

KATARZYNA D. LEWANDOWSKA

## **CZY SUBDYFUZJA WARUNKUJE ROZWÓJ PRÓCHNICY SZKLIWA?**

### **DOES SUBDIFFUSION OCCUR IN PROGRESS OF CARIOUS LESION IN ENAMEL?**

Katedra i Zakład Fizyki i Biofizyki AM w Gdańsku  
kierownik: prof. dr Bartłomiej Kwiatkowski

W pracy wskazuje się na subdyfuzję jako zjawisko, które może być odpowiedzialne za transport substancji w szkliwie. Ta sugestia znajduje uzasadnienie w uwzględnieniu czasowej ewolucji frontu reakcji kwasu z hydroksyapatytem, który umownie uważany jest za granicę próchnicy.

Proces powstawania próchnicy *in vivo* i *in vitro* był szczegółowo badany i opisywany przez licznych autorów [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 14], jednakże prac teoretycznych zajmujących się modelowaniem przebiegu tego procesu, jak dotąd, powstało niewiele [3, 4, 9]. Zasadniczym problemem w modelowaniu przebiegu powstawania próchnicy jest ustalenie procesu, który odpowiada za transport substancji w szkliwie i w konsekwencji, wybór odpowiedniego równania do opisu tego procesu. Dotychczas wszyscy autorzy prac wskazują na dyfuzję normalną jako zjawisko, które odpowiada za proces wnikania kwasów w głąb szkliwa i tym samym jego demineralizację [3, 4, 5, 6, 7, 9, 14]. Dyfundujące do wnętrza szkliwa kwasy wchodzi w reakcję chemiczną z hydroksyapatytem, co w matematycznym opisie przebiegu tego procesu przedstawia się stosując równanie dyfuzji kontrolowanej reakcją.

Dane dostępne w literaturze [4, 5, 6, 7, 9, 14] nie wykazują w pełni satysfakcjonującej zgodności pomiędzy wynikami empirycznymi dotyczącymi rozprzestrzeniania się próchnicy a przewidywaniami teoretycznymi opartymi na analizie równania dyfuzji normalnej bądź dyfuzji normalnej kontrolowanej reakcją. Uzasadnia to potrzebę modelowania procesu w oparciu o inne procesy, w tym zjawisko subdyfuzji.

Subdyfuzja jest procesem jakościowo innym niż dyfuzja normalna. W dyfuzji normalnej cząsteczki wykonują chaotyczne ruchy, których średni czas oczekiwania na przeskok jest skończony, a długości skoków są niewielkie – z matematycznego punktu widzenia: odchylenie standardowe długości przeskoków jest skończony. Jeżeli jednak ruch cząsteczek jest w istotny sposób ograniczony przez czynniki zewnętrzne, to czas oczekiwania cząsteczki na przeskok

może stać się bardzo długi, do tego stopnia, że wartość średnia tego czasu jest nieskończona. Mamy wtedy do czynienia z subdyfuzją. Rozkłady stężeń cząsteczek  $c(x,t)$  podlegających subdyfuzji w zasadniczy sposób różnią się jakościowo od rozkładu stężeń dla dyfuzji normalnej [13]. Z matematycznego punktu widzenia subdyfuzja zdefiniowana jest jako proces, w którym zachodzi relacja:

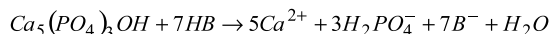
$$\langle \Delta x^2 \rangle \sim t^\alpha,$$

dla  $\alpha < 1$ , gdzie  $\langle \Delta x^2 \rangle$  jest odchyleniem standardowym przemieszczenia cząsteczki po czasie  $t$ . Gdy  $\alpha = 1$  mamy do czynienia z dyfuzją normalną.

W kolejnych częściach pracy przedstawiony zostanie jakościowy model powstawania próchnicy, założenia modelu i równania dla przypadku dyfuzji normalnej i subdyfuzji kontrolowanej reakcją, dokonany zostanie także przegląd dotychczas otrzymanych wyników eksperymentalnych.

## BIOLOGICZNE ASPEKTY POWSTAWANIA PRÓCHNICY W SZKLIWIE ZĘBÓW

Powszechnie uważa się, że proces powstawania próchnicy rozpoczyna się od chwili, gdy na skutek produkcji kwasów powodowanej przez bakterie występujące w płytce nazębnej, pH płytki obniża się poniżej wartości krytycznej, co umożliwia wnikanie kwasów organicznych do wnętrza szkliwa i jego demineralizację, czyli wypłukiwanie jonów wapnia. Demineralizacja jest wynikiem reakcji kwasu (HB) z hydroksyapatytem. Reakcja ta przebiega zgodnie z następującym równaniem [9]:



Produkty reakcji dyfundują na zewnątrz szkliwa [3, 5, 6, 9, 14].

Powstawanie próchnicy jest procesem złożonym, zachodzącym w kilku etapach. Pierwszym etapem powstawania próchnicy jest utworzenie warstwy powierzchniowej, w której ubytek minerału w porównaniu do szkliwa zdrowego jest niewielki. Ubytek ten objawia się przede wszystkim w utworzeniu porów [3]. Powstanie warstwy powierzchniowej wyjaśniane jest przez dwie teorie. Pierwsza z nich wiąże utworzenie warstwy powierzchniowej z obecnością inhibitorów, które zapobiegają jej rozpuszczeniu [3, 5, 9], natomiast druga z teorii wskazuje na złożenie procesów: rozpuszczania szkliwa i ciągłej jego odbudowy [14]. Grubość warstwy powierzchniowej szkliwa zmienia się jedynie w czasie jej tworzenia, potem pozostaje niezmienną [5, 6], nie zależy od pH płytki nazębnej i stężenia kwasu oraz nie wpływa na proces demineralizacji warstw podpowierzchniowych [5].

Po uformowaniu się warstwy powierzchniowej, w kolejnym etapie następuje demineralizacja szkliwa, które znajduje się poniżej tej warstwy. Rozpuszczanie hydroksyapatytu w warstwie podpowierzchniowej występuje głównie na granicy szkliwo zdemineralizowane – szkliwo zdrowe i obejmuje w kolejności demineralizację brzegów pryzmatów, a następnie demineralizację wnętrza pryzmatów [5, 6]. Ubytek minerału w warstwie podpowierzchniowej może osiągnąć ok. 70% początkowej zawartości. Przyjmuje się, że głębokość próchnicy jest równa głębokości penetracji szkliwa przez kwas [5]. Poprzez rozwój próchnicy uznaje się przesuwanie się granicy szkliwo zdemineralizowane – szkliwo zdrowe. W modelach teore-

tycznych ową granicę można utożsamiać z frontem reakcji chemicznej, który definiujemy jako powierzchnię, na której reakcja chemiczna zachodzi z największą wydajnością.

### MODEL TEORETYCZNY

Modele matematyczne dotyczą fazy procesu, w której warstwa powierzchniowa w szkliwie jest już uformowana. W takim przypadku w rozpatrywanym układzie możemy wyróżnić następujące części:

1. Płytką nazębna (*dental plaque*), która stanowi nieskończony rezerwuuar kwasu (stężenie kwasu w płytce nazębnej przyjmujemy za stałe w czasie).
2. Warstwa powierzchniowa szkliwa, która stanowi ośrodek porowaty, przez który kwas dyfunduje do wnętrza szkliwa.
3. Warstwa podpowierzchniowa, w której zachodzi reakcja chemiczna.

Kwas dyfunduje z płytki nazębnej poprzez warstwę powierzchniową, a następnie zdeminielizowaną część warstwy podpowierzchniowej do tej jej części, gdzie wchodzi w reakcję z hydroksyapatytem. Poszukiwana jest ogólna zależność, która przedstawi przemieszczenie się granicy szkliwo zdeminielizowane – szkliwo zdrowe. Opisywany proces jest trójwymiarowy, jednak – przy odpowiednim wyborze układu odniesienia – można ten proces traktować jako jednowymiarowy.

W ogólności, układ równań opisujący stężenia reagujących substratów ma postać:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - R(c, b), \quad (1)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = D_b \frac{\partial^2 b}{\partial x^2} - R(c, b), \quad (2)$$

gdzie:  $c$ ,  $b$  – stężenia substratów (stężenia te są funkcjami położenia  $x$  i czasu  $t$ ),  $D_c$  i  $D_b$  – są odpowiednimi współczynnikami dyfuzji wyrażonymi w jednostkach [ $\text{m}^2/\text{s}$ ],  $R(c, b)$  jest członem opisującym zachodzenie reakcji chemicznej, który może być zapisany w postaci:

$$R(c, b) = k \cdot c \cdot b, \quad (3)$$

gdzie  $k$  oznacza stałą szybkości reakcji. Przyjęto przy tym założenie, że współczynniki dyfuzji nie zmieniają się w czasie i nie zależą od położenia.

W ogólnym przypadku oba substraty mogą dyfundować z różnymi współczynnikami dyfuzji  $D_c \neq D_b$ . Gdy jeden z substratów pozostaje nieruchomy (jak w przypadku hydroksyapatytu), jego współczynnik dyfuzji jest równy zeru.

Powyższe równania opisujące różne przypadki dyfuzji kontrolowanej reakcją chemiczną były podawane wielokrotnie [1, 2, 8, 10]. Opisują one rozprzestrzenianie się frontu reakcji w czasie dla układu, w którym w chwili początkowej oba substraty znajdują się po różnych stronach rozgraniczającej je bariery. W następstwie ( $t > 0$ ), substancje przenikają przez barierę i podlegają reakcjom chemicznym. Front reakcji znajduje się w punkcie, w którym funkcja  $R(c, b)$  osiąga maksymalną wartość. Z tych rozważań wynika, że front reakcji może być zdefiniowany jako punkt, w którym stężenia obu substratów są jednakowe ( $c(x_f, t) = b(x_f, t)$ ).

W pracy [8] L. Gálfi i Z. Rácz rozważali czasową ewolucję frontu reakcji, której substraty, początkowo odseparowane od siebie, dyfundują z jednakowymi współczynnikami dyfuzji ( $D_c = D_b$ ). Jest to sytuacja, której występowanie w środowisku wydaje się być mało prawdopodobne. W pracy [10] Z. Jiang i C. Ebner przeprowadzają numeryczną symulację przemieszczania się frontu reakcji w czasie dla przypadku, w którym substraty dyfundują z różnymi współczynnikami dyfuzji ( $D_c \neq D_b$ ). Jest to sytuacja bardziej realistyczna, ale nie znajduje zastosowania w modelowaniu tworzenia się próchnicy, ponieważ w takim przypadku jeden z substratów jest nieruchomy ( $D_b = 0$ ). Rozpatrywano także sytuację, w której substraty, przed wejściem w reakcję, przechodzą przez błonę selektywną [2]. Taka sytuacja ma miejsce w wielu procesach biologicznych i może także znajdować zastosowanie w procesie tworzenia się próchnicy, gdzie występuje dyfuzja kwasu przez warstwę powierzchniową szkliva. M. Bazant i H. Stone [1] rozważają sytuację, w której jeden z substratów jest nieruchomy. Praktycznie odpowiada to omówionemu powyżej procesowi tworzenia się próchnicy. We wszystkich wymienionych wyżej pracach wykazano, że front reakcji  $x_f$  rośnie proporcjonalnie do pierwiastka kwadratowego z czasu  $x_f \sim t^{1/2}$ . Ponieważ wynik ten otrzymano rozpatrując czasową ewolucję frontu reakcji dla jakościowo różnych układów, to uzasadnione wydaje się być stwierdzenie, że ta zależność jest cechą ogólną wszystkich układów, w których występuje dyfuzja normalna kontrolowana reakcją chemiczną.

W przypadku występowania subdyfuzji równania opisujące proces transportu przybierają bardzo skomplikowaną postać. Pojawia się w nich bowiem pochodna ułamkowa rzędu  $1 - \alpha$  [11, 13]. Dla układu zawierającego dwa substraty równania subdyfuzji kontrolowanej reakcją chemiczną przyjmują ogólną postać:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_{sc} \frac{\partial^{1-\alpha}}{\partial t^{1-\alpha}} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - R_s(c, b), \quad (4)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = D_{sb} \frac{\partial^{1-\alpha}}{\partial t^{1-\alpha}} \frac{\partial^2 b}{\partial x^2} - R_s(c, b), \quad (5)$$

gdzie  $D_{sc}$  i  $D_{sb}$  są współczynnikami subdyfuzji wyrażonymi w jednostkach [ $\text{m}^2/\text{s}^\alpha$ ]. Rozwiązanie układu równań różniczkowych zawierających taką pochodną nie jest łatwe [12].

W ubiegłym roku pojawiła się praca [15], w której S. Yuste i współautorzy jako pierwszy wyznaczyli czasową ewolucję frontu reakcji dla układu, w którym występuje subdyfuzja kontrolowana reakcją chemiczną. Niestety, w ich rozważaniach oba substraty dyfundują z równymi współczynnikami subdyfuzji ( $D_{sc} = D_{sb}$ ). W takiej sytuacji front reakcji zmienia się proporcjonalnie do  $t^{\alpha/2}$ , gdzie  $\alpha < 1$ . Pomimo iż autorzy pracy rozważają przypadek szczególny, to otrzymana zależność czasowej ewolucji frontu reakcji ( $x_f \sim t^{\alpha/2}$ , gdzie  $\alpha < 1$ ) jest zależnością odpowiadającą każdemu układowi, w którym występuje subdyfuzja kontrolowana reakcją chemiczną.

Jak dotąd nie ma prac, w których podjęta zastałaby próba jednoznacznego określenia równań opisujących subdyfuzję kontrolowaną reakcją chemiczną w przypadku ogólnym, kiedy to substraty reakcji dyfundują z różnymi współczynnikami subdyfuzji ( $D_{sc} \neq D_{sb}$ ). Przyczyną trudności w napisaniu układu równań opisujących subdyfuzję kontrolowaną reakcją chemiczną stanowi ustalenie postaci członu reakcji  $R_s(c, b)$ . Dla dyfuzji normalnej przyjmowany jest wzór (3). Został on wyprowadzony przy założeniu, iż cząstki substratów mogą w miarę swobodnie zbliżać się do siebie przed zajściem reakcji (nie są istotnie ograniczone co do kierunku zbliżania się).

W przypadku transportu w ośrodku subdyfuzyjnym takie ograniczenia mogą występować, stąd też ogólna postać członu odpowiadającego za reakcję chemiczną dla subdyfuzji nie została jeszcze znaleziona.

Rozwiązanie układu równań zawartego w pracy [15] było stosunkowo proste, ponieważ w tym przypadku po odjęciu stronami równań (4) i (5) człon opisujący reakcję chemiczną  $R_s(c,b)$  redukuje się. Otrzymujemy wtedy jedno równanie subdyfuzji bez reakcji chemicznej dla różnicy stężeń  $c - b$ . W przypadku ogólnym takie ułatwienie nie wystąpi, co znacznie komplikuje rozwiązanie układu równań dla subdyfuzji kontrolowanej reakcją chemiczną.

#### RODZAJ TRANSPORTU W SZKLIWIE: SUBDYFUZJA CZY DYFUZJA NORMALNA?

Utożsamianie frontu reakcji z granicą występowania zmiany próchniczej w szklivie jest – po uwzględnieniu definicji tego frontu – całkowicie uzasadnione. W pracach [5, 6, 7, 9] wykazano, że front reakcji ewoluje proporcjonalnie do kwadratowego pierwiastka z czasu. W pracy [9] F. Holly i J. Gray przeprowadzili serię doświadczeń, w których badali powstawanie próchnicy *in vitro*. Przeprowadzili także rozważania teoretyczne modelując przebieg powstawania próchnicy na podstawie równania dyfuzji normalnej, ale bez uwzględnienia reakcji chemicznej. Wynikiem tych rozważań jest sugestia, iż przesuwanie się granicy próchnicy jest proporcjonalne do pierwiastka kwadratowego z czasu. Podobne doświadczenia wykonali inni [5, 6, 7]. We wszystkich cytowanych pracach wykazano, że głębokość próchnicy zmienia się w czasie proporcjonalnie do  $t^{1/2}$ .

Jednakże w pracy [3] J. Christoffersen i J. Arends wykazali, że głębokość próchnicy zmienia się proporcjonalnie nie do pierwiastka kwadratowego z czasu, ale proporcjonalnie do pierwiastka trzeciego stopnia z czasu, co oznacza, że  $x_f \sim t^{1/3}$ . Sugestię tę potwierdzają też poprzez przeprowadzenie rozważań teoretycznych, których wynikiem jest równanie przedstawiające zależność granicy próchnicy od czasu. Zgodność dopasowania krzywej uzyskanej na podstawie rozważań teoretycznych do danych eksperymentalnych wziętych z prac innych autorów jest bardzo dobra. Wskazuje to, iż głębokość próchnicy może zmieniać się jak pierwiastek trzeciego stopnia z czasu i należy dokonać nowego, bardziej ogólnego opisu rozprzestrzeniania się próchnicy, opartego na zjawisku subdyfuzji kontrolowanej reakcją chemiczną, który uwzględni sugerowaną („niepierwiastkową”) zależność frontu reakcji od czasu.

#### WNIOSKI

Dane doświadczalne i rozważania teoretyczne nie wykluczają możliwości udziału zjawiska subdyfuzji w procesie powstawania próchnicy szkliva.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Bazant M. Z., Stone H. A.: Asymptotics of reaction – diffusion fronts with one static and one diffusing reactant. *Physica D* 2000, 147, 1-2, 95. – 2. Chopard B., Droz M., Magnin J., Rácz Z.: Localization-

- delocalization transition of a reaction-diffusion front near a semipermeable wall. *Phys. Rev. E* 1997, 56, 5, R5343. – 3. Christoffersen J., Arends J.: Progress of artificial carious lesions in enamel. *Caries Res.* 1982, 16, 6, 433. – 4. van Dijk J. W., Borggreven J. M., Driessens F. C.: Diffusion in mammalian tooth enamel in relation to the caries process. *Arch. Oral Biol.* 1983, 28, 7, 591. – 5. Featherstone J. D.: Diffusion phenomena during artificial carious lesion formation. *J. Dent. Res.* 1977, Spec. Iss. D 56, 5, 48. – 6. Featherstone J. D., Duncan J. F., Cutress T. W.: A mechanism for dental caries based on chemical processes and diffusion phenomena during in vitro caries simulation on human tooth enamel. *Arch. Oral Biol.* 1979, 24, 2, 101. – 7. Featherstone J. D., Mellberg J. R.: Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine, ovine and human enamel. *Caries Res.* 1981, 15, 1, 109. – 8. Gálfi L., Rácz Z.: Properties of reaction front in an  $A + B \rightarrow C$  type reaction – diffusion process. *Phys. Rev. A* 1988, 38, 6, 3151. – 9. Holly F. J., Gray J. A.: Mechanism for incipient carious lesion growth utilizing a physical model based on diffusion concepts. *Arch. Oral Biol.* 1968, 13, 3, 319. – 10. Jiang Z., Ebner C.: Simulation study of reaction fronts. *Phys. Rev. A* 1990, 42, 12, 7483.
11. Kosztołowicz T., Dworecki K., Mrówczyński St.: Measuring subdiffusion parameters. *Phys. Rev. E* 2005, 71, 1, 041105. – 12. Kosztołowicz T.: From the solutions of diffusion equation to the solutions of subdiffusive one. *J. Phys. A* 2004, 37, 45, 10779. – 13. Metzler R., Klafter J.: The restaurant at the end of the random walk: recent developments in the description of anomalous transport by fractional dynamics. *J. Phys. A* 2004, 37, 31, R161. – 14. Moreno E. C., Zahradnik R. T.: Chemistry of enamel subsurface demineralization in vitro. *J. Dent. Res.* 1974, 53, 2, 226. – 15. Yuste S. B., Acedo L., Lindenberg K.: Reaction front in an  $A + B \rightarrow C$  reaction-subdiffusion process. *Phys. Rev. E* 2004, 69, 3, 036126.

K. D. Lewandowska

#### DOES SUBDIFFUSION OCCUR IN PROGRESS OF CARIOUS LESION IN ENAMEL?

The progress of carious lesion in the enamel has been investigated by various authors but there are only a few papers concerning theoretical description of this progress. The main problem is to determine the process responsible for transportation of ions and molecules through pores in the enamel and to choose appropriate equation to describe this process. Up till now many authors have pointed normal diffusion as the phenomenon responsible for the transport of acids into the enamel and its demineralization. The theoretical model based on diffusion equation or diffusion – reaction shows that the lesion depth (identified with reaction front) varies in time as  $t^{1/2}$ . However, comparison between experimental lesion depth data coming from various authors and theoretical predictions is not fully satisfactory. Some authors suggested that time evolution of the lesion depth is proportional to  $t^{1/3}$ ; there is very good agreement with experimental data in this case. The phenomenon in which reaction front does not vary as square root of time appears to be subdiffusion. Taking into consideration both time evolution of the lesion depth and porous structure of the enamel it is necessary to provide for subdiffusion in theoretical modelling of carious lesion progress in the enamel.

Adres: mgr Katarzyna D. Lewandowska  
Katedra i Zakład Fizyki i Biofizyki AMG  
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 1  
kale@amg.gda.pl