, Piomelli D, Mikics E, Haller J, Yasar S, Tanda G, Goldberg SR** 2008 The endogenous cannabinoid anandamide has effects on motivation and anxiety that are revealed by fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition. *Neuropharmacology* 54:129-140
19. **Adamczyk P, Golda A, McCreary AC, Filip M, Przegalinski E** 2008 Activation of endocannabinoid transmission induces antidepressant-like effects in rats. *J Physiol Pharmacol* 59:217-228
20. **Long JZ, Li W, Booker L, Burston JJ, Kinsey SG, Schlosburg JE, Pavon FJ, Serrano AM, Selley DE, Parsons LH, Lichtman AH, Cravatt BF** 2009 Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. *Nat Chem Biol* 5:37-44

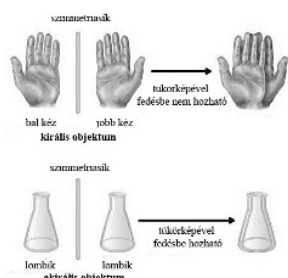
21. **Long JZ, Nomura DK, Cravatt BF** 2009 Characterization of monoacylglycerol lipase inhibition reveals differences in central and peripheral endocannabinoid metabolism. *Chem Biol* 16:744-753
22. **Long JZ, Nomura DK, Vann RE, Walentiny DM, Booker L, Jin X, Burston JJ, Sim-Selley LJ, Lichtman AH, Wiley JL, Cravatt BF** 2009 Dual blockade of FAAH and MAGL identifies behavioral processes regulated by endocannabinoid crosstalk in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:20270-20275
23. **Guindon J, Guijarro A, Piomelli D, Hohmann AG** 2011 Peripheral antinociceptive effects of inhibitors of monoacylglycerol lipase in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 163:1464-1478
24. **Busquets-Garcia A, Puighermanal E, Pastor A, de la Torre R, Maldonado R, Ozaita A** 2011 Differential role of anandamide and 2-arachidonoylglycerol in memory and anxiety-like responses. *Biol Psychiatry* 70:479-486
25. **Kinsey SG, O'Neal ST, Long JZ, Cravatt BF, Lichtman AH** 2011 Inhibition of endocannabinoid catabolic enzymes elicits anxiolytic-like effects in the marble burying assay. *Pharmacol Biochem Behav* 98:21-27
26. **Sciolino NR, Zhou W, Hohmann AG** 2011 Enhancement of endocannabinoid signaling with JZL184, an inhibitor of the 2-arachidonoylglycerol hydrolyzing enzyme monoacylglycerol lipase, produces anxiolytic effects under conditions of high environmental aversiveness in rats. *Pharmacol Res* 64:226-234
27. **Koolhaas JM, de Boer SF, Buwalda B, van Reenen K** 2007 Individual variation in coping with stress: a multidimensional approach of ultimate and proximate mechanisms. *Brain Behav Evol* 70:218-226
28. **Koolhaas JM, Korte SM, De Boer SF, Van Der Vegt BJ, Van Reenen CG, Hopster H, De Jong IC, Ruis MA, Blokhuis HJ** 1999 Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neurosci Biobehav Rev* 23:925-935
29. **Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sanudo-Pena MC** 1999 Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:12198-12203
30. **Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, Lutz B, Behl C** 2002 Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem* 80:448-456
31. **Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, Krey JF, Walker JM, Holmes PV, Crystal JD, Duranti A, Tontini A, Mor M, Tarzia G, Piomelli D** 2005 An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* 435:1108-1112
32. **Gerdeman G, Lovinger DM** 2001 CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral striatum. *J Neurophysiol* 85:468-471
33. **Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ** 2004 Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 145:5431-5438
34. **Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG** 2003 Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci* 23:4850-4857
35. **Haller J, Barna I, Barsvari B, Gyimesi Pelczer K, Yasar S, Panlilio LV, Goldberg S** 2009 Interactions between environmental aversiveness and the anxiolytic effects of enhanced cannabinoid signaling by FAAH inhibition in rats. *Psychopharmacology* 204:607-616
36. **Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M** 1985 Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods* 14:149-167
37. **Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M** 1977 Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266:730-732
38. **Ruis MA, te Brake JH, Engel B, Buist WG, Blokhuis HJ, Koolhaas JM** 2001 Adaptation to social isolation. Acute and long-term stress responses of growing gilts with different coping characteristics. *Physiol Behav* 73:541-551
39. **Lambert KG, Tu K, Everette A, Love G, McNamara I, Bardi M, Kinsley CH** 2006 Explorations of coping strategies, learned persistence, and resilience in Long-Evans rats: innate versus acquired characteristics. *Ann N Y Acad Sci*:319-324

40. **Hawley DF, Bardi M, Everette AM, Higgins TJ, Tu KM, Kinsley CH, Lambert KG** 2010 Neurobiological constituents of active, passive, and variable coping strategies in rats: integration of regional brain neuropeptide Y levels and cardiovascular responses. *Stress* 13:172-183
41. **Cole JC, Rodgers RJ** 1993 An ethological analysis of the effects of chlordiazepoxide and bretazenil (Ro 16-6028) in the murine elevated plus-maze. *Behav Pharmacol* 4:573-580
42. **Cruz AP, Frei F, Graeff FG** 1994 Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 49:171-176
43. **Fernandez Espejo E** 1997 Structure of the mouse behaviour on the elevated plus-maze test of anxiety. *Behav Brain Res* 86:105-112
44. **Rodgers RJ, Cole JC, Cobain MR, Daly P, Doran PJ, Eells JR, Wallis P** 1992 Anxiogenic-like effects of fluprazine and eltoprazine in the mouse elevated plus-maze: profile comparisons with 8-OH-DPAT, CGS 12066B, TFMPP and mCPP. *Behav Pharmacol* 3:621-634
45. **Wall PM, Blanchard RJ, Yang M, Blanchard DC** 2003 Infralimbic D2 receptor influences on anxiety-like behavior and active memory/attention in CD-1 mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:395-410
46. **Hsieh C, Brown S, Derleth C, Mackie K** 1999 Internalization and recycling of the CB1 cannabinoid receptor. *J Neurochem* 73:493-501
47. **Wu DF, Yang LQ, Goschke A, Stumm R, Brandenburg LO, Liang YJ, Holtt V, Koch T** 2008 Role of receptor internalization in the agonist-induced desensitization of cannabinoid type 1 receptors. *J Neurochem* 104:1132-1143
48. **Gomez-Sanchez C, Milewich L, Holland OB** 1977 Radioiodinated derivatives for steroid radioimmunoassay. Application to the radioimmunoassay of cortisol. *J Lab Clin Med* 89:902-909
49. **Aliczki M, Balogh Z, Tulogdi A, Haller J** 2012 The temporal dynamics of the effects of monoacylglycerol lipase blockade on locomotion, anxiety, and body temperature. *Behav Pharmacol* 23:348-357
50. **Wenger T, Jamali KA, Juaneda C, Leonardelli J, Tramu G** 1997 Arachidonylethanolamide (anandamide) activates the parvocellular part of hypothalamic paraventricular nucleus. *Biochem Biophys Res Commun* 237:724-728
51. **Johnson KM, Dewey WL, Ritter KS, Beckner JS** 1978 Cannabinoid effects on plasma corticosterone and uptake of ³H-corticosterone by mouse brain. *Eur J Pharmacol* 47:303-310
52. **Weidenfeld J, Feldman S, Mechoulam R** 1994 Effect of the brain constituent anandamide, a cannabinoid receptor agonist, on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinology* 59:110-112
53. **Zuardi AW, Teixeira NA, Karniol IC** 1984 Pharmacological interaction of the effects of delta 9-trans-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on serum corticosterone levels in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 269:12-19
54. **Sano K, Koushi E, Irie K, Higuchi S, Tsuchihashi R, Kinjo J, Egashira N, Oishi R, Uchida N, Nagai H, Nishimura R, Tanaka H, Morimoto S, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M** 2009 Delta(9)-tetrahydrocannabinol enhances an increase of plasma corticosterone levels induced by forced swim-stress. *Biol Pharm Bull* 32:2065-2067
55. **Hill MN, McLaughlin RJ, Bingham B, Shrestha L, Lee TT, Gray JM, Hillard CJ, Gorzalka BB, Viau V** 2010 Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:9406-9411
56. **Hill MN, McLaughlin RJ, Morrish AC, Viau V, Floresco SB, Hillard CJ, Gorzalka BB** 2009 Suppression of amygdalar endocannabinoid signaling by stress contributes to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuropsychopharmacology* 34:2733-2745

Bagi Péter¹: Foszfor-heterocilusok rezolválása; racém és optikailag aktív foszfor-heterocilust tartalmazó Pt-komplexek előállítás és alkalmazása katalizátorként
(BMGE, Oláh György Doktori Iskola)

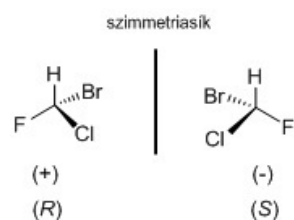
Bagi Péter¹, Keglevich György¹, Fogassy Elemér¹

A kémiában talán az egyik legérdekesebb jelenség, hogy bizonyos molekulák nem hozhatóak fedésbe tükörképükkel. Ez a jelenség nem ismeretlen a mindennapi életben sem, elég csak arra gondolni, hogy már a bal és jobb kezünk sem hozható fedésbe egymással (**1. ábra**).



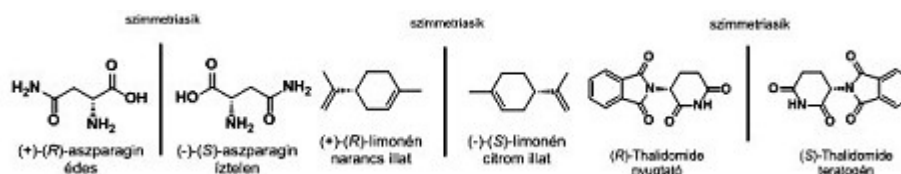
1. ábra

A tükörképükkel fedésbe nem hozható molekulákat (objektumokat) királis vegyületeknek nevezzük. Ez a jelenség legegyszerűbb esetben akkor fordul elő a kémiában, ha egy szénatomhoz 4 különböző szubsztituens kapcsolódik. Abban az esetben, ha csak az egyik tükörképről, vagy másképpen fogalmazva tükörképi izomerről beszélünk, akkor az enantiomer kifejezést használjuk, melyeket (*R*) - (*S*), illetve (+) - (–) jelölésekkel különböztetjük meg egymástól (**2. ábra**). Az enantiomerek egy-egy arányú keverékét pedig racém vegyületnek nevezzük. A rezolválás az a művelet, amellyel a szintézisek során keletkező racém elegyből az egyes enantiomereket elválasztjuk egymástól.



2. ábra

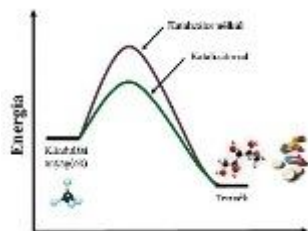
Szervezetünkben is számos királis molekula található, elég csak a fehérjéket felépítő aminosavakra, vagy az örökítésben kulcsszerepet játszó DNS RNS molekulákra gondolni. Nem meglepő tehát, hogy a szervezetbe bekerülő királis molekulák (pl. gyógyszerek) közül sok esetben csak az egyik enantiomer hatásos, míg a másik hatástalan, esetleg toxikus. Ezt remekül példázza, hogy (+)-(*R*)-aszparagin édes ízű, míg a természetes (–)-(*S*)-aszparagin íztelen. Hasonló a helyzet a szagérzet esetében is, ugyanis az (+)-(*R*)-limonén narancs-, míg az (–)-(*S*) módosulat citromillatú. A gyógyszerkutatásban és a gyógyszeriparban sajnos egy szomorú esemény világított rá arra, hogy az egyes hatóanyag enantiomereknek különböző hatása lehet. Az ún. Contergan-botrány néven elhíresült eset során a nyugtató, altató hatású (*R*)-Thalidomide hatóanyagot nem választották el a másik enantiomertől, az (*S*)-Thalidomide-től, amely teratogén hatású volt. A racém hatóanyagot tartalmazó Contergan néven forgalmazott nyugtatót 1957 és 1961 között lehetett recept nélkül megvásárolni. Többek közt várandós kismamáknak is vásárolták ezt a gyógyszert, aminek az lett a következmények, hogy az 10000-20000 gyerek született halva vagy csonka végtagokkal. Az említett példák is hangsúlyozzák, hogy fontosak az enantiomer-elválasztás témakörben végzett kutatások. (**3. ábra**).



3. ábra

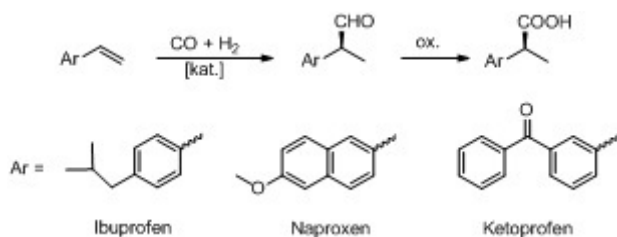
A szerves foszforvegyületek az élet sok területén töltenek be fontos szerepet. Az élő szervezet működéséhez elengedhetetlen számos foszforsav egységet tartalmazó molekula: a nukleotidok, membrán foszfolipidek, cukorfoszfátok, valamint az energiatermelésben kulcsszerepet betöltő ATP, emellett számos foszfortartalmú gyógyszermolekula is ismert. A szintetikus szerves kémiában elterjedten alkalmaznak foszfortartalmú vegyületeket. Erre példa számos optikailag aktív Rh-foszfin és Pt-foszfin katalizátor. A katalizátorok olyan vegyületek, amelyek a egy alacsonyabb energiájú utat reakcióutat nyitnak, és ezáltal lehetővé teszik, hogy egyes reakciók könnyebben, illetve szelektíven játszódjanak le.

4. ábra



Az említett Rh-foszfin és Pt-foszfin katalizátorokat többek között aszimmetrikus hidroformilezési reakciókban lehet alkalmazni, amely reakciók során a megfelelő vinil-származékokat reagáltatják szén-monoxiddal és hidrogénnel így megkapva a megfelelő aldehideket. Az aszimmetrikus szintézisek előnye, hogy közvetlenül enantiomertiszta vegyületeket lehet ilyen módon előállítani, így az esetleges rezolválási lépés elhagyható. Az említett aszimmetrikus

hidroformilezési reakciót a gyógyszeriparban is lehet alkalmazni, ugyanis többek között az Ibuprofen, Naproxen és Ketoprofen nem szteroid típusú gyulladáscsökkentő gyógyszer hatóanyagok intermedierjei szintetizálhatóak ezen a módon (5. ábra). Az említett példák szemléltetik, hogy aktuálisak az optikailag aktív foszforvegyületek előállítását megcélzó kutatások.

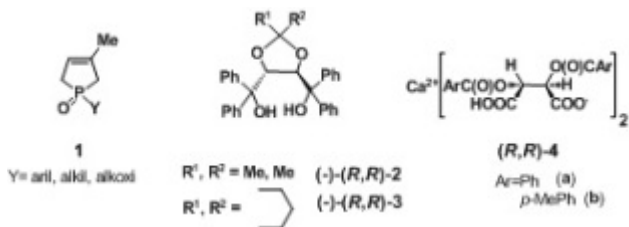


5. ábra

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén nagy hagyománya van mind a foszforkémiának, mind a rezolválásnak. Ennek a két területnek az összefonódásaként az elmúlt években sikerült eljárást kidolgozni

a királis 1-szubsztituált-3-metil-3-foszfólen-1-oxidok (1) enantiomerjeinek elválasztására.¹⁻² Emellett a múltban számos akirális P-ligandumot tartalmazó Pt-komplexet sikerült előállítani, illetve ezeket alkalmazni katalizátorként hidroformilezési reakciókban.³⁻⁵

Az eddig elvégzett kutatómunka során elsősorban 1-alkil-3-metil-3-foszfólen-1-oxidok rezolválását (1) valósítottuk meg, és állítottuk elő az említett vegyületek enantiomerjeit. Számos rezolválóagens (2-4) alkalmazhatóságát vizsgáltuk környezetvédelmi és gazdaságossági szempontokat is figyelembe véve. Részletesen vizsgáltuk a királis-királis felismerést befolyásoló tényezőket. Az előállított optikailag aktív 3-foszfólen-1-oxidok (1) jelentősége abban áll, hogy ezekből a vegyületekből kiindulva számos 6-tagú gyűrűs P-heterociklus (5-7) állítható elő.

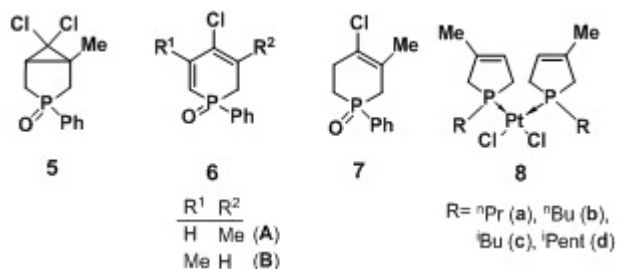


Az említett rezolválási módszert alkalmazva a hattagú származékok (5-7) enantiomerjeinek elválasztását is megvalósítottuk. Részletesen vizsgáltuk, hogy az 1-fenil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid



foszfabiciklo[3.1.0]hexán-3-oxid (5) → 1-fenil-4-klór-1,2-dihidrofoszfinin-1-oxid (6) → 1-fenil-4-klór-5-metil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin-1-oxid (7) reakciósorban mely lépések során marad meg az optikai aktivitás, illetve történik racemizáció.⁶

A kutatócsoportban eddig két optikailag aktív Pt-komplexet állítottak elő, amelyek 1-fenil-foszfólen és 3-difenilfoszfino-1-fenil-1,2,3,6-tetrahidrofoszfinin ligandumokat tartalmaztak. Ezeket katalizátorként alkalmazva hidroformilezési reakcióban, csak alacsony enantioszelektivitást (ee < 3%) értek el. Ennek a két molekulának a közös jellemzője az volt, hogy a P-tartalmú gyűrűhöz aril-szubsztituensek kapcsolódtak, mivel az irodalom is döntően aril-szubsztituenseket tartalmazó ligandumokkal foglalkozik. Vizsgálni kívántuk, hogy az fenil-csoportokat alkil-csoportra cserélve hogyan változik az előállított katalizátorok szelektivitása.



Ennek megfelelően a racém és optikailag aktív 1-alkil-3-metil-3-foszfólen 1-oxidokat (1) deoxigénezés után Pt-komplexekké (8) alakítottuk, melyeket hidroformilezési reakcióban teszteltük, és a vegyületcsaládban kiemelkedő szelektivitás értékeket sikerült

elérni.7

Kutatómunkánk során további céljaink között szerepel, hogy vizsgáljuk más, potenciálisan biológiailag aktív szerves foszforvegyületeket, úgy mint az α -hidroxifoszfónátok és α -aminofoszfónátok rezolválását. Az elvégzett kutatás azt a célt is szolgálja, hogy mélyebben megértsük a foszforvegyületek esetén a királis-királis felismerés törvényszerűségeit. Ugyanis, ha egy racém foszfortartalmú szerves vegyület enantiomerjeit kell iparilag előállítani, úgy a eredményes rezolválás az egyik legköltséghatékonyabb megoldás.

Tervezzük, hogy tovább folytatjuk az optikailag aktív alkil-foszfólen-platina-komplexek szintézisét és katalizátorként történő alkalmazását. Célunk továbbá az, hogy más optikailag aktív hattagú gyűrűs foszforheterocilust tartalmazó platina-komplexeket is előállítsunk és katalizátorként alkalmazzunk.

Kutatásom során az anyagi támogatást köszönöm az OTKA-nak (K75236).

Irodalomjegyzék:

1. Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M.; Kubinyi, M.; Mayer, Z. A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2965-2972.
2. Ujj, V.; Schindler, J.; Bagi, P.; Madarász, J.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Chirality* **2010**, *22*, 699-705
3. Ujj, V.; Kerényi, A.; Laki, A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 110-113.
4. Kerényi, A.; Kovács, V.; Körtvélyesi, T.; Ludányi, K.; Drahos, L.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2010**, *21*, 63-70.
5. Pongrácz, P.; Kollár, L.; Kerényi, A.; Kovács, V.; Ujj, V.; Keglevich, G. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2234-2237.
6. Bagi, P.; Laki, A.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.* **2012**, beküldve
7. Keglevich, G.; Bagi, P.; Szöllősy, Á.; Körtvélyesi, T.; Pongrácz, P.; Kollár, L.; Drahos, L. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3557-3563

Absztrakt

A finomkémiai iparágakban (pl. gyógyszeriparban) hulladékvizek keletkezése elkerülhetetlen. Ugyanakkor az ezekben lévő hulladék értékes anyag, amelyet máshol, pl. oldószerként hasznosítani lehet. Ehhez speciális hulladékkezelési megoldásokat kell alkalmazni, melyek az ún. fiziko-kémiai eljárások. Ezek a biológiai eljárásokkal szemben képesek a hulladékvízben lévő értékes anyag kinyerésére, mely lehetővé teszi azok újrahasznosítását. Jelen munka két eljárás alkalmazását vizsgálja: a rektifikálást és a membránműveleteket. Ezekkel magas kémiai oxigénigényű (KOI) és magas adszorbeálható szerves halogéntartalmú (AOX) technológiai hulladékvizeket lehet kezelni úgy, hogy a bennük lévő szerves anyag kinyerhető és oldószerként, akár más iparágakban, pl. festékipar, újrahasznosítható. A különböző hulladékvíz kezelési módszerek megfelelő alkalmazására egy metodológia is javaslatra kerül. Valós gyógyszergyári technológiai hulladékvizeken végzett desztillációs és membránszűrési laboratóriumi kísérleti eredmények és költségszámítások igazolják a választott hulladékvíz kezelési technológia hatékonyságát. Ugyanakkor megvalósult ipari tervezéseink is bizonyítják a módszer iránti gyakorlati igényt.

Kulcsszavak: technológiai hulladékvizek, KOI- és AOX-mentesítés, fiziko-kémiai hulladékkezelés, rektifikálás, membránművelet

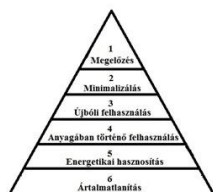
Bevezetés

A gyógyszeriparban számos technológia nagyon sok szerves oldószert igényel és ezekből nagy mennyiségű hulladék képződik. A keletkezett melléktermék tömege rendkívül nagy a késztermékhez képest (Mizsey, 1994). Probléma ugyanakkor, hogy ezek a hulladékvizek biológiailag nem vagy csak nagy hígítás esetén bonthatók

A nagy melléktermék mennyiség mellett jellemző még az, hogy a vegyipari hulladékvizek nagyon sok esetben azeotropot képező elegyek. Ugyanakkor a hagyományos eleveniszapos szennyvíztisztítási rendszerben a mikrobák nem képesek átalakítani saját tápanyagukká ezeket a hulladékvizeket, valamint a biológiai kezelés sokszor hatóságilag nem engedélyezett. Így más alternatív módszert kell keresni a probléma megoldására.

Technológiai hulladékvíz kezelési stratégia – elvi koncepciók

A technológiai hulladékvizek két csoportba oszthatóak: bemeneti vizekre (pl. vízkezelés, vízelőkészítés) és kimeneti vizekre, az ún. technológiai hulladékvizekre. Munkánkban az utóbbival foglalkozunk.



A környezeti fenntarthatóság szempontjából az ártalmatlanító hulladékgazdálkodási eljárások (égetés és lerakás) vagy nem olcsóak, vagy nem hatékonyak, ráadásul a természetes környezetünkbe juttatjuk vissza a vegyi anyagokat. Így a hierarchiában felettük álló eszközökből célszerű felállítani a hulladékkezelési stratégiánkat.

1. ábra: Hulladékkezelés hierarchia-diagram, saját szerkesztés (OHT-II., 2009)

Az 1. ábrán felvázolt általános elvű integrált hulladékkezelési hierarchiát tanulmányozva az egyes szinteknél a hulladék oldószerek esetén az alábbi kérdésekre célszerű a válaszokat megtalálni:

Megelőzés. Kell-e egyáltalán szerves oldószert? Ha a megelőzés nem eredményes az ipari ökológia elveit alkalmazzuk. Ezek a következők:

Minimalizálás. Ha igen, a mennyisége csökkenthető-e a művelet optimalizálásával? Az eredetileg tervezett oldószert helyettesíthető-e:

¹ A munka egyes részei már publikálásra kerültek: András József Tóth, Felicián Gergely, Péter Mizsey, Physicochemical treatment of pharmaceutical process wastewater: distillation and membrane processes, Periodica Polytechnica, 55/2 (2011), 1-8 (ISSN: 0324-5853)

- hatékonyabb oldószerrel, melyből a fajlagos kevesebb;
- szelektívebb oldószerrel, melyből a hulladékba kerülő kevesebb;
- kevésbé illékony oldószerrel, melynek levegőbe kerülő része kevesebb.

Az első 3 pont megvalósíthatósága értelemszerűen technológia, illetve oldószer specifikus kérdéskör. Itt konkrétan az adott gyártási folyamatot kell részletesen kielemezni és beavatkozni, amennyiben lehetséges.

Ha az oldószerváltásra nincs mód, hogyan és milyen áron lehetséges a melléktermékbe, hulladékba kerülő oldószert kinyerni és

- az eredeti technológiába visszaforgatni, így kevesebb új oldószert kell felhasználni (**Újbóli felhasználás**);
- más területen felhasználni, amennyiben nem felel meg a tisztasági követelményeknek, előírásoknak (**Anyagában történő felhasználás**).

Ebben a pontban már nem sikerült a megelőzés és a minimalizálás eszközeit alkalmazni. Azonban ezen a szinten is van még számos lehetőségünk. Igazoltan a hatékony megoldások közé tartoznak az anyagátadási eljárások: abszorpció, extrakció, sztrippelés, membránműveletek, desztilláció, illetve ezek kombinációi (hibrid műveletek) (IPPC Ref. Doc., 2003).

Energetikai hasznosítás. Amennyiben anyagában nem hasznosítható, akkor a szennyező komponensek koncentráálásával csökkenthető a hulladék mennyisége. Energetikai hasznosításról akkor beszélünk, amikor az égetés során hasznosítjuk a keletkező hőt.

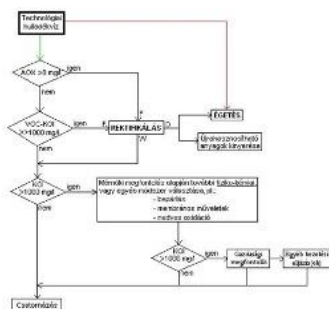
Ártalmatlanítás. Minden égetés esetében keletkeznek káros melléktermékek, amiket ártalmatlanítani kell. A szilárd égési maradékokat (pernye és salak) lerakóba kell szállítani.

Az ismertett hulladékkezelési stratégiában a környezetvédelem a vezérelv. Ahhoz, hogy a társadalmi és a gazdasági vetületeket is beépítsük, életciklus elemzés készítésére van szükség. Célszerű az emisszióhoz képest a lehető legközelebbi ponton orvosolni a problémát, mivel ahogy a bevezetőben utaltunk rá, ezeket a szennyvizeket nem kezelhetjük hagyományos úton. A technológiát - jelen esetben a kolonnát - megépíthetjük a gyárban, vagy a közelében, melyre számos működő ipari példa is van.

Technológiai hulladékvíz kezelési stratégia – kidolgozott módszertan

A kidolgozott stratégia (Mizsey et al., 2008) követi a fenntarthatóság elvét, mely szerint a hulladékvizekben lévő értékes anyagok kinyerését kell elsődleges célnak tekinteni. Így az utolsó lépés a csatornába engedés. Fontos koncepció a technológia kiválasztásánál az, hogy a csatornába engedés kritériumainak megfelelő tulajdonságú legyen a hulladékvíz. Az ide vonatkozó határértékek a 28/2004. (XII. 25.) KvVM rendeletben találhatóak meg.

A **2. ábrán** a piros nyíl az ártalmatlanítás (jelen esetben az égetés) irányába mutat, a zöld pedig az alternatív fiziko-kémiai módszerek felé.



2. ábra: Stratégia technológiai hulladékvíz-kezelő módszerek alkalmazására (Koczka, 2009; Tóth, 2011)
Jelölések: „F” – betáplálás; „D” – desztillátum/fejtermék; „W” – üst/fenektermék.

Először el kell dönteni a meglévő adatok alapján, hogy a feldolgozandó hulladékvíz tartalmaz-e határérték feletti AOX-értéket okozó komponenseket, amennyiben igen, és azok illékonyak, akkor célszerű rektifikálni. A rektifikálást követően szükséges a desztillátum vizsgálata, mert koncentráltan tartalmaz illékony oldószereket, amelyeket esetleg újra fel lehet használni. Amennyiben a fejtermék összetétele nem megfelelő a hasznosítás szempontjából, akkor ártalmatlanítani kell. Itt viszont a sokkal kevesebb víztartalom miatt az égetés jóval gazdaságosabb, mint a nyers és híg hulladékvíz esetében.

Ha a feldolgozandó hulladékvíz AOX-értéke határérték alatti, úgy célszerű annak KOI-értékét megvizsgálni. Ha az elegy sok illékony oldószert tartalmaz, akkor érdemes azt rektifikálni. Rektifikálással a fenéktermék illékony oldószertartalma jelentősen lecsökkenthető. Ekkor célszerű a fenéktermék KOI-értékét ismét megvizsgálni.

Ha a hulladékvíz KOI- és AOX-értéke megfelel a környezetvédelmi előírásoknak, akkor csatornázható. Amennyiben nem, akkor mérnöki megfontolások alapján a nem illékony anyagokat el kell távolítani az elegyből.

A fiziko-kémiai műveletek után ismét meg kell vizsgálni, hogy a hulladékvíz már csatornázható-e. Amennyiben még mindig nem felel meg a kritériumoknak, akkor gazdasági megfontolások alapján kell dönteni egyéb kezelési eljárások alkalmazásának szándékáról. A környezetvédelmi bírságtételek nagyságát kell összehasonlítani a tisztítási technológia árával (Koczka, 2009; Tóth, 2011).

Fiziko-kémiai kezelési módszerek a gyakorlatban

Az **1. táblázatban** különböző gyógyszergyári hulladékvizek összetételei és fizikai-kémiai jellemzői találhatóak. Itt adjuk meg az analitikai módszereket: az illékony komponenseket gázkromatográffal, a víztartalmat pedig Karl-Fischer titrálással határoztuk meg. A KOI-elemzést az ISO 6060-as Magyar Szabvány szerint, az AOX-mérést pedig az ISO 9562-es alapján végeztük.

| Minta | Sűrűség [g/cm ³] | pH | Sz.a. [m/m%] | Sz. komp. [m/m%] | KOI [mgO ₂ /l] | AOX [mg/l] | Keletkezés [t/év] |
|-------|------------------------------|-----|--------------|--------------------------------------|---------------------------|------------|-------------------|
| 1. | 1,01 | 6,9 | 0,66 | 0,21 Aceton 0,44 DKM 0,42 MeOH | 12400 | 7850 | 792 |
| 2. | 0,97 | 5,8 | 0,23 | 15,7 EtOH | 298000 | - | 648 |
| 3. | 1,02 | 5,5 | 9,31 | 26,2 MeOH | 238000 | - | 96 |
| 4. | 1,01 | 7,0 | 0,00 | 3,14 EtAc 0,76 EtOH | 40000 | - | 26 |
| 5. | 0,97 | 7,0 | 0,70 | 0,42 DKM 7,92 EtOH 0,16 MeOH | 51000 | 2360 | 1440 |

1. táblázat: Gyakorlati hulladékvizek (Tóth et al., 2011)

Jelölések: „Sz. a.” - szárazanyag; „Sz. komp.” - szennyező komponens; „DKM” - diklórmétán; „EtOH” - etanol; „MeOH” - metanol; „EtAc” - etil-acetát.

Az **1. táblázat** adatait tanulmányozva látható, hogy a nagyon magas KOI- és AOX-tartalom miatt a csatornába engedés komoly környezeti problémával jár mindegyik hulladékvíz esetében. A fizetendő bírság tétele is nagyon jelentős, az égetéssel történő ártalmatlanítás szintén drága, mert nagy a víztartalmuk a mintáknak. Így egy alternatív, olcsóbb megoldást kell találni.

Rektifikálás

Az előző pontokban felsorolt technológiákat és a hulladékvizek komponenseinek tulajdonságait tanulmányozva a feladat megoldásának a rektifikálást választottuk. Az illékony kémiai oxigénigény (VOC-KOI) dúsítható a fejtermékben (Koczka és Mizsey, 2010).

A sokféle hulladékvizet nem célszerű a kísérleti stádiumban összekeverni, mert nem lehet később megállapítani, hogy melyikük a kritikus, azaz a legnehezebben tisztítható, és melyik az, amelyik problémát okoz a rektifikálás során, pl. eltömődéseket okoz, korróziós jelenségek lépnek fel.

Mivel a gyárban nagy mennyiségben keletkezik mindegyik hulladékvíz és szükség van szegényítő oszloprészre is, ezért célszerű folyamatos üzemű rektifikáló oszlop tervezése és ennek előzetes kísérleti vizsgálata. Így a már meglévő szakaszos rektifikációs eredményeket felhasználva a folyamatos üzemű rektifikálás megvalósíthatóságának vizsgálatát tűztük ki.

A desztillátumban érdemes jelentősen dúsítani a szennyező komponenseket, mert így a kisebb víztartalom miatt olcsóbb lesz égetés. A fenéktermékben halogéntartalmú hulladékvizeknél (1. és 5.) az AOX-értéket a határérték alá (8 ppm) kell csökkentenünk, ami régebbi esettanulmányok alapján elérhető célnak látszik (Koczka és Mizsey, 2010). Látva az 5. hulladékvíz mintánál a nagyon magas KOI-értékeket, vélhetően a fenéktermék egyik esetben sem csökkenthető az 1000 ppm-es határérték alá, ezért még a rektifikálás előtt érdemes további fiziko-kémiai kezelési módszere(ke)n gondolkodni. Elvileg a KOI-t tovább csökkenthetjük

membránszeparáció alkalmazásával. Ilyenkor próbáljuk meg elérni a lehető legdrasztikusabb szegényítést, mert kímélnünk kell a szennyezésre rendkívül érzékeny membránt (Koczka, 2009).

Laboratóriumi kísérletek

A laboratóriumi desztillációs kísérleteket egy 1,2 m magasságú 4 cm belső átmérőjű, 6 mm-es átmérőjű üveg Raschig-gyűrűkkel töltött oszlopon végeztük. Az oszlop elméleti tányérszáma, metanol-víz eleggyel mérve, 9-nek adódott. A hulladékvíz betáplálását egy szivattyúval oldottuk meg, a betáplált oldatot nem melegítettük elő. Az oszlop melegítését egy 1 kW-s névleges teljesítményű elektromos fűtőlappal szabályoztuk.

A kísérletek előtt számítógépes szimulációt végeztünk a ChemCAD 6. 2. 0. szoftverrel, hogy lecsökkentsük a szükséges kísérletek számát. Az optimális refluxarányt, betáplálást és az üstelvéltel határoztuk meg a kísérletileg kimért fűtőteliessémmel összevetve.

A kísérletek eredményei a **2. táblázatban** és a **3. ábrán** láthatóak.

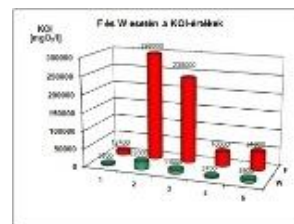
| Minta | R | D | | D/F arány | W | |
|-------|----|------------------|--------|-----------|------------------|-----------|
| | | Sz. komp. [m/m%] | T [°C] | | Sz. komp. [m/m%] | AOX [ppm] |
| 1. | 10 | 65,3 | 87,3 | 0,01 | 0,14 | 2 |
| 2. | 4 | 75,6 | 83,2 | 0,19 | ny. | - |
| 3. | 4 | 99,8 | 64,8 | 0,26 | ny. | - |
| 4. | 10 | 11,9 | 93,5 | 0,26 | 0,06 | - |
| 5. | 10 | 94,1 | 76,5 | 0,07 | 0,32 | 8,5E-03 |

2. táblázat: A rektifikációs kísérletek eredményei (Tóth et al., 2011)

Jelölések: „R” – refluxarány; „ny” – nyomokban.

3. ábra: A rektifikálás KOI-csökkentő hatása (Tóth et al., 2011)

A legfontosabb célt, vagyis a drasztikus KOI-csökkentést minden hulladékvíznél sikerült elérnünk. A fenékterméket azonban további kezelés alá kell vetni, mert ott a KOI még a határérték felett volt. Ezzel ellentétben elmondható, hogy az AOX-et a határérték alá csökkentettük.

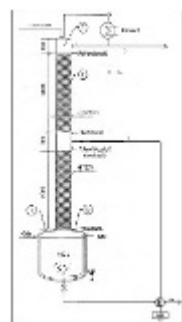


Félüzemi kísérletek

A halogéntartalmú hulladékvizekkel (1. és 5.) félüzemi kísérleteket is végeztünk, ahol a fűtést is optimalizáltuk. Ezeket a kísérleteket egy 50 mm belső átmérőjű, Sulzer Mellapak 750 típusú rendezett töltettel töltött, 3 m magas kolonnán végeztük. Az oszlop elválasztó-képességét etanol-víz elegy rektifikálásával állapítottuk meg, ami megfelelt 14 elméleti tányérnak. Az oszlop fűtése 2 bar abszolút nyomású direkt fűtőgőz bevezetésével történt.

Rektifikáló oszlop tervezése

A laboratóriumi kísérletek elvégzése után a félüzemi kísérletek eredményeit felhasználva tervezhetünk ipari berendezést. A rektifikáló oszlop tervezését úgy célszerű elvégezni, hogy egy kolonna elegendő legyen több víz feldolgozására, azaz az üzemnek ne kelljen minden egyes hulladékvízre külön berendezést építeni. Ezért ha a kolonna méreteit rögzítjük, melyhez a betáplálás helyét is hozzávesszük, akkor a refluxarány és a D/F arány helyes megválasztásával a kívánt tisztítást elérhetjük.



A rektifikálás energiaszükségletét jelentősen csökkenthetjük a hulladékvizek tisztításánál, ha a kolonnából távozó forró üstmaradékkal előmelegítjük a betáplálást. A rektifikálás további különlegessége, hogy mivel hulladékvízzel dolgozunk, ezért nem kell az oszlophoz külön üstöt tervezni, direkt vízgőzbevezetést lehet alkalmazni. Ebben az esetben a lekondenzálódó fűtőgőz hígító hatására tovább csökkenthető a fenéktermékben a KOI és az AOX (Koczka, 2009; Tóth, 2011).

4. ábra: A tervezett rektifikáló oszlop sematikus felépítése (Tóth, 2011)

A fenti megfontolásokat követve az előzetes kísérletek alapján egy 17

elméleti tányéros, rendezett töltetes, középtáplálásos rektifikáló oszlopot terveztünk. Az oszlop időközben meg is valósult és az elvárásoknak megfelelően üzemel, sőt újabb tervezések és megvalósulások is történtek, melyek igazolják az itt bemutatott elvek és módszer iránti gyakorlati igényt.

Membránművelet

A nem halogéntartalmú (II., III. és IV.) hulladékvizeknél a fenéktermék KOI-értékének további csökkentése céljából membránszűrési kísérleteket végeztünk a CM-CELFA Membrantechnik AG P-28-as típusú készülékkel.

5. ábra: CM-CELFA Membrantechnik AG P-28-as típusú készülék fotója (Cséfalvay, 2009)



Ultra- és nanoszűrővel, illetve fordított ozmózással próbálkoztunk. Eredményeink a **3. táblázatban** olvashatóak.

| Minta | KOI [mgO ₂ /l] | | | |
|-------|---------------------------|-------|-------|------|
| | F | W | W-NF | W-RO |
| 2. | 298000 | 22000 | 16600 | 3800 |
| 3. | 238000 | 11000 | 9600 | - |
| 4. | 40000 | 3700 | 1030 | - |

3. táblázat: A membránszűrés KOI-csökkentő hatása (Tóth et al., 2011)

Jelölések: „NF” – nanoszűrés; „RO” – fordított ozmózis.

Ultraszűrés hatására nem csökkent a KOI, ezeket a kísérleteket fel sem tüntettük a táblázatban. Nanoszűrést (NF) végezve a 4.-es mintánál a határértéket el tudtuk érni. Jelentősebb csökkenést fordított ozmózist (RO) alkalmazva értünk el. Összegezve elmondható, hogy olyan esetekben éri meg membránszűréssel kezelni a fenékterméket, amikor a kémiai oxigénigény közel van a határértékhez, illetve nem tapasztalunk jelentős lerakódást és eltömődést.

Azonban mielőtt az adott technológia, jelen esetben a rektifikálás (és esetleg membránművelet) alkalmazásáról döntenénk, a beruházási és üzemeltetési költségeken túl, fontos kiszámolnunk a szennyvízdíjakat is.

Szennyvízdíj számítása

A nyers hulladékvizet, vagy a rektifikálás fenéktermékét engedhetik a közsatornába, így ezeknek az éves anyagáramaival számoltunk. **A csatornahasználati díj több részről tevődik össze: szennyvízelvezetési díj + vízterhelési díj + áfa (FCSM Zrt., 2012).** A 28/2004. (XII. 25.) KvVM rendeletet és a 220/2004. (VII. 21.) Korm. rendeletet kell tanulmányoznunk.

| Minta | Szennyvízdíj [millió Ft/év] | | |
|-------|-----------------------------|------|----------------|
| | F | W | Csökkentés [%] |
| 1. | 107616 | 0,59 | 99,999 |
| 2. | 28,06 | 1,77 | 94 |
| 3. | 3,16 | 0,13 | 96 |
| 4. | 0,15 | 0,02 | 90 |
| 5. | 61115 | 2,03 | 99,997 |

Összeadva a csatornahasználati díjakat és a bírságokat megkapjuk a tényleges szennyvízdíjakat:

4. táblázat: Szennyvízdíjak (Tóth et al., 2011)

A **4. táblázat** tanúsítja a technológia költség szempontú hatékonyságát. Lényeges megemlíteni azt, hogy ha rektifikálunk, akkor akár 90%-al is csökkenthető a szennyvízdíj (Tóth et al., 2011).

Összefoglalás

Jelen munkában igazoltan hatékony megoldási módszerekkel, a rektifikálással és a membránművelettel foglalkoztunk. Öt ipari hulladékoldószer-elegy példáján keresztül igazoltuk a rektifikálás ún. illékony kémiai oxigénigény (VOC-KOI) és AOX csökkentési képességét. Kiszámoltuk, hogy a gyógyszergyártó cégnek mindenképpen jobban megéri felállítani a kolonnát és tisztítani a hulladékvizet, mintha beleengedné a közsatornába és kifizetné a bírságot; vagy a teljes mennyiséget elvinné égetni.

Olyan esetekben érdemes megfontolni a membránszeparáció alkalmazását a fenéktermék kezelésére, ahol nincs a membránra nézve káros oldószer a hulladékvízben, a kémiai oxigénigény közel van a határértékhez és a kísérletek során nem tapasztalunk lerakódásokat, melyek a membrán megfelelő viselkedését megátolják.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a következő pályázatok támogatását: 76139-es számú OTKA, TÁMOP-4.2.1-08/1/KMR-2008-0001, TÁMOP 4.2.1/B-09/11/KMR-2010-0002, TÁMOP-4.2.2.B-10/1-2010-0009, TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0025, TÁMOP-4.2.2/A-11/1/KONV-0443560/130 és az SH 7/2/14-es számú svájci-magyar közös projekt.

Irodalomjegyzék

- 28/2004. (XII. 25.) KvVM rendelet a vízszennyező anyagok kibocsátásaira vonatkozó határértékekről és alkalmazásuk egyes szabályairól - http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0400028.KVV (2012.04.04)
- 220/2004. (VII. 21.) Korm. rendelet a felszíni vizek minősége védelmének szabályairól - http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0400220.KOR (2012.04.04)
- Cséfalvai, E., (2009) Membrane operations in the green technology: Solvent recovery and process water treatment, PhD értekezés, BME, Budapest.
- FCSM Zrt. (2012) Csatornahasználati díj. <http://www.fcsm.hu/content/index.php/31> (2012.04.25)
- IPPC Reference Document on Best Available Techniques in Common Waste Water and Waste Gas Treatment/Management Systems in the Chemical Sector (2003) - ftp://ftp.jrc.es/pub/eippcb/doc/cww_bref_0203.pdf (2012.04.04)
- Koczka, K., (2009) Environmental Conscious Design and Industrial Application of Separation Processes. PhD értekezés, BME, Budapest.
- Koczka, K., Mizsey, P., (2010) New area for distillation: wastewater treatment. *Periodica Polytechnica*, 54/1: 41–45.
- Mizsey, P., (1994) Waste reduction in the chemical industry - a two level problem. *Journal of Hazardous Materials*, 37: 1–13.
- Mizsey, P., Koczka, K., Tungler, A., (2008) Technológiai hulladékvizek kezelése fiziko-kémiai módszerekkel. *Magyar Kémiai Folyóirat*, 114/3: 107–113.
- Országos Hulladékgazdálkodási Terv 2009-2014. 2009. http://www.kvvm.hu/cimg/documents/OHT_II_febr_18.pdf (2012.05.09)
- Tóth, A.J., (2011) Gyógyszergyári hulladékvizek fiziko-kémiai kezelése, MSc Diplomamunka, BME, Budapest.
- Tóth, A.J., Gergely, F., Mizsey, P., (2011) Physicochemical treatment of pharmaceutical process wastewater: distillation and membrane processes. *Periodica Polytechnica*, 55/2: 59–67.

Bevezetés:

Alacsony szénatomszámú szénhidrogénekből kiindulva rendkívül jó hozammal (több mint 50%-os kitermeléssel) állítható elő etilén és propilén. Annak ellenére, hogy az etán egy egyszerű, két szénatomból álló molekula, annak hőbomlása rendkívül összetett mechanizmussal, gyökök képződésével és átrendeződésével járó folyamat. Emiatt az olefingyártás technológiájában a többféle alapanyag hőbontására alkalmas, különböző kialakítású kemencék mellett önmagában csak az etánbontó kemence működésének szimulációja is meglehetősen bonyolult. A valóságot tükröző szimulációs modell felállításához nélkülözhetetlen továbbá a pirolizáló kemencében lejátszódó reakciók kinetikájának ismerete. A pirolízis kutatására szakosodott cégek a know-how-t jelentős összegekért árulják, vizsgálataik eredményét nem, vagy csak részlegesen publikálják.

PhD dolgozatom elkészítésének célja, hogy a ChemCad szimulációs program segítségével modellezem a Tiszai Vegyi Kombinát Nyrt Olefin-1 üzemében felhasznált, repirolizálásra kerülő etánnak a bontó kemencében történő pirolízisét, amely a desztillációs kolonnán történő szétválasztás után kerül vissza a kemencébe. További célom feltárni a repirolízisre felhasznált etán mennyiségét befolyásoló paraméterek közötti összefüggéseket. A modellezés adatbázisának alapjául az Olefin Üzem normál üzemelési paraméterei szolgálnak.

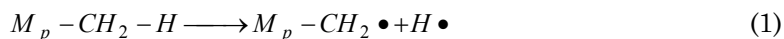
Elméleti megfontolások

A „Steam Cracking” technológia a szénhidrogéneknek magas hőmérsékleten vízgőz jelenlétében lejátszódó hőbontását jelenti.

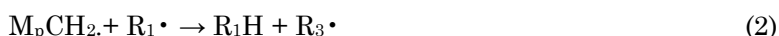
A magas hőmérsékleten a nagy energiájú ütközések hatására a szénhidrogén molekulák felhasadnak hidrogénatom és szénhidrogén gyökök keletkezése közben. Az atomok és gyökök pedig nagyon reakcióképesek, nemcsak egymással tudnak egyesülni, hanem molekulákat is könnyen átalakíthatnak, még hozzá kisebb aktiválási energia árán, mint amekkora a kötések felhasításához egyébként szükséges volna.

Az első kutatások alkalmával a pirolízis folyamán kialakuló reakciókat kinetikailag elsőrendűnek találták, ezért később a folyamat modellezésében az elsőrendű kinetikai egyenletekkel közelítették a folyamatot. Rice és Herzfeld [1] munkássága révén a szabadgyökös láncmechanizmus terjedt el. Ezek szerint a bomlási reakciókban egyszerű nettó kinetikával jellemezhető szabad gyökök keletkeznek, amelyek az 1-6 egyenletekkel felírható láncreakciókban vesznek részt [2]:

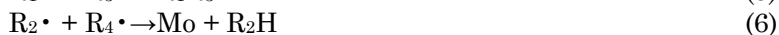
Láncindítás:



Láncfolytatás:



Lánczárás:



ahol: M_p – kiindulási paraffin molekula

M_o – a keletkező olefin

$R_1 \bullet$ – $R_4 \bullet$ – szénhidrogén gyökök

H – hidrogén

Az 1-6. reakciók részben megfordíthatók.

A bomlás főbb reakciólépései

- A kiindulási molekula termikus disszociációja
- Hidrogén molekula és alkilgyök képződési reakciók.
- A képződött alkilgyökök bomlása és a gyökök rekombinálódása

A láncindító reakciólépés a kiindulási szénhidrogén valamely C–C kötésnek felszakadása (termikus disszociáció), amely erősen endoterm folyamat. A termikus disszociációs reakciók aktiválási energiáját a kiindulási molekulákban lévő C–C kötések felszakadási energiája határozza meg, amely a vizsgált molekula kémiai szerkezetétől és kis mértékben a molekula méretétől függ. Az indító lépéshez a C–H kötés teljes disszociációs energiájára, tehát egy valóban nagyon nagy energiájú ütközésre van szükség. A továbbiak már könnyebben lejátszódnak az egyesülések aktiválási energia nélkül, a kicserélődési reakciók pedig viszonylag kis aktiválási energiával. Az utóbbiak láncreakciókhoz vezethetnek, mert mindig képződnek páratlan elektront tartalmazó képződmények. Ezek a reakciók rendkívül bonyolultak. Ha úgy vesszük áttekinthetlenebbek, mint egy viszonylag bonyolult szerkezetű vegyület átalakulása enyhébb kísérleti körülmények között. Olyan magas hőmérsékleten, amelyen már az erős C–H kötés is felhasad, nagyon sok más kisebb aktiválási energiát igénylő folyamatok könnyen és gyorsan lejátszódhatnak. A krakkolás eredményeként a szétzúrt láncokból viszonylag nagyobb paraffin molekulák és kis olefin molekulák, főleg etilén képződnek [3].

A hőmérséklet hatása a reakciósebességre

A reakció sebessége függ a hőmérséklettől, mivel a sebességi állandó változik a hőmérséklet függvényében. Arrhenius szerint:

$$\ln k = -\frac{E}{RT} + \ln A_0 \quad (7)$$

ahol: k = reakciósebességi állandó

T = a hőmérséklet (K)

R = az egyetemes gázállandó (kJ/kmol K)

E = az aktiválási energia (kJ/kmol)

A_0 = konstans, amit frekvencia-faktornak nevezünk

Arrhenius ezt a képletet termodinamikai megfontolások alapján vezette le. Reverzibilis reakciókra ($A \leftrightarrow Q$) vonatkoztatva **Van't Hoff** pedig a következő összefüggést adja:

$$\frac{d}{dT} \ln K_c = \frac{\Delta H}{RT^2} \quad (8)$$

és mivel

$$K_c = \left(\frac{C_Q}{C_A} \right)_{eq} = \frac{k_1}{k_2}$$

a (8)-es egyenletet így is felírhatjuk:

$$\frac{d}{dT} \ln k_1 - \frac{d}{dT} \ln k_2 = \frac{\Delta H}{RT^2} \quad (9)$$

Ez vezette *Arrheniust* arra a következtetésre, hogy a k_1 és a k_2 hőmérséklet-függésének a (8)-es egyenlethez hasonlóan kell lennie, vagyis:

$$\frac{d}{dT} \ln k_1 = \frac{E_1}{RT^2} \quad \text{és} \quad \frac{d}{dT} \ln k_2 = \frac{E_2}{RT^2} \quad (10)$$

amiből adódik, hogy: $E_1 - E_2 = \Delta H$

Exoterm reakciók esetében $E_2 > E_1$ és fordított relációban az endotermeknél.

A hipotézist számtalan gyakorlati tapasztalat és elméleti fejtegetés bizonyította. Meg kell azonban jegyezni, hogy az ütközések elmélete szerint a k -nak a $T^{1/2} \exp[-E/RT]$ kifejezéssel, az aktivált komplexek elmélete szerint pedig a $T \exp[-E/RT]$ kifejezéssel kell arányosnak lennie. Az $e^{-E/RT}$ összefüggést vizsgálva az is megállapítható, hogy a $T^{1/2}$ -nek, vagy akár a T -nek a hatása nagyon kicsi.

Nagyon fontos kitétel, hogy *Arrhenius* egyenlete szigorúan csak egyedi reakciókra érvényes. Ha egy reakciót párhuzamos, vagy konszekutív reakciók kísérnek, és ezeket nem vesszük figyelembe

kellő alapossággal, úgy nagyon jelentős eltérésekre számíthatunk a számított és mért eredmények tekintetében. Ezen túlmenően, a transzport-jelenségeknek is jelentős hatásuk lehet a mért reakciósebesség-értékekre.

Mindezek ellenére elmondható, hogy Arrhenius egyenletének rendkívül nagy a gyakorlati jelentősége is.

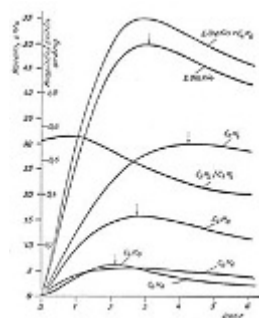
A pirolízis mérőszámai

A pirolízis termékek hozamait a konverzió függvényében vizsgálva megállapítható, hogy jelentős változások következnek be a reakciótermékek mennyiségi eloszlásában a bomlás mértékének növekedésével. Az egyik jellegzetesség az, hogy egyes reakciótermékek hozamváltozásának iránya nem függ a kiindulási szénhidrogén molekulatömegétől és kémiai szerkezetétől. A hidrogén, a metán és az etilén abszolút és viszonylagos mennyisége egyaránt nő a konverzió növekedésével, míg a propilén és a nagyobb molekulatömegű olefinek hozamgörbéi egy bizonyos konverziónál maximumot mutatnak. Ennek a magyarázata az, hogy a bomlás során keletkező propilén és a nála nagyobb molekulatömegű olefinek a további reakciót lelassítják, mert a láncvívó gyökök addicionálódnak rájuk.

A konverzió növekedésével a primer termékek különböző szekunder reakciókba lépnek; ezek elsősorban a primer olefinek bomlása, a dehidrogénezés és a kondenzáció. Ezek során keletkeznek a diolefinek, az acetilének, az aromások és koks.

A szénhidrogének pirolízise során nagy konverzió fokot kell biztosítani, a megfelelő etilénhozam elérése érdekében. 90% konverzió felett azonban a mérési adatokat nehéz pontosan ábrázolni, ezért a kutatók különböző függvényeket és egyenleteket vezettek be, hogy modellezzék a bomlás és a hozam mértékét.

A konverzió mérőszámával csak nehezen kezelhető a pirolízis folyamatának leírása, emiatt bevezettek egy általánosan elfogadott mérőszámot, a szigorúságot (matematikai képletét (21)). A szigorúság függvényében vizsgálva a pirolízis termékek hozamait (1. ábra) megállapítható, hogy jelentős változások következnek be a reakciótermékek mennyiségi eloszlásában a bomlás mértékének növekedésével. Ezeknek a változásoknak a közös jellemzője, hogy az egyes reakciótermékek hozamváltozásának iránya nem függ a kiindulási szénhidrogén molekulatömegétől és szerkezetétől.



18. ábra: Olefin hozamok a Bruttó Kinetikai Szigorúsági faktor (BKSF) függvényében

A termékek abszolút és viszonylagos mennyisége a konverzió növekedésével egy maximális értékig nő, de bizonyos szigorúság felett már csökken. A nagyobb molekulatömegű olefin szénhidrogének fő jellegzetessége, hogy ezek egy bizonyos konverziónál maximumot mutatnak. A maximum elérése után a hozam gyorsan csökken. A bekövetkező változásokat Rice és Polly [4] a bomlási reakciókban képződő olefinek, és a láncátvívó gyökök között lejátszódó reakciókkal értelmezte.

Konverzió helyettesítése más mérőszámokkal

- Linden és Peck [3] a szigorúsági tényezőt vezették be:

$$S = t \cdot \tau^{0,06} \quad (19)$$

t : a reaktor kilépési hőmérséklete [C°]

τ : reakcióidő [s]

- Zdonik [3] bevezette a „kinetikai szigorúsági függvényt”:

$$KSF = \int_0^{\tau} k_5 d\tau \quad (20)$$

k_5 : a n- pentán bomlásának sebességi állandója az adott hőmérsékleten

τ : reakcióidő [s]

- Illés [2] és kutatócsoportja módosítva ezen az egyenleten bevezették a „bruttó kinetikai szigorúsági függvényt (továbbiakban BKSF)”: A **BKSF** a reaktor méretnövelésénél

hasznos segédeszköz, mivel nem kell a hőmérsékleteket külön kiszámolni, és a kontaktidőt sem kell meghatározni.

$$BKSF = \int_0^{\tau} \left[\frac{C^0}{E_e} \right]^{n-1} k d\tau \quad (21)$$

$$\int_0^x \frac{dX}{(1-X)^n} = \int_0^z \left(\frac{C^0}{E_e} \right)^{n-1} k \frac{\omega^0 dz}{E_e} \quad (22)$$

ebből: BKSF:

$$BKSF = \int_0^z \left(\frac{C^0}{E_e} \right)^{n-1} k \frac{\omega^0 dz}{E_e} \quad (23)$$

ahol: C^0 : a benzin bomló komponenseinek együttes koncentrációja a reaktor belépési pontján

E_e : az adott bomlási fokhoz tartozó effektív expanszió

k : a vizsgált benzin bomlássebességi állandója

n : reakciórend

τ : tényleges tartózkodási idő

A BKSF megkönnyíti a kinetikai modell közvetlen átvitelét nagyobb méretű reaktorra.

A tényleges tartózkodási idő értékét a következőképp számíthatjuk ki:

$$\tau = \omega^0 \int_0^z \frac{dz}{E_e} \quad (24)$$

Az etánbontó kemence ChemCad szimulációja

Vizsgálataim első lépéseként elkészítettem az etán bontás összetett folyamatának részletes elméleti reakcióhálóját, amelynél figyelembe vettem az elemi reakciók aktiválási energiáit, frekvenciafaktorait, a gyökök keletkezését, majd rekombinálódását. [6]

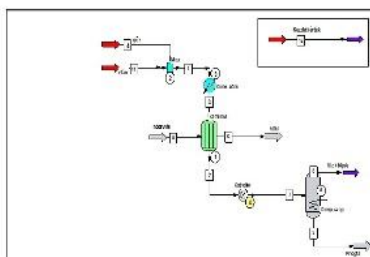
A láncindító reakciólépés aktiválási energiája a vizsgált molekula szerkezetétől és kisebb mértékben a molekula méretétől függ és gyakorlatilag a kötőfeszültségi energiával egyezik meg. Gyökök rekombinációs, ill. diszproporcionálódási reakciói erősen exotermek, aktiválási energiát gyakorlatilag nem igényelnek. A rekombinációs reakciók sebességét és típusát tehát döntő mértékben a gyökök viszonylagos koncentrációja határozza meg. A kiindulási molekula szerkezetétől és méretétől függő lényeges különbség csak a láncindító és a gyökbomlási reakciólépések kinetikai paramétereiben mutatkozik. Ezen reakciók részletes reakciókinetikai paramétereinek (aktiválási energia, frekvencia faktor, reakciósebességi állandó) feltérképezése nélkülözhetetlen bemeneti adatai a pirolízis kemencében lejátszódó folyamatok valóságot tükröző modellezésének.

Az etán a vízgőzzel együtt a kemence konvekciós zónájába lép be, ebben a zónában a radiációs zóna füstgázával konvektív úton melegszik. A zóna végében már megkezdődik a krakkolás 500-650 °C hőmérsékleten. A vízgőz beadagolás elsődleges célja a kokszképződés visszaszorítása, és a parciális nyomáscsökkentés. Az anyagáram ezután belép a csőkemence radiációs szakaszába, ahol szabályozott paraméterek, tartózkodási idő, hőmérséklet profil, parciális nyomás mellett tovább melegszik 830-850°C-ra. A radiációs zónában az alapanyag szétesik kisebb molekulákra: etilénre és egyéb olefinekre, diolefinekre. A bomlási reakció erősen endoterm, így nagy energia bevitelre van szükség. (Az iparban ezt földgáz elégetésével nyerik, laboratóriumban pedig elektromos fűtéssel.).

A pirolízis kemencéből kilépő reakcióelegyet a másodlagos kémiai reakciók befagyasztása céljából gyorsan kell lehűteni kb. 300°C-ra, kvencshűtő segítségével. A pirogázt kvencsolaj befecskendezéssel tovább kell hűteni.

A technológiai paramétereket az olefin hozamok maximumára, valamint a metán és a nagy molekulatömegű szénhidrogének minimumára kell beállítani. A pirolízisnek vannak bizonyos korlátai, amiket nem lehet átlépni, mert ezáltal csökkenne a gazdaságosság, illetve a reakciók kézben tarthatósága. Nem lehetséges pl. a vízgőz mennyiségét a végletekig növelni a

másodlagos reakciók visszaszorítása céljából, mert ez nagy energiát igényelne, és nagymértékben megnövelné az üzemeltetési költségeket.



A 2. ábrán az etánbontó kemence és a modellezéshez szükséges kapcsolódó műveleti egységek kapcsolódási sorrendje látható. 2. ábra szerint az alapanyagként érkező szénhidrogén és vízgőz külön anyagáramban érintkezik, ezáltal a CH/víz arány meghatározott értéken belül változtatható.

2. ábra Az etánbontó kemence és a kapcsolódó műveleti egységek ChemCad szimulációs modellje

A konvekciós zónából érkező elegy modellezésére egy hőcserélő (3) szolgál. A reaktor (kemence) után az integrálási idő szinten tartása céljából egy kontrollert építtem be, ugyanis a program kb 0.5 méterenként végzi az integrálást és számítja a modellbe beépített reakcióegyenletek kinetikája alapján a pirolízis gázelegy hozam adatait. Az (5) számú komponens szeparátor beiktatásának célja a víznek a szénhidrogénektől való elválasztására. A (8) számú pirolízis gázelegy további mosóegységeken átvezetve kerül a pirogáz kompresszorra, majd onnan a gázszétválasztó egységre. Az etilén-etán gázszétválasztó egység ChemCad szimulációjának elvégzése korábbi vizsgálataim tárgyát képezte [Az Olefingyártás technológiájában keletkező etán-etilén gázszétválasztás optimalizálási lehetőségeinek vizsgálata, Phd hallgatók VIII. Nemzetközi konferenciája, Miskolc]

A termékeloszlás vizsgálatához szükséges reakcióháló és kinetikai rendszer elkészítésének természetes kiindulási pontja volt az alapanyag és a kemencéből kilépő krakkolt gáz összetételének vizsgálata. Mindkét anyagáram összetételét tekintve napi adatok állnak rendelkezésre.

Az alapanyag és a termék gázelegy összetételének ismeretében először azt meghatároztam, hogy milyen típusú modellt szükséges felépíteni. A lehető legpontosabb modell felállítása volt a célom, ezért a mechanisztikus modellt választottam. A mechanisztikus modell általában bonyolult, és általában numerikus iterációs megoldással számítja az eredményt, amely megnöveli a számítási és a futási időt. Ilyen típusú modell készítése – vagyis a rendszerben lejátszódó minden egyes reakciót figyelembe venni a kinetikai rendszer elkészítésénél – bonyolultabb összetételű alapanyagok esetében is lehetséges, de a reakciók bizonyos mértékű csoportosítása nem kerülhető el; ellenkező esetben a kapott rendszer túl bonyolult, sok esetben kezelhetetlen lesz.

A reakciókat egy szisztéma szerint csoportosítottam (láncindítás, lánc-propagálás, lánczárás), figyelembe véve az adott körülmények között elméletileg lejátszódó minden reakciót (74db). A kinetikai rendszer elkészítéséhez természetesen szükség volt azoknak a paramétereknek az ismeretére is, melyek a reakciósebességi egyenletben szerepelnek (aktiválási energia, frekvenciafaktor). Az etán bontásával kapcsolatos számos publikációs kinetikai adat fellelhető, melyek között igen nagy hasonlóság mutatkozik [6, 7]. A termék gázelegy laboratórium által mért összetételének ismerete pedig a kinetikai paraméterek pontosabb beállításához nyújtott segítséget. A meglévő eszközök és lehetőségek ellenére komoly problémát jelentettek a szekunder reakciók, melyek közül a kokszt képződése mondható jelentős mértékűnek. A kokszt képződése követésének nemcsak az elméleti, hanem a gyakorlati jelentősége is igen nagy. A pirolízis kemencék csöveinek belső falán, ill. a gázhűtők csöveiben lerakódott kokszt réteg – mivel jelentősen rontja a hőátadást – csökkenti a céltermékek hozamait, növeli a szekunder reakciók mértékét és a csövekben lévő nyomást. Ez vezet oda, hogy a kemencéket bizonyos időszakonként koksztalanítani kell. Természetesen nem mindegy, hogy ezt milyen gyakorisággal kell végezni, vagyis a kemence milyen futamidővel tud gazdaságosan üzemelni. A gyakorlati tapasztalatok azt mutatják, hogy a kokszt képződés mértékére a kilépő hőmérséklet és a szénhidrogén/hígítógáz arány van a legnagyobb hatással, ha az alapanyag összetétele nem változik (nehezebb alapanyagok krakkolásánál a kokszt ugyanazon üzemi paramétereknél nagyobb mértékben képződne). A hosszabb futamidő eléréséhez szükséges tehát az optimális üzemi paraméterek beállítása, melyhez egy jól felépített modell nagy segítséget adhat.

A CHEMCAD folyamat-szimulációs szoftver a különféle berendezésekben lejátszódó vegyipari folyamatok (fizikai- és kémiai egyaránt) szimulációjára alkalmas. Ezen túlmenően használható készülékek (kolonnák, hőcserélők, stb.) tervezésére, méretezésére is. Rendkívül széles termokémiai adatbázisa lehetővé teszi pl. a standard állományból hiányzó vegyületek – és a hozzájuk tartozó fizikai-kémiai jellemzők – megszerkesztését, kiszámítását is. Ennek különösen nagy jelentősége volt a bontott gáz összetételében szereplő vegyületek összeállításánál, ahol a különböző szénhidrogének izomerjeit, valamint a szabad gyököket atom-csoportokból kellett szerkeszteni. A szimulációs program ezt követően kiszámolta a szükséges termokémiai adatokat és hozzárendelte azokat az adott molekulákhoz.

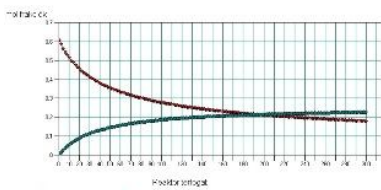
A fenti adatok összegyűjtését összehangolva végeztem úgy, hogy a laboratórium megfelelő időben vegyen mintát az alapanyagból és – ellenőrzés céljából – a krakkolt gázból; ugyanakkor a folyamatirányító számítógépről lekérdezni a kemence aktuális üzemi paramétereit.

Mivel a szoftver a szénhidrogén/gőz arányt külön nem tudja kezelni, a betáplált gőz mennyiségét ezért az alapanyagot és a gőzt külön betáplálási áramként kezeltem, majd egy mixer segítségével egyesítettem a két áramot.

A megvalósításhoz először is definiálni kellett a komponenseket, illetve az irodalom segítségével meg határoztam meg a gyökök alapadatait [7,9]. A kemence szimulációjához a kinetikus reaktort választottam, mert az eszköz alkalmas arra, hogy reakció egyenleteket tudjak benne szimulálni. A kinetikus reaktorban megadható az is, hogy konkrétan milyen fizikai paraméterekkel rendelkezik a kemence. Jelen esetben az etán bontó kemencében 4 db egymástól független radiációs cső van, amelyekben egyenletesen eloszlik a betáplálási áram, amely 10,5 t/óra 99.96% etánt tartalmaz és csőenként 4 t/óra vizet, a már az előzőekben részletezett okok miatt. A kemence 10 m magas, a radiációs cső belső átmérője 0.108 m. A cső a radiációs zónában négyszer „fordul” meg. Ezért a szimulációhoz szükséges csőhossz 70 m.

A reakció előrehaladásának mérése a szoftver segítségével.

3. ábra etán fogyás etilén keletkezés



A 3. ábrán a szoftver segítségével ellenőrizhető a kinetika. Jelen esetben kiválasztottam két kulcskomponenst az etánt, mint a kiindulási anyagot és az etilént, mint fő terméket. Az ábrán jól látható, hogy az etán nem fogy el a reakciók során. Az ábrából megállapítható, hogy van egy olyan pont a kemencében ahol a két görbe metszi egymást. A metszéspont után már a kemence további részében nem képződik etilén, illetve az etán fogyás is jelentősen lassul.

Szimulációs eredmények

Az etánbontó kemence modellezésével célom, hogy a ChemCad szimulációs programmal készített modell alkalmas legyen a működő technológia termelési adatainak reprodukálására, ami alapján további termelés optimalizálási lépések javasolhatók. Az eredményeket az 1. táblázat tartalmazza, melyből kitűnik, hogy az etán pirolízise során a fő termék etilén mellett jelentős mennyiségben keletkezik a hidrogén, illetve az etán is, ami teljes mértékben megegyezik a valós működési hozamszerkezettel.

Az olefingyártás másik fő terméke a propilén, azonban az etán pirolízisekor elhanyagolható mennyiségben keletkezik.

1. táblázat: Eredmények

| Kemence/pirogáz összetétel | hidrogén (tf%) | metán (tf%) | etán (tf%) | etilén (tf%) | propán (tf%) | propilén (tf%) | acetilén (tf%) | butadién (tf%) | egyéb (tf%) |
|----------------------------|----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| F1009 etán bontó kemence | 35.79 | 4 | 24 | 35 | 0.04 | 0.42 | 0.26 | 0.49 | 0 |
| labor mért adatok | 35.36 | 3.79 | 24.97 | 34.35 | 0.06 | 0.44 | 0.3 | 0.53 | 0.2 |

A 1. táblázatban feltüntettem, a program által szimulált eredményeket, illetve az Olefin laboratórium által mért adatokat. A reakciók számosságát és bonyolultságát figyelembe véve a kapott adatok alkalmasak arra, hogy a kutatási témát folytassam. A reakciók lejátszódása után az etilén mellett etán a fő termék, amely a kemence alapanyaga is. A kemencében jelentős

mennyiségben képződik hidrogén is, amelyet elválasztás után fűtésre és hidrogénező reakciókra használunk az üzemben. A keletkezett pirogázt bekerül a gázsztvlasztó üzemszbe, ahol energia befektetéssel az etán elválasztásra kerül, amelyből 10t/h visszavezetésre kerül a kemencébe repirolízisre, a maradék etán az etán etilén szétvlasztó kolonna refluxáramába kerül, amellyel a kolonna terhelése jelentősen megnő, így az optimális üzemelesi paraméterekeet nehéz tartani.

Összefoglalás

Az olefin üzem fő termékei az etilén és propilén, melynek előállítása szénhidrogén bázisra épül. A kutatásom során az etán bontó kemencét vizsgálom. A kemence szimulációjának kihozatali eredményeiből jól látszik, hogy tisztán etán bontás során jelentős mennyiségű átalakulatlan etán is szerepel a termékösszetételben, amely a gázsztvlasztó üzemszben ismét elválasztásra kerül. Az etilén nyomásfokozás után a fogyasztókhoz kerül, az etán pedig repirolízis céljából visszavezetésre kerül az etánbontó kemencébe. Azonban az általam vizsgált olefingyártás technológiájában további kilenc, különböző alapanyaggal (többnyire vegyipari benzinnel) működő kemence üzemel egy időben, amelyek mindegyikében szintén keletkezik etán és etilén is. A etán-etilén elválasztására alkalmas desztilláló oszlopban az üzem összes etán és etilén terméke szétvlasztásra kerül. Az etánbontó kemence kapacitása mindössze 10t/óra, a technológiában azonban ennél jóval nagyobb mennyiségben keletkezik etán.

Fontos feladat a technológia üzemeletése során olyan optimális működési paramétereke meghatározása, amellyel az etán minél nagyobb részben visszavezethető legyen repirolízisre, hiszen jelen működés során a kemence maximális kapacitása nem teszi lehetővé a technológia egészében keletkező etán teljes mennyiségének etánbontó kemencébe történő visszavezetését, annak egy része eltüzelésre kerül.

Ebből a célból az etánbontó kemencének és az etilén etán szétvlasztására alkalmas desztillációs kolonna modelljének összekapcsolásával megkezdhető az optimalizálás, amelynek célja az etán mennyiségének csökkentése a körfolyamatban, ezáltal összehangolásra kerülnek a gázsztvlasztás és a pirolizálás paramétereke. PhD dolgozatom végső célja javaslatot tenni az optimális működési paraméterekekre.

Irodalomjegyzék

- [1] Rice, F.O., Herzfeld, K.F.: J. Am. Chem. Soc. /1934/ 56, 284
- [2] Illés Vendel: Szénhidrogéngázok pirolizise laboratóriumi csőreaktorban /1967/ 1-22
- [3] Zdonik, S.B., Green, E.J., Hallee, L.P.: Oil and Gas J. 26, 96 /1967/
- [4] Rice, F.O., Polly, O.L.: J. Chem. Phys. /1938/ 273
- [5] T. Gál – B. G. Lakatos: Modeling and Simulation of Steam Crackers (2003). Petroleum and Coal. Vol. 45, 2003/3-4. 96-98
- [6] Dente, M. E., Ranzi, E. M. (1983). Mathematical Modeling of Hydrocarbon Pyrolysis Reactions. Academic Press, Inc., 133-174
- [7] Sundaram, K. M., Froment, G. F. (1978). Modeling of Thermal Cracking Kinetics. 3. Radical Mechanisms for the Pyrolysis of Simple Paraffins, Olefins and Their Mixtures. Journal of American Chemical Society, 174-182
- [8] Sundaram, K. M., Froment, G. F. (1977). Modeling of Thermal Cracking Kinetics. 1. Thermal Cracking of Ethane, Propane and Their Mixtures. Chemical Engineering Science, Vol. 32, 601-608
- [9] Van Damme, P. S., Narayanan S., Froment, G. F. (1975). Thermal Cracking of Propane and Propane-Propylene Mixtures: Pilot Plant Versus Industrial Data. AIChE Journal, Vol. 21, No. 6., 1065-1073

Molnár András: Mikro-, speciális- (freeform, tir, lentikuláris) és hagyományos műanyag alapú optikai elemek újfajta, préselt technológiával történő gyártása
(BMGE, Pattantyús-Ábrahám Géza Gépészeti Tudományok Doktori Iskola)

Vázlat:

Polimer optikai elemek gyártásánál az iparban gyakran alkalmazott gyártástechnológiák a kalanderezés, a fröccsöntés és a préselés. A polimert lensék optikai tulajdonságait jelentősen befolyásolja az alapanyag összetétele, a megfelelő gyártástechnológia kiválasztása, és annak körültekintő beállítása. A nem megfelelő gyártástechnológia, és annak beállítása, valamint a polimer alapanyag összetétele alakhibát, valamint az optikai elemek belsejében maradó feszültségeket okozhatnak. A polimer optikai elemek belsejében maradó feszültségek, hatással vannak a polarizáció megtartó képességükre. Irodalomkutatásaim során arra a következtetésre jutottam, hogy a préstechnológia inkább a nano- és mikro optikai elemek gyártásánál elterjedtebb, de a miniatűr (Ø10-50mm és 3-20 mm vastag) polimer alapú optikai elemek gyártásánál kevésbé alkalmazott. Célom egy olyan újfajta technológia kidolgozása, amely segítségével, a vizsgált anyagok, továbbá a gyártástechnológiai paraméterek, befolyásoló hatásainak ismeretében, számszerűsíthető minőségű, miniatűr lenséket lehessen előállítani.

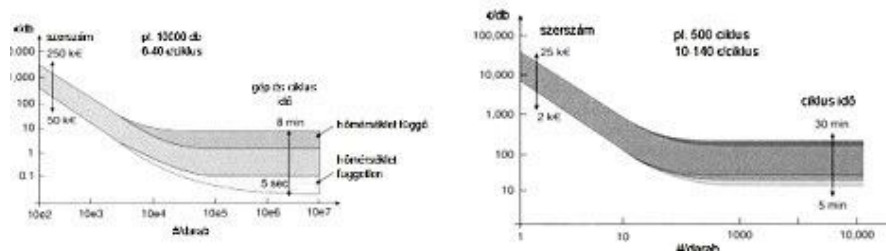
Kulcsszavak: képlékeny alakítás, polimer optikai elemek, polimer reológia, kettőtörés, présszerszám

A polimert lensék optikai tulajdonságait jelentősen befolyásolja az alapanyag összetétele, a megfelelő gyártástechnológia kiválasztása, és annak körültekintő beállítása. A nem megfelelő gyártástechnológia, és annak beállítása, valamint a polimer alapanyag összetétele alakhibát, valamint az optikai elemek belsejében maradó feszültségeket okozhatnak. Az anyagtulajdonság és a belső feszültségek az optikai elem polarizáció megtartó hatására is következménnyel van. A polarizáció megtartó hatásra a tapasztalatok azt mutatják, hogy a gyártás során alkalmazott alacsony deformáció sebesség a **Cyclo Olefin Polymer (COP)** és a **Cyclic Olefin Copolymer (COC)** fajtájú anyagok erre igen alkalmasak. A polarizáció megtartó képesség azoknál az optikai berendezéseknél vagy műszereknél fontos ahol a fény polarizációs tulajdonságait használják ki. Ilyenek lehetnek például a 3D-s alkalmazások (3D videó szemüveg vagy 3D projektor). A polimer optikai elemek gyártására igen elterjedt gyártástechnológia a fröccsöntés és a kalanderezés. Az előző mondatban megemlített gyártástechnológiák mellett egy harmadik szintén optikai elemek gyártására alkalmas technológia, a meleg alakítás vagy más néven préselés. A préselést eddigi irodalomkutatásaim szerint inkább mikro/makro optikai elemek gyártására alkalmazták. Célom, hogy a préstechnológia segítségével, helyes anyag megválasztással, alkalmas szerszámalkalakkal, továbbá gépparaméterek beállításával miniatűr (Ø10-50mm és 3-20 mm vastag) kettőtörésmentes, polimer alapú optikai elemek gyártására alkalmas technológiát dolgozzak ki. A következőkben egy rövid összehasonlítást teszek a fröccsöntés és a préselés gyártástechnológiai között.

| Gyártástechnológiák összehasonlítása | | | |
|--|--|---|---|
| Fröccsöntés | | Préselés | |
| Előnye | Hátránya | Előnye | Hátránya |
| <ul style="list-style-type: none"> - Nagy sorozat - Rövid ciklusidő - Elő gyártmány nem szükséges (granulátum) - Hőre lágyuló anyagok - Széles körben elterjedt - A folyamat szimulálható (Moldflow) - Nagy automatizáltság | <ul style="list-style-type: none"> - Szerszámkiállítás magas - Bonyolult szerszám - Nagy deformáció-sebesség - Magas feszültségek - Nagy nyomás - Magas hőmérséklet - Kevésbé rugalmas - Nagy zsugorodás | <ul style="list-style-type: none"> - Szerszámkiállítás alacsony - Egyszerű szerszám - Alacsony deformáció-sebesség - Alacsony feszültségek - Alacsony nyomás - Alacsony hőmérséklet - Hatékonyabb fűtő és hűtő rendszer - Rugalmas - A folyamat szimulálható (ANSYS) - Kis Zsugorodás | <ul style="list-style-type: none"> - Kis és közepes sorozat - Hosszú ciklusidő - Elő gyártmány szükséges („pogácsák”) - Labor és alacsony automatizáltság |

19. táblázat. Fröccsöntés és a Préselés szerszám és alkatrész költségei

A technológia összehasonlítás mellett igen fontos a költségek figyelembe vétele is. Ennek érdekében a következőkben egy rövid összehasonlítást teszek a Fröccsöntés és a Préselés szerszámkiállítására.



1. ábra. Fröccsöntés és a Préselés szerszám és alkatrész költségei

| Költségek | Fröccsöntés | Préselés |
|-------------------|-----------------|-----------------|
| Gépköltség | 150000-200000 € | 160000-350000 € |
| Tervezési költség | Több hét/hónap | napok |
| Szerszámköltség | 50000-250000 € | 2000-25000 € |
| Gyártási idő | 3-12 hónap | 1/2-3 hónap |
| Beállítás | 1-10 nap | 1-5 nap |
| Ciklusidő | 5-8 perc | 6-30 perc |

2. táblázat. Fröccsöntés és a Préselés szerszám és alkatrész költségei

A rövid bevezető és technológiai összehasonlítás után egy általam kiválasztott és gyakorlatban is használt újfajta alacsony kettőtörésű ZEONEX F52R fantázianevű Cyclo Olefin Copolimer anyag vizsgálatát fogom részletezni. A polimer vizsgálatok nem a hagyományos értelemben vett alkatrészként történő felhasználásához szükségesek, hanem első sorban a préseléshez szükséges technológiai paraméterek beállításához (DMA vizsgálat), továbbá az aktuális tudományos munka részét nem képező véges elem analízishez ($\sigma;\epsilon$ görbéjének mérése) szolgáltat szükséges adatokat.

1. Zeonex f52r cyclo olefin copolimer (cop), szakító ($\sigma;\epsilon$) és dma vizsgálata

1.1. A szakító vizsgálat

A ZEONEX F52R fantázianevű optikai elemek gyártására használatos polimer anyag erő elmozdulás görbéjének meghatározása. A szakítóvizsgálat során a polimer próbatest állandó sebességű húzás igénybevételnek van kitéve. A próbatestet két végénél befogva, egytengelyű húzó igénybevétel mellett szakítom el, eközben mérem a hosszváltozás függvényében fellépő húzóerőt. A kapott erő-nyúlás ($F-\Delta l$) görbéket egyszerűen át lehet számolni mérnöki feszültség - relatív nyúlás ($\sigma;\epsilon$) görbévé. A görbe tetszőleges pontján vett érintő meredeksége megadja az adott ponthoz tartozó rugalmassági moduluszt. Az így kapott érték (-ek) bevihetők a véges elem programba (ANSYS) a szimuláció elvégzésére.

A rendelkezésemre álló ZEONEX F52R granulátumból szabványos a Polimertechnika tanszék laboratóriumában próbatesteket fröccsöntöttek. Az alábbi 4. ábrán. szemléltetem a szabványos és a szakító vizsgálat után eltört próbatestet.



3. ábra. Szabványos szakító próbatest

A szakítóvizsgálatot egy Zwick/Roell Z020 Tn típusú szakítógépen végezték el. A fröccsöntött és a szakító vizsgálat utáni eltört próbatestet az alábbi ábra szemlélteti.



4. ábra. Szakító vizsgálat előtti és utáni fröccsöntött szabványos próbatest

1.2. A vizsgálat eredményei és kiértékelése

A szakítóvizsgálat során 5 db próbatestról készült vizsgálati eredmény. A vizsgálati eredményeket numerikusan adta ki a szakító gép. A numerikus adatokból, az alábbi diagramot



kaptam meg. A befogási távolság: 115 mm. A jeltávolság nyúlásméréshez: 50 mm. A vizsgálati sebesség: 10 mm/perc. A hőmérséklet: 23°C. A Relatív páratartalom: 40%

1. grafikon. Szakítóvizsgálat - σ ; ϵ diagramja

A szakítás során elsődlegesen a következőket figyeltük meg. A szakító görbe meredeken emelkedett, majd a próbatest hirtelen elpattant. Ebből arra következtettünk, hogy a ZEONEX F52R rideg anyag. A szakítás során mérhető, azaz jelentős kontrakciót nem tapasztaltam. A szakító diagram kezdeti 30% szakaszt jó közelítéssel lineárisnak vehetjük.

szakaszt jó közelítéssel lineárisnak vehetjük.

| Mérések száma | h [mm] | b [mm] | Et [GPa] | (ϵ) Break [%] | (σ) Break [MPa] |
|----------------|--------|--------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 4 | 10 | 2708 | 1,99 | 46,3 |
| 2 | 4 | 10 | 3097 | 1,82 | 44,6 |
| 3 | 4 | 10 | 2318 | 2,01 | 46,3 |
| 4 | 4 | 10 | 2767 | 2,02 | 47,0 |
| 5 | 4 | 10 | 2694 | 2,09 | 47,7 |
| Átlag: | | | 2717 | 1,99 | 46,4 |
| Szórás: | | | 277 | 0,10 | 1,2 |

Ahol:

- b – próbatest szélessége
- h – próbatest vastagága
- Et – húzási rugalmassági modulus
- ϵ_B – szakadási nyúlás
- σ_B – szakítószilárdság

2. táblázat. A szakítóvizsgálat eredményei

1.3. A DMA vizsgálat

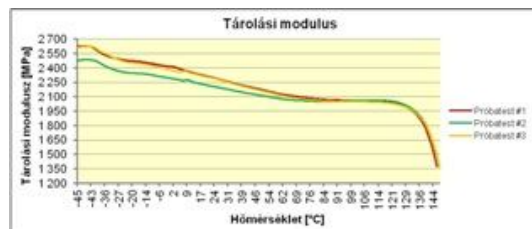
A DMA vizsgálat a polimerek termomechanikai görbéit (tárolási modulus, veszteségi modulus és veszteségtényező) határozhatjuk meg. A vizsgálat során kapott görbék jól mutatják a belső állapotváltozások megfelelő jellemzőváltozásokat, amik segítségével pontosan határozhatók meg az átalakulási hőfoktartományok (üveg amorf, nagyrugalmasságú amorf, gumyszerű amorf, viszkózus folyékony). A minták DMA vizsgálata TA Instruments DMA Q800 típusú DMA berendezéssel, 1 Hz frekvencián, -40 – +300 °C hőmérséklet tartományban, 3°C/perces felfűtési sebességgel történt. A mérés során a dinamikus terhelés amplitúdója állandó 50 mm volt. A minták igénybevétele a **8. ábrán** látható hárompontos hajlító igénybevétel volt 50 mm alátámasztási távolsággal. A fröccsöntött próbatestekből kimunkált minták hossza 56 mm, szélessége 10,05 mm, vastagsága 4,02 mm volt.



5. ábra. A hárompontos hajlító DMA vizsgálat mérési elrendezése, és a minták deformációja a mérés után

1.4. A vizsgálat eredményei és kiértékelése

A DMA mérések 3 párhuzamos próbatesten történtek. A mérés során regisztrált, a minták tárolási modulusát az alábbi diagram mutatja be.



2. grafikon. A minták tárolási modulusa a hőmérséklet függvényében

A **2. grafikonon** látható módon a minták 110°C felett jelentősen meglágyultak, rugalmassági modulusuk lecsökkent, és a mérési elv miatt szükséges kismértékű (az 50 mm amplitúdójú dinamikus terhelés létrehozásához szükségesnél

20%-kal nagyobb) statikus erő miatt oly mértékben deformálódtak (**8. ábra**), hogy a készülék már nem tudta a mérést folytatni (mintegy 147°C-nál automatikusan lekapcsolta a dinamikus terhelést). A **8. ábra** a deformált próbatesteket mutatja be a mérés után. A grafikonon, visszafelé azaz a magas hőmérséklettől az alacsony felé haladva az is jól látható hogy a 130°-nál szegmesmozgás megáll, majd a középső szakaszon az oldalcsoportok is befagynak.

1.5. A présszerszám és a szerszámberétek konstrukciója

A présszerszám konstrukciójának megtervezésekor a következő alapelveket kellett figyelembe vennem. Ezek közé az alapelvek közé sorolhatjuk a konstrukciót alkotó anyagok

megválasztását, a megtervezett alkatrészek funkcionalitását, legyárthatóságát (a kiválasztott anyag alakíthatóságát), az egyenletes hő eloszlást, az alkatrészek összeszerelhetőségét valamint ezek részegységekre való bontását, karbantartását, cserélhetőségét, gazdaságosságát és végül a formai követelményeit.

1.6. A présgép és a szerszámkonstrukció leírása

A prészserszámot a Gyártástudomány és –technológia Tanszék mikro megmunkáló laboratóriumában található COLLIN 200P-500P típusú labor présgéphez terveztem meg. A labor présgép a következő értékek állíthatóak be: Hőmérséklet 1-300°C; Nyomár: 0-250 bar; Tartási idő 1-999 (sec v. min). Hurok (ciklusok száma): 2. 3. fázis 1-20x ismételhető. Az alábbi ábra magát a présgépet és a présteret mutatja be.



6. ábra. Collin 200P – 500P Labor Présgép

A vezérlés egy oldalon max. 15 értéket tud kezelni. A megjelenítés áttekinthetősége érdekében a beállító és a kijelző értékek 6 különböző oldalra vannak osztva. A présgép 2 db egymástól függetlenül fűthető préslappal rendelkezik. Az alsó a mozgó és a felső az álló préslap. Az alábbi ábra az alsó illetve, a felső egymástól függetlenül fűthető préslapokat mutatja.



7. ábra. Alsó illetve, felső egymástól függetlenül fűthető préslapok

A szerszámok megtervezését a laborprés gyári műhelyrajzai és maga a présgép kialakításának tanulmányozásával és méreteinek felvételével kezdtem. A műhelyrajzok alapján legyártattam a prészserszám betéteket. A gazdaságosság bármely konstrukciós megoldás mérvadó tényezője. A tervezés során egyszerű és aránylag olcsó alkatrészekkel próbáltam a feladatot megvalósítani, anélkül hogy a minőségi, a működési és a megbízhatósági követelmények pontos betartását elhanyagoltam volna. A szerszám betétek anyagának kiválasztásánál a könnyű beszerezhetőség, a jó megmunkálhatóság, felület polírozhatósága, utólagos felületkikészítés, kis darabszámú - és kísérleti sorozatgyártás alapján választottam ki. A felsoroltak figyelembevételével a CuZn38Pb2 - CW608N anyag tűnt a legalkalmasabbnak. Továbbá azt is figyelembe kellett vennem, hogy a szerszám betéteken a képlékeny alakítás alatt egyenletes hő eloszlást érjek el. A présbetéteket az alábbi ábrán szemléltetem. A gyártásra használt műhelyrajzokat a mellékletben találhatóak meg! Az alábbi ábra az Alsó-, Középső-, Felső- Prészserszám betéteket szemléltetjük.

8. ábra. Alsó-, Középső-, Felső- Prészserszám betétek.

1.7. A polimer előgyártmányok készítése

A préselés elvégzéséhez a ZEONEX Zeon Chemicals L.P.-től vásárolt ZEONEX F52R Cyclo Olefin Polymer (COP) alapanyagból (granulátum) a Polimertechnika Tanszék Laboratóriumában egy meglévő szerszámokban, Ø30x11mm magas polimer „pogácsákat” fröccsöntöttek. Azért ebbe az irányba indultunk, mert az extruder csiga a granulátumból kvázi „homogén” szerkezetű elő gyártmányokat készít. Mivel megvolt a préselni kívánt lencse térfogata, ezért a fröccsöntött Ø30x11mm magas polimer „Pogácsákból” forgácsolással, esztergályozással ~azonos térfogatú elő gyártmányokat készítettem. Az alábbi ábrán a forgácsolt előgyártmányokat szemléltetem.



9. ábra. A fröccsöntött és a forgácsolt előgyártmányok

1.8. A lencsepréselési folyamat ismertetése

Az elkészített elő gyártmányból különböző gépparaméterek mellett préseltem le a lencsákat. A préselés folyamata a következő képen zajlott. A nyitott szerszámiba behelyeztem az előgyártmányt. Összezártam a szerszám feleket, úgy hogy azok ne gyakoroljanak nyomást az elő gyártmányra. Ezután felfűtöttem a szerszám feleket a préselési hőmérsékletre. Ez a hőmérséklet kezdetben megegyezett a ZEONEX F52R polimer alapanyag lágyulási/üvegesedési

hőmérsékletével, azaz 110°C-val. Amikor a szerszámok felvették a beállított hőmérsékletet elkezdtem növelni a présnyomást. A présnyomást addig növeltem, amíg a szerszám felek össze nem záródtak. Ügyelve arra, hogy a deformáció sebesség ne legyen nagy. A nyomás növekedését a COLLIN 200P-500P típusú labor présgépben beállítható nyomásnövekménnyel is tudtam szabályozni. A hűtési folyamatot sajnos nem nagyon tudtam befolyásolni, mert az egy zárt rendszerű a hűtés. Amennyiben a tartályban lévő víz hőmérséklete emelkedik a hűtési folyamat ideje is megnő. A hűtési folyamat az elején 20perc volt, a végén elérte a 30 percet is. Összesen 14 lencsét sikerült lepréselni különböző gépparaméterek mellett. Az alábbi táblázatban összesítem a préselések során beállított gépparamétereket.

| Lencsepréselési paraméterek | | | | | | | |
|-----------------------------|------------|--|--------------|---------------------|-------------|--------------------|------------|
| Sorsz. | Megnevezés | Elő gyártmány átmérője [mm] | T prés. [°C] | ΔT [sec/°C] | P prés [Pa] | ΔP [P/sec] | Megjegyzés |
| 1. | Lencse 1 | $\varnothing 16 \times 10,1$ | 110 | 0,1 | 10 | 2 | Berepedés |
| 2. | Lencse 2 | $\varnothing 16 \times 10,1$ | 120 | 0,1 | 10 | 1 | Berepedés |
| 3. | Lencse 3 | $\varnothing 16 \times 10,1$ | 130 | 0,1 | 8 | 0,5 | Berepedés |
| 4. | Lencse 4 | $\varnothing 16 \times 10,1$ | 140 | 0,1 | 7 | 0,1 | - Kitöltés |
| 5. | Lencse 5 | $\varnothing 16 \times 10,1$ | 145 | 0,1 | 7 | 0,1 | - Kitöltés |
| 6. | Lencse 6 | $\varnothing 16,5 \times 10,1$ | 150 | 0,1 | 6 | 0,1 | - Kitöltés |
| 7. | Lencse 7 | $\varnothing 17 \times 10,1$ | 150 | 0,1 | 5 | 0,1 | - Kitöltés |
| 8. | Lencse 8 | $\varnothing 16,3 \times 10,1$ | 155 | 0,1 | 4 | 0,1 | - Kitöltés |
| 9. | Lencse 9 | $\varnothing 16,3 \times 10,1$ | 160 | 0,1 | 4 | 0,1 | - Kitöltés |
| 10. | Lencse 10 | $\varnothing 17 \times 10,1$ | 170 | 0,1 | 4 | 0,1 | Kettőtörő |
| 11. | Lencse 11 | $\varnothing 16,5 \times 11,1 + 2 \times 45^\circ$ | 170 | 0,1 | 3 | 0,1 | Kettőtörő |
| 12. | Lencse 12 | $\varnothing 7 \times 11,1 + 2 \times 45^\circ$ | 170 | 0,1 | 3 | 0,1 | Kettőtörő |
| 13. | Lencse 13 | $\varnothing 16,3 \times 11,1 + 2 \times 45^\circ$ | 175 | 0,1 | 3 | 0,1 | Kettőtörő |
| 14. | Lencse 14 | $\varnothing 16,3 \times 11,1 + 2 \times 45^\circ$ | 180 | 0,1 | 3 | 0,1 | Kettőtörő |

3. táblázat. Lencsepréselési paraméterek

A préselés közben a következőket tapasztaltam. A tapasztalatokat a **15. táblázat** megjegyzés rovatában tüntettem fel. A kezdetben beállított hőmérséklet, azaz a ZEONEX F52R polimer lágyulásponti hőmérsékleténél nem volt elegendően képlékenyen az anyag, így a lencse megroppant a préselés során. A préselési folyamat optimalizálása során arra törekedtem, hogy lépésről lépésre haladjak és megismerjem a folyamatot. A beállítás során a következő paramétereket állítottam: a préshőmérséklet növelése, a présnyomás csökkentése, és a nyomásnövekmény tényezőt csökkentése, csökkentve ezzel a deformáció sebességet. Az alábbi ábra az elkészült préselencsét szemlélteti.



10. ábra. Fröccsöntött elő gyártmányból Préselt lencsék

A kiértékelés

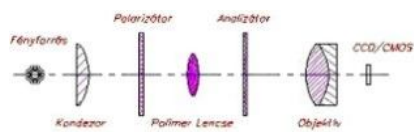
A préselésből az alábbi következtetéseket lehet levonni. A kellően beállított hőmérsékletértékkel a lencsék kellően alacsony présnyomás és nyomásnövekmény mellett lehet lepréselni. Tehát jelentős mértékben lehet a fröccsöntéshez képest a deformáció sebességet csökkenteni. Minél hosszabb préselési és lehűtési időt hagyok, az polimer anyagnak annál inkább csökkenthetjük a belső feszültségeket és növelhetjük a belső szerkezet homogenitását. A szerszám megfelelő felületi minősége esetén jó minőségű optikai felületeket lehet elkészíteni.

2. Polimer lencsék kettőtörésének mérése

2.1. A mérési elv és módszer leírása

A mechanikai belső feszültségek vizsgálatára egy igen egyszerű a feszültség optikában gyakran alkalmazott optikai mérést állítottam össze. Mérésünket arra a törvényszerűsége alapoztam, hogy az átlátszó amorf anyagok feszültségi állapotuk megfelelően változtatják meg törésmutatójukat és kettőtörővé válnak. Ez azt jelenti, hogy rugalmasságilag lineárisan viselkedő anyagban bennmaradó belső feszültségi állapotuk megfelelően a törésmutatójuk lineárisan változik. A jelenség pedig a következő. A polarizátorból kilépő síkban poláros fény a kettőtörő anyagba lépve a test kettőtörő főirányainak megfelelően két összetevőre bomlik. A két összetevő az anyag belsejében eltérő sebességgel terjed. Az anyagból kilépve az összetevők között fáziskülönbség figyelhető meg. A módosult összetevők az analizátoron áthaladva ismét síkban polárosak lesznek. Ennek következtében látunk mi „színes vagy foltos” képet a kamera

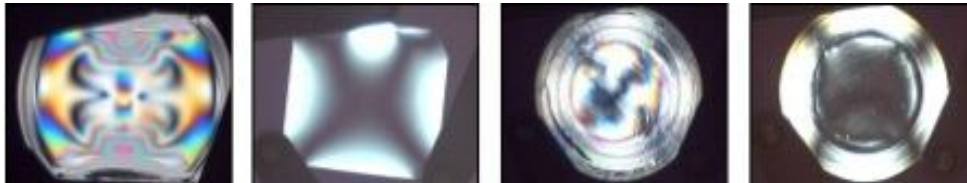
érzékelőjén. Az optikai feszültségvizsgálatra a következő egyszerű mérőberendezést állítottam össze. A mérőkészülék főbb elemei a következők.



11. ábra. A feszültségek megjelenítésére használt mérőeszköz vázlata

A vizsgálat eredményei és kiértékelése

A mérések során 3 különböző alapanyagú és különböző formájú lencsét vizsgáltam. A vizsgált lencsék közül kettő fajta fröccsöntéssel és 1 fajta pedig préseléssel gyártottam le. Az alábbi ábrán láthatjuk a vizsgált lencsék feszültség képét.



12. ábra. Polimer lencsék feszültségi képeik balról jobbra. a.) Fröccsöntött PC lencse; b.) Fröccsöntött ZEONEX 340 lencse; c.) Préselt ZEONEX F52R lencse; d.) Préselt ZEONEX F52R lencse

A feszültség képeket azt figyelhetjük meg, hogy szivárványos mintázatú fröccsöntött lencse azért ilyen színesek, mert a fény a polimer anyagba belépve a test kettőtörő főirányainak megfelelően két összetevőre bomlik, és ez a fáziskülönbség meghaladja a fehér fény összetevőinek hullámhosszát. Balról a második képen látható lencse azért szürke árnyalatos, mert a fény a kettőtörő anyagba belépve a test kettőtörő főirányainak megfelelően két összetevőre bomlik, és ez a fáziskülönbség nem haladja meg a fehér fény összetevőinek hullámhosszát. Balról a harmadik képen látható lencse azért szürke árnyalatos, mert a fény a kettőtörő anyagba belépve a test kettőtörő főirányainak megfelelően két összetevőre bomlik, és ez a fáziskülönbség nem haladja meg a fehér fény összetevőinek hullámhosszát.

Köszönetnyilvánítás

Munkánk során nyújtott segítségével ezúton szeretném köszönetemet kifejezni:

- 1.) Dr. Mészáros Imre konzulensemnek a bizalmáért, hathatós iránymutatásáért és tanácsaiért
- 2.) A Gyártástudomány és –technológia Tanszéknek a bizalmáért és a támogatásáért
- 3.) Az Optimal Optik Kft.-nek a támogatásáért

És végül, de nem utolsó sorban **Családomnak**, akik a munka kiegyensúlyozott háttérét biztosították

Irodalomjegyzék

- 1.) Matthias Worgull – Hot Embossing, Theory and Technology of Microreplication; ISBN: 978-0-8155-1579-1
- 2.) Használati útmutató - COLLIN 200P-500P típusú laborprésgép.
- 3.) Bodor Géza - Vas László M. - Polimer anyagszerkezettan
- 4.) Czvikovszky Tibor, Nagy Péter, Gaál János - A polimertechnika alapjai
- 5.) Stefan Bäumer - Handbook of Plastic Optics
- 6.) Michael Schaub, Jim Schwiegerling, Eric Fest, R. Hamilton Shepard, Alan Symmons - Molded Optics: Design and Manufacture

Árvai László: Helyből felszálló pilóta nélküli repülőgép tervezése (Közszolgálati Egyetem, Doktori. Iskola)

Bevezetés

A következőben ismertetett fejlesztési munka célja egy olyan sárkányszerkezet és hajtóműrendszer konfigurálása, mely alkalmas platformot nyújt egy helyből felszálló, pilóta nélküli repülőgép repülésvezérlő rendszerének a tesztelésére. Természetesen eredményképpen nem egy valódi működő pilóta nélküli repülőgép készül el, hiszen ez olyan komoly anyagi, eszköz és munkaidő jellegű erőforrásokat venne igénybe, melyek nem állnak rendelkezésre.

Azonban a szűkös erőforrások felhasználásával is megtervezhető, megépíthető és a megfelelő hajtóművekkel ellátható egy olyan repülőgép, amely a repülésvezérlő rendszer szempontjából rendelkezik minden olyan tulajdonsággal és megoldandó problémával, amivel egy hasonló, de valódi merevszárnyas helyből felszálló pilóta nélküli repülőgép rendelkezik.

További tervezési célkitűzés a biztonságos üzemeltethetőség, kis méret, egyszerű felépítés, megbízható működés, könnyű szállíthatóság. Más – egyébként fontos – tervezési paraméter, mint például a hasznos teher nagysága, repülési paraméterek (csúcsmagasság, sebesség, hatótávolság, repülési idő) jelen esetben nem játszanak kiemelt szerepet, mivel a repülésvezérlő elektronika tervezése és tesztelése szempontjából ezek másodlagos jelentőséggel bírnak.

Alkalmazási követelmények

Egy repülőeszköz tervezésének első lépése az alkalmazás, felhasználás és az alapvető repülési paraméterek meghatározása. Jelen esetben ez nem túl bonyolult, hiszen nincs különösebb elvárásunk a repülőgéppel kapcsolatban, „csak” egy platformot kell biztosítani a repülésvezérlő elektronika fejlesztése és tesztelése számára. Azért, hogy meg lehessen határozni a szükséges repülési paramétereket érdemes mégis valamilyen felhasználási célt meghatározni. Ez jelen esetben elő kamerakép közvetítését jelenti. A hasznos terhelés tehát egy vezeték nélküli kamera (



1. ábra) Ebből következően a szükséges repülési paramétereket úgy kell megválasztani, hogy a ilyen jellegű alkalmazást támogassák, vagyis elsősorban kis sebességű nem manőverező repülésre kell optimalizálni a repülőeszközt.

1. ábra Fedélzeti kamera (bal oldali kép) és a vevő egység (jobb oldali kép)

Függőleges fel- és leszállás

A legfontosabb tervezési elvárás, hogy a megalkotandó repülőgépnek képesnek kell lennie függőlegesen fel- és leszállni, illetve egy helyben lebegni. Olyan konfiguráció, amely képes erre, számtalan van [1].

Ezek közül különösen népszerűek a forgószárnyas típusok (pl. helikopter, quadrotor), közülük több is eljutott már a rendszerbeállításig.

Azonban tervezési kritérium a biztonságos üzemeltetés. Ez pilóta nélküli helikopter esetén nehezen teljesíthető, mivel a rotorkör az eszköz viszonylagos kis méretei (magassága) miatt nem helyezhető el úgy, hogy a földi személyzet biztonságban legyen. A biztonságos üzemeltetés így csak pótlólagosan, rendszabályok segítségével biztosítható, az eszköz megfelelő megtervezésével nem.

A biztonságos üzemeltetéssel kapcsolatos elvárás az is, hogy egy esetleges hajtóműleállás ne vezessen elkerülhetetlenül géptöréshez. Ez helikopterek esetén még teljesíthető lenne (autorotáció) azonban ehhez szükséges a rotorlapátok kollektív beállítási szögének vezérelhetőségére, amely lehetőség quadrotornál általában nem áll rendelkezésre és a megoldása is valószínűleg több hátránnyal járna (súly), mint amennyi előny származik belőle.

Bár a repülési paraméterek nem játszanak elsődleges szerepet a tervezésnél, mégsem hagyható figyelmen kívül, hogy általában a forgószárnyas repülőeszközök rosszabb hatékonyságúak abban az értelemben, hogy egységnyi hasznos teher csak nagyobb energiafelhasználás árán emelhető levegőbe, mint a merevszárnyas repülőeszközök esetén.

Összességében megállapítható, hogy a helikopterszerű felépítés túl sok kompromisszummal jár, ezért más utat kell választani.

Eredendően képesek helyből felszállásra a levegőnél könnyebb repülő szerkezetek. Bár sok előnyös tulajdonságuk van (hosszú repülési idő, szinte korlátlan lebegési képesség)

alkalmazásukkor azonban számolni kell az időjárástól (elsősorban széltől) függőségükkel, alacsony sebességükkel, nagy méretükkel (sebezhetőség). Mivel az előzőekben felsoroltak optimális kialakítása tervezési kritérium, ezért a levegőnél könnyebb légi jármű sem a megfelelő választás.

Ha a kísérleti stádiumban levő repülőeszközöktől (csapkodó szárnyú, fan-wing, stb.) eltekintünk, akkor megállapítható, hogy a megtervezendő repülőeszköznek merevszárnyúnak kell lennie.

Az első tervezési paraméter tehát, hogy a megtervezendő repülőgép merevszárnyú lesz, vagyis vízszintes repüléskor a törzshöz mereven rögzített szárnyak állítják elő a felhajtóerőt.

Ez esetben természetesen szükség van nem csak a vonó (vagy toló) menethajtóművekre, hanem emelőhajtóművekre is.

Hajtóművek, energiarendszer

Merevszárnyú repülőeszköz esetén, függőleges fel- és leszállás üzemmódban – mivel a szárny körül nincs jelentős levegőáramlás, ezért felhajtóerő termelés sem – szükség van emelőerőt előállító hajtóművekre.

Ezek egyrészt lehetnek külön erre a célra beépített hajtóművek. Mivel ezek a hajtóművek csak a repülés viszonylag rövid szakaszában üzemelnek, egyébként csak holt terhet jelentenek, ezért célszerű elhagyni őket és más módon előállítani az emelőerőt.

A másik megoldás, hogy a menethajtómű által előállított toló- vagy vonóerő iránya változtatható, akár a hajtómű valamilyen szerkezeti kiegészítésével vagy akár a teljes hajtómű elfordításával. Mivel az alacsony költség és az egyszerű felépítés fontos tervezési szempont ezért az általam tervezett légi járműben, ezért hajtómű elfordítással áll elő a függőleges fel- és leszálláshoz képességéhez szükséges emelőerő.

A tényleges hajtómű kiválasztását számos szempont alapján lehet (kell) elvégezni. Azonban a döntés nemcsak a repülési paraméterekre van jelentős hatással, hanem a konstrukciós költségekre is, amelyek jelen esetben komolyan korlátozva vannak. Így sajnos nem használható fel például egy kisméretű gázturbina, mely a repülési paraméterek tekintetében feltehetőleg kiemelkedő képességeket (súly-tolóerő hányados, energiafogyasztás-tolóerő arány (hatásfok)) nyújtana, de az ára magasabb a projekt teljes tervezett költségvetésénél.

Mivel a biztonságos üzemeltetés az egyik kiemelt tervezési szempont, ezért a forgószárny mellett a légcsavar (mint szabadon, nagy kerületi sebességgel forgó alkatrész) használata is mellőzendő.

Így gyakorlatilag a felhajtóerő előállítására nem marad más megoldás, mint a csőventillátor alkalmazása. A csőventillátor több szempontból is ideális megoldás. Egyrészt teljesíti a biztonság iránti elvárásainkat, hiszen a forgó részt körülvevő burkolat védi mind a forgó lapátmozgást, mind a környezetében tartózkodókat. Ideális még az a tulajdonsága is, hogy ugyanakkora tolóerő kisebb átmérővel is elérhető, mint légcsavar esetén.

Természetesen vannak hátrányai is [2], a hajtóműből viszonylag nagy sebességgel áramlik ki a levegő, ez elsősorban a fel- és leszállás talaj közeli fázisaiban okozhat problémát, illetve az előállított tolóerőre vetítve fajlagosan nagyobb súlyú és energiafogyasztású mint egy légcsavar.

A csőlégcsavar meghajtásához használható belső égésű vagy elektromos motor is. Ez utóbbiak fajlagosan olcsóbbak, könnyebben vezérelhetők és üzemeltetésük, karbantartásuk is egyszerűbb. Ezért bár repülési paraméterek tekintetében valószínűleg előnyösebb lenne belsőégésű motort használni, az egyéb tervezési kívánalmak alapján az elektromos motor az optimális választás. Ezek közül ma már leginkább a kefe nélküli motorok használatosak ilyen célokra, hiszen a kommutátor-szénkefe hiánya miatt mind az elektromos és mechanikai veszteségeik mind méretük és súlyuk kisebb, mint a kefes motoroké.

A meghajtáshoz szükséges villamos energiát legegyszerűbben akkumulátor segítségével nyerhetjük. Itt nyilván a minél nagyobb energiasűrűség a cél, ezért Lithium-Polymer (LiPo) vagy esetleg más, lithium technológiájú akkumulátor a megfelelő választás. Fontos paraméter még, hogy az akkumulátor maximális kisütőárama elegendő legyen a motor vagy motorok táplálására.

Tervezési specifikáció

Ahhoz, hogy a tervezés folyamatában tovább tudjunk lépni, szükséges a tervezés alapparamétereinek rögzítése. Itt szerepelnek a már előzőekben ismertetett elvárások,

megfontolások, illetve szükséges még rögzíteni az alapadatokat, melyek kiindulásként szolgálhatnak a további számításokhoz.

| Paraméter típusa | Tervezési értéke |
|--------------------------------------|---|
| Alkalmazási információk | |
| Felhasználás | vizuális információszerzés (kamera) |
| Jellemző repülési mód | kis sebességű, nem manőverező |
| VTOL | igen |
| STOL | nem tervezett |
| Hagyományos fel- és leszállás | felszállás nem, leszállás csak vészhelyzetben |
| Üzemeltetési elvárások | biztonságos üzemeltethetőség, könnyű szállítás, kis méret, egyszerű üzembe helyezés |
| Hajtómű, energiaellátás | |
| Menethajtómű | csőventillátor |
| Emelőhajtómű | elfordítható menethajtómű |
| Meghajtás | elektromos (kefe nélküli motor) |
| Energiaforrás | LiPo akkumulátor |
| Fizikai adatok | |
| Szárny fesztávolság | 1,5...2,0m |
| Törzshossz | 1...1,5m |
| Maximális felszállósúly | <1650g |
| Hasznos terhelés | ~150g |
| Repülési adatok | |
| Repülési idő (vízszintes repüléskor) | >30min |
| Repülési idő (függeszekedés) | >10min |
| Irányítás | teljesen automatizált, felügyelet nélküli fel- és leszállás, útvonalkövetés |
| Kommunikációs csatornák | |
| Telemetria, számítógépes kapcsolat | Rádió modem |
| Valós idejű video | Analóg videójeltovábbítás |
| Távirányítás (vészhelyzeti) | Modell távirányító |

1. táblázat Tervezési paraméterek

Hajtómű konfiguráció

Alapjában véve tehát csőventillátor kerül alkalmazásra, mint kombinált menet- és emelőhajtómű. A számukat több tényező is befolyásolja. Egyrészt többszörözésükkel növelhető az előállított emelő- és tolóerő. Másrészt optimális elhelyezésük (illetve elhelyezhetőségük) is függ a számuktól.

Ha csak egy hajtómű kerülne alkalmazásra, annak az elhelyezése gondot okozna, hiszen függőleges fel- és leszálláskor az emelőerő előállítás miatt, az optimális hely számára a súlypont lenne. Ennek a megoldásnak a hátránya, hogy jelentős térfogatot foglal el a súlypont közelében, márpedig érdemes lenne az egyéb, egyébként súlyos részeket is oda elhelyezni.

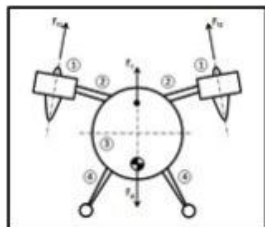
Ha törekszünk az egyszerűségekre (ez esetben a minél kisebb hajtóműszámra) a két hajtóműves elrendezés az optimális megoldás (stabilitási, kormányozhatósági kérdésekkel egy későbbi fejezet foglalkozik). Ekkor a hajtóművek több helyen is rögzíthetők. Ha a repülőgép stabilitását tekintjük fontosnak, az ideális hely a szárnyvégeken van, hiszen így adják a legnagyobb nyomatékot a repülőgép hossz tengelyére vagyis így tudnak leghatékonyabban részt venni a repülőgép hossz tengelye körüli kormányzásban. Ennek azonban van egy jelentős hátránya. A felhajtóerő vízszintes repüléskor megoszló terhelésként jelentkezik a szárnyon. Ez azt eredményezi, hogy szilárdsági szempontból a legjobban igénybevett rész a szárnytő. Onnan a szárnyvég felé haladva egyre csökken az igénybevétel mértéke, így a szilárdsági érték is csökkenthető, csökkentve ezzel a szárny bonyolultságát és súlyát. Azonban ha az emelőhajtóművek a szárnyvégen vannak, a teljes felhajtóerő ott ébred, így a szárnyat erre a terhelésre kell szilárdságtanilag méretezni, ami robosztusabb, nehezebb felépítést eredményez.

Tervezési elvárás még a könnyű szállíthatóság is. Ez általában megköveteli, hogy a szárnyak fesztávolsága szállítás és tárolás közben csökkenthető legyen, akár azok összehajtásával, elfordításával vagy leszerelésével. Amennyiben a hajtóművek a szárnyvégeken vannak, ez egyúttal ezt is jelenti, hogy minden a hajtóműhöz kötött akár elektromos, akár mechanikus csatlakozást is úgy kell kialakítani, hogy ne akadályozza a szárny tárolási, szállítási pozícióját.

Mivel ez aránytalanul megbonyolíthatja a szárny szerkezetét, ezért a hajtóművek elhelyezése nem célszerű sem a szárnyvégeken sem bármely más részén a szárnynak.

Az optimális elhelyezés tehát úgy valósítható meg, hogy a hajtóművek a törzs két oldalán, külön tartókonzolon kerülnek elhelyezésre, így mind a szárny mind a hajtómű elhelyezése egymástól függetlenül optimalizálható.

Az elhelyezés további optimalizálása érdekében érdemes a törzshöz képest minél magasabban elhelyezni őket. Az egyik előnye ennek a kialakításnak az, hogy ha az egész gép tömegközéppontját sikerül a törzs alsó felében, minél alacsonyabban elhelyezni, akkor egy magasra helyezett hajtómű – amely a felhajtóerő támadáspontját is magasra helyezi – olyan nyomatókokat eredményez melyet, a repülőgépet mind a hossz tengelye, mind a kereszt tengelye mentén stabilizálni igyekeznek. Ezt az elrendezést mutatja vázlatosan az 20. ábra.



20. ábra Hajtóművek elhelyezése

Az ábrán látható jelölések magyarázata: 1 – hajtóművek, 2 – hajtóműtartó konzol, 3 – géptörzs, 4 – csúszótalpak, F_{f1} , F_{f2} – hajtóművek által előállított emelő erő, F_f – eredő emelő erő, F_g – súlyerő.

A másik előnye még a magasra elhelyezett hajtóműnek, a kiáramló levegő és a talaj kölcsönhatásának csökkentése. Ez két dolgot jelent, egyrészt a levegősugár kevesebb port, törmeléket ver fel és kisebb a valószínűsége annak is, hogy ezek visszakörülnek a beömlőnyíláson át a hajtóműbe. Ezen kívül a magasra helyezett és kismértékben megdöntött hajtóművekkel (az ábrán eltúlozva látható a döntési szög) csökkenthető a géptörzs és a szárnyak alá befújt levegő mennyisége. Ez ugyanis főleg a talajon álló vagy talaj közelében lebegő gép esetén jelenthet problémát mivel a törzs és a szárny alatt áramló levegőnek kisebb a nyomása, mint a környezeti levegőnek, ezért ez szívóerőt fejt ki a géptörzsre és a szárnyra, ezzel is csökkentve az emelőerő hatását. Természetesen a konzolok mechanikai kialakítása olyan, hogy a hajtóművek említett döntése, csak a hajtóművek függőleges közeli helyzetében jön létre, vízszintes repüléskor a hajtóművek egymással és a repülőgép hossz tengelyével párhuzamosan állnak.

A hajtómű konfigurálás utolsó lépése a konkrét hajtómű és hozzá való energiaforrás kiválasztása. Hajtóműként tehát csőventillátor kerül alkalmazásra, melyet kefe nélküli elektromos motor hajt meg. Mivel a teljes felhajtóerőt két ilyen egység fogja előállítani ezért mindegyiknek a súlyerő felének, mint tolóerőnek az előállítására kell képesnek lennie (illetve egész pontosan ennél 10-20%-al többet, hogy képes legyen az eszköz függőlegesen gyorsulni is).

| Paraméter | Érték |
|----------------|---------------------------------|
| Motor | Kefe nélküli, külső forgórészes |
| Motor kv érték | 2836 |
| Súly | 141g |
| Belső átmérő | 69.9mm |
| Külső átmérő | 92.66mm |
| Tolóerő | 11N (11,2V esetén) |
| Áramfelvétel | 46A (11,2V esetén) |

Egy ilyen csőventillátor fontosabb adatait mutatja 2. táblázat. Ebből látható, hogy ez a csőventillátor 11N tolóerőt képes produkálni mindössze 141 grammos tömeg mellett.

2. táblázat Csőventillátor adatai

Itt jegyzendő meg, hogy az ideális megoldás az lenne, ha a két csőventillátor forgórésze ellentétes irányban forogna, hiszen így kiegyenlítenék egymás reakció nyomatókait. Sajnos azonban ellentétesen

forgó csőventillátorok nem szerezhetők be olcsón és egyszerűen a kereskedelmi forgalomban ezért használatukról le kellett mondani.

A motorok hajtásához szükséges villamos energiát LiPo akkumulátor szolgáltatja. Lehetőség szerint minél nagyobb kapacitású használta az indokolt, hiszen ezzel biztosítható a minél hosszabb repülési idő. Természetesen a jelenlegi technikával így sem érhető olyan repülési idő, mint belső égésű motorokkal, de jelen esetben az ilyen irányú követelmények sem túlságosan erősek, másrészt a merevszárnyas konstrukciónak köszönhetően vízszintes repüléskor jelentősen kisebb a motorok várható áramfelvétele. A kiválasztásnál ügyelni kell még arra is, hogy képes legyen a motorok által igényelt csúcsáramot is szolgáltatni. A kiválasztott akkumulátor fontosabb adatai a 3. táblázat mutatja.

| Paraméter | Érték |
|--------------|-----------------------------|
| Kapacitás | 6000mAh |
| Feszültség | 4 Cella, 14.8V |
| Kisütő áram | 25C (Konstans), 50C (csúcs) |
| Tömeg | 623 |
| Méretek [mm] | 175x49x38 |

3. táblázat Akkumulátor adatai

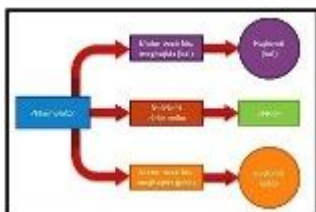
Ahogy ez várható volt az energiaforrás a teljes gép súlyának jelentős részét adja. És még ilyen arányok mellett is viszonylag szerénynek mondható repülési időre lehet számítani, különösen függeszkedéskor amikor csak a hajtóművek termelik a felhajtóerőt. Másrészt ezen mód üzemideje sem növelhető egyszerűen, mert nem csak nagyobb akkumulátorra lenne szükség hanem meg kellene oldani a nagyobb áramok (és elektromos veszteségek) által létrehozott hőmennyiség elvezetését a motorokból, vezetékekből és az elektronikus szabályzásból is.

Az előzőekben ismertetett alkatrészek (akkumulátor és hajtómű) fényképe látható a **Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** ábrán.

3. ábra EDF68 Csőventillátor⁴, Turnigy 6000mAh Lipo akkumulátor⁵



A kiválasztott hajtómű és akkumulátor ismeretében megtervezhető repülőgép fő energiarendszere. Az energiaáramlást a **Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** ábra mutatja. Az energiaforráson és a motorokon kívül szükség van még a hajtást vezérlő elektronikára (motoronként egy). Ezen kívül az energiarendszernek része a fedélzeti elektronika mivel minden más fogyasztó és maga az elektronika is az akkumulátorról kapja az energiaellátást.



4. ábra Energiarendszer

Vízszintes repülés

Vízszintes repüléskor a hajtóművek menethajtóműként működnek, feladatuk csak a vonóerő előállítás. A felhajtóerő előállításáért ebben a repülési módban a szárnyak feladata.

Amennyiben csak egy szárnyfelület felelős a teljes felhajtóerő előállításáért úgy célszerű azt a repülőgép súlypontja közelében elhelyezni, úgy hogy normál repüléskor a két erő egy síkba essen. Sajnos jelen konfigurációban a súlypont közelébe az emelőhajtóművek kerültek és ezek alá vagy fölé már nem tehető a szárny a nélkül, hogy lebegéskor a hajtóművekből kiáramló levegőáram ne találkozzon a szárnyal. Vagyis a szárnyak nem lehetnek a súlypont közelében ezért más megoldásra van szükség.

A felhajtóerő termelést meg kell osztani két szárnyfelület között, így az eredő felhajtóerő támadáspontjának helye viszonylag szabadon megválasztható a két szárny közötti egyenesen a felhajtóerő megosztás függvényében. Az a fajta megosztás ahol a hátsó szárny termeli a felhajtóerő nagy részét tulajdonképpen a „kacsa” elrendezés (**Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** ábra). Az ábrán a számozások jelentése a következő: 1 – felhajtóerő termelő vízszintes vezérsík, 2 – szárnyfelület, 3 – hajtómű

Az ilyen elrendezésnek számos előnye [3] és természetesen hátránya is van. Jelen esetben a legfontosabb tulajdonságok a következők:

- a szárnyon ébredő felhajtóerő támadáspontja a két szárnyfelület helyének megválasztásával, a hossz tengely mentén könnyen ugyan abba a pontba helyezhető, ahol az emelőhajtóművek által termelt felhajtóerő támadáspontja van
- ha a vízszintes vezérsík hamarabb esik át mint a szárny, akkor az egész gép nagyon nehezen tud átesni

Vannak természetesen hátrányok is, talán a legfontosabb, hogy a szárny nem üzemeltethető a legnagyobb felhajtóerő tényezője (C_{lmax}) közelében, hiszen ehhez olyan állásszög szükséges, aminél már a vízszintes vezérsík átesik. Viszont az alkalmazásból következik, hogy általában nincs szükség olyan mértékű emelkedésre ahol a maximális felhajtóerő tényezőt ki kellene

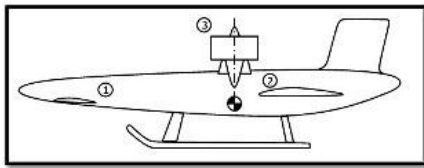
4 http://www.greenairdesigns.eu.com/EU%202010/components/com_virtuemart/shop_image/product/EDF_68mm_480_4971c4c98dbca.jpg

5 <http://www.hobbyking.com/hobbyking/store/catalog/N6000-2S-25-1.jpg>

használni, hiszen a fel- és leszállás függőlegesen történik, egyéb repülési helyzetben pedig nincs szükség ilyen mértékű emelkedési sebességre.

Mivel fel- és leszálláshoz nem kell a szárnynak felhajtóerőt termelnie, ezért a szárny különösebb mechanizációja is szükségtelen. Ezért nincsenek sem ívelőlapok, sem fékszárnyak, sem áramlásterelők. Ez azért is fontos mert, ahogy már korábban említésre került ha a szárny egyszerű szerkezetű, akkor könnyedén állítható szállítási helyzetbe.

Probléma még, hogy nehéz úgy elhelyezni a szárnyakat, hogy a vezérsíkról leáramló levegő minél kisebb eséllyel találkozzon a szárnyal. Különösen, ha figyelembe vesszük azt is, hogy mindeközben hajtóművet is úgy kellene elhelyezni, hogy az abból kiáramló levegő se érje el a szárnyat. Ez tökéletesen nem valósítható meg, lesz olyan állásszög ahol a szárnyak és a hajtómű utáni áramlás interferálnak egymással. Ennek ellenére az optimális elhelyezés olyan, hogy a vezérsík a törzs alsó részén, a szárny a törzs középső részén a hajtóművek pedig a törzs felső részén kerülnek elhelyezésre, ahogy ez a **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.** ábrán látható.



5. ábra Szárny elrendezés

Kormányzás, stabilitás

Mivel egy függőlegesen fel- és leszálló repülőgépnél két aerodinamikai szempontból is egymástól lényegesen eltérő üzemmódja van (fel- és leszállás \leftrightarrow vízszintes repülés) ezért a stabilitás és kormányozhatóság kérdésével külön kell foglalkozni mind a két üzemmódban.

Vízszintes repülés

Vízszintes repüléskor a gép keresztengelye körüli stabilitást a vízszintes vezérsík és a szárny biztosítja. A kormányzás e tengely mentén a vezérsík kilépő éle mentén elhelyezett kormányfelületek segítségével lehetséges.

A hossz tengely menti stabilitást a szárny enyhe V állásszöge biztosítja. A kormányzás megoldható a szárnyon elhelyezett csűrőlapokkal. Mivel azonban a szárny bonyolultságát szeretnénk minimális értéken tartani és a hajtóművek elfordíthatók, így vektoros kormányzás is kialakítható.

A függőleges tengely körüli stabilitást hagyományos függőleges vezérsík biztosítja, melynek kilépő élén található az oldalkormány. Megjegyzendő, hogy „kacsa” elrendezéseknél sokszor helyezik el a függőleges vezérsíkokat a szárnyak végén. Így azok megakadályozzák a törővégek körüli feláramlásokat (winglet) és távolabb helyezhetők el a gép súlypontjától, mivel általában a törzs hátsó szárny mögötti része elég rövid. Jelen esetben azért nem használjuk ezt a megoldást, hogy a szárny minél egyszerűbb legyen, így szállításhoz könnyen leszerelhető, vagy elfordítható legyen. Használható viszont vektoros kiegészítés, hiszen a hajtóművek által előállított vonóerő nagysága könnyen szabályozható, így ezek is részt vehetnek a függőleges tengely körüli kormányzásban.

Függőleges fel- és leszállás

Függőleges fel- és leszálláskor, mivel nincs a szárnyak körül jelentős levegőáramlás, ezért nem alakulnak ki a kormányzáshoz szükséges légerők, így ezeket az erőket más módon kell előállítani.

A hossz- és keresztengely körüli stabilitást elősegíti, hogy a felhajtóerő támadáspontja jóval magasabban van, mint a súlyerő (20. ábra), így ha a gép elfordul a két erő nem esik egy egyenesre vagyis nyomatékot fognak adni a hossz tengelyre mely igyekszik az eredeti helyzetbe visszaállítani a repülőgépet. A kormányzás vektorosan történik, a hossz tengely körül úgy fordítható el a repülőgép, hogy a motorok által előállított emelőerők közül az egyik oldali csökkentjük, míg a másik oldalit növeljük.

A keresztengely körüli stabilitás egy kicsit komplikáltabb. Egyik lehetséges megoldás, hogy a gép orr vagy farok részébe egy újabb csőventillátor kerül beépítésre, amely csak fel- és leszálláskor működik és biztosítja az elforgatáshoz szükséges megfelelő erőt, illetve nyomatékot.

Ez a megoldás azonban holt terhet jelent vízszintes repüléskor ezért másként próbáljuk meg előállítani a szükséges erőt.

Mivel az akkumulátor adja a gép súlyának jelentős részét azért annak hossz tengely menti mozgatásával jelentős erők és nyomatékok alakíthatók ki. Ez a megoldás ráadásul „ingyen van” hiszen az akkumulátor mint tömeg adva van, csak a mozgatásához szükséges mechanikát kell utólag beépíteni.

A függőleges tengely körüli kormányozhatóságot a két hajtómű differenciális elfordítása és tolóerő változtatása teszi lehetővé.

Összefoglalás



Ez a cikk végigköveti egy repülésvezérlő elektronika tesztelésére alkalmas helyből felszálló pilóta nélküli repülőgép fejlesztésének első lépéseit, ami a tartalmi korlátok miatt gyakorlatilag csak a konfiguráció és a sárkányszerkezet bizonyos részeinek előzetes tervezését jelenti.

6. ábra A konfiguráció vázlatja

Számos olyan konstrukciós problémát, kihívást, kompromisszumot és megoldást ismertet a cikk, amelyekkel szembesülhetünk egy valódi repülőgép tervezésekor is. A folyamat eredményeképpen előállt egy olyan koncepció mely megfelel az eredeti célkitűzéseknek vagyis képes a repülésvezérlő elektronikát ugyanolyan kihívások elé állítani, mint egy valóságos helyből felszálló pilóta nélküli repülőgép.

Irodalomjegyzék

- [1] Árvai László: "Helyből felszálló pilóta nélküli repülőgép konstrukciók és jellegzetes megvalósításai" *Hadmérnök*, pp. 201-212, március 2011.
- [2] Wikipedia: Ducted Fan (Letöltve: 2011. június 10.) [HYPERLINK "http://en.wikipedia.org/wiki/Ducted_fan"](http://en.wikipedia.org/wiki/Ducted_fan) http://en.wikipedia.org/wiki/Ducted_fan
- [3] Desktop Aeronautics, Inc.: Applied Aerodynamics: A Digital Textbook (Letöltve: 2011. június 7.) [HYPERLINK "http://www.desktop.aero/appliedaero/configuration/canardprocon.html"](http://www.desktop.aero/appliedaero/configuration/canardprocon.html) <http://www.desktop.aero/appliedaero/configuration/canardprocon.html>
- [4] Óvári Gyula: *A légijárművek gazdaságosságát és manőverezőképességét javító sárkányszerkezeti megoldások*. Szolnok: Killián György Repülő Műszaki Főiskola, 1990.
- [5] Simons Martin: *Model Aircraft Aerodynamics*. England: Agrus Books, 1994.
- [6] Andy Lennon: *Basics of R/C Model Aircraft Design*. USA: Air Age Inc., 1994.
- [7] Daniel P.R: *Aircraft Design: A Conceptual Approach*. USA: AIAA, 1992.
- [8] Lloyd Jenkinson, James Marchman: *Aircraft Design Projects for Engineering Students.*, 2003.