

Karakterisering av nanopartikelgenerator för lungdiagnostik med AiDA-metoden

Adam Luning (BME19), Erik Chen (BME19)

Sammanfattning—Lungsjukdommar som Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en av de vanligaste dödsorsakerna globalt, samtidigt som lungan är en av de svåraste delarna av kroppen att undersöka medicinskt. Det är svårt att diagnostisera lungsjukdommar med hjälp av dagens teknik, vilket oftast leder till svårigheter att finna orsaken till besvären. Därför finns ett stort mörkertal av personer med dold lungsjukdom, vilket försenar behandling och orsakar mycket lidande. Idag finns en nyutvecklad teknik vid namn ”AiDA – airspace dimension assessment” som kan förenkla och effektivisera diagnostiseringen av lungsjukdommar.

Detta kandidatarbete går ut på att karakterisera en aerosolpartikelgenerator vilket är en teknisk komponent till AiDA-metoden. Arbetet är ett steg till att hitta en lösning som förklarar diagnostiseringen av lungsjukdommar. Projektet grundas i att undersöka olika parametrar som kan ha en inverkan på generatorns förmåga att producera monodispers aerosol med hög partikelkoncentration. Parametrar som tryck, flöde, lösningens koncentration och partikelstorlek studerades.

Resultatet visar goda tecken som tyder på att generatoren kan producera monodispersa aerosoler med hög partikelkoncentration. Dock krävs vidare studier på generatoren som garanterar tillräckligt hög partikelkoncentration även i klinisk miljö för att den ska kunna användas i sjukvården tillsammans med AiDA.

Arbetet genomfördes på aerosollaboratoriet på Ingvar Kamprad Designcentrum, Lunds tekniska högskola

I. INTRODUKTION

En vuxen människa tar i genomsnitt 12-20 andetag varje minut. Samtidigt som kroppen förses med syre utsätts luftvägarna för partiklar som vi andas in. Avgaser, tobaksrök och andra föroreningar kan alla ha en negativ påverkan på våra kroppar som kan leda till kroniska lungsjukdommar som astma och KOL. KOL anses vara världens tredje största dödsorsak men bara en bråkdel av alla drabbade diagnostiseras korrekt i ett tidigt stadium av sjukdomen.

KOL karakteriseras av försämrat flöde (obstruktion) i luftvägarna. Det försämrade flödet orsakas av en kombination av bronkiolit och emfysem. Bronkiolit är en kronisk inflammation och påverkar luftvägarna. Emfysem förstör lungvävnaden och innebär att alveolernas väggar brister vilket skapar större hålrum i den perifera lungvävnaden. Manifestationen av respektive komponent varierar från person till person. Därför är diagnostiseringen av KOL svårt, särskilt om sjukdomen skall upptäckas i ett tidigt stadi. [1], [2]

Idag ställs diagnosen med anamnes och konfirmeras med spirometri. Spirometri innebär att man mäter lungvolym och flöde vid andning. Vidare går det att komplementera spirometrien med mätning av lungans diffusionsegenskaper för kolmonoxid ($D_{L,CO}$) som ger en indikation på hur bra gasutbytet sker, och datortomografi. Att utföra spirometri är generellt enkelt och kan ge tecken på att någonting är fel i lungan, dock går det inte att bestämma orsaken till problemet. Datortomografi är en dyr undersökning som kräver avancerad utrustning och utsätter patienten för strålning vid undersökningen. Att diagnostisera KOL genom $D_{L,CO}$ är problematiskt då $D_{L,CO}$ påverkas av andra faktorer utöver de förändringar som förekommer vid KOL. Därmed finns det en eftersträvan om att utveckla nya diagnostiseringsmetoder som är enkla och effektiva. [3]

Projektets handledare har sedan några år tillbaka arbetat med utvecklingen av en ny teknik för att upptäcka lungsjukdom. Tekniken har namnet ”AiDA – airspace dimension assessment” och använder små partiklar för att mäta avståndsförändringar djupt ner i lungan. Små förändringar och abnormaliteter i distala luftvägarna är ofta första skedet av allvarlig lungsjukdom. AiDA-metoden gör det möjligt att detektera, och potentiellt kvantifiera, dessa förändringar genom att mäta lungdeposition av inhalerade nanopartiklar. Ett delmoment i AiDA-metoden är produktion av aerosolpartiklar med hjälp av en generator. I dagsläget används en *Electrospray* för att skapa aerosolpartiklarna, men användningsprocessen är oftast väldigt komplicerad och tidskrävande [3]. På senaste tiden har nya förbättrade generatorer lanserats, exempelvis NanoAerosol Generator (NAG) av Kanomax FMT, vilket är den generator som karakteriserades i detta arbete.

Tidigare undersökningar har gjorts för att utvärdera NAG och dess effektivitet att producera monodispers aerosol (en aerosol med partiklar i ett smalt storleksintervall), i tillräckligt hög koncentration. I en tidigare studie visade det sig att NAG har kapaciteten att generera partiklar med smal storleksfördelning och utan att påverkas av yttre störningar. [4]

Det kritiska momentet för en nanopartikelgenerator är hur aerosolen produceras. NAG-generatoren använder en nebuliseringsteknik, vilket innebär att dispergera partiklar i luft. Aerosol är en blandning av gas och partiklar. Tekniken fungerar genom att vätskan tillförs till NAG genom en tryckreglerad behållare och omvandlas till aerosoldroppar med varierande storlek. En nål vid nebulisatorns utgång avlägsnar de största dropparna. De kvarvarande aerosoldropparna utsätts sedan för hög temperatur för att avdunsta vatteninnehållet, och kvar återstår endast partikeln i en ytterst liten droppe [5]. Den här selekteringen av partikelstorlek möjliggör produktion av mer

Inlämnat den 4 juni 2022

Mailadress: {adam.luning@outlook.com, erch0808@gmail.com}

Teknisk handledare: Madeleine Petersson Sjögren, Ergonomi och aerosolteknologi

Biträdande handledare: Jakob Löndahl, Ergonomi och aerosolteknologi

Klinisk handledare: Per Wollmer, Klinisk fysiologi

monodispers aerosol. Denna typ av aerosol används ofta inom sjukvården för inhaleringsmedicin och även för diagnostik av lungor.

Lungsjukdom är en av de vanligaste dödsorsakerna globalt, samtidigt som lungan kanske är den svåraste delen av kroppen att undersöka medicinskt. AiDA-metoden kan potentiellt ge högre precision och noggrannhet för lungdiagnostik i sjukvården, och således ge patienter minskat lidande och större chans att överleva. Kroniska sjukdomar utgör 80-85% av Sveriges sjukvårdskostnader och utvecklingen av en bättre diagnostikmetod kan således spara samhället enorma utgifter. [6] En av de mest kritiska delarna i AiDA-instrumentet är en generator som producerar tillräckligt små nanopartiklar. Små partiklar är fördelaktigt då de kan deponera längre ner i lungorna och därav möjliggöra mätning i de djupare delarna av lungan. En viktig anledning till varför nanopartiklar används i AiDA är att de deponeras nästan uteslutande genom diffusion. Uppgiften i det här kandidatarbetet är att utvärdera nanopartikelgeneratoren NanoAerosol Generator MODEL 3250 som nyligen utvecklats av det japanska företaget Kanomax FMT Inc. Om generatoren kan styras på ett tillfredsställande sätt, det vill säga, stabil generering av aerosol med tillräckligt smal storleksfördelning och tillräckligt hög koncentration under längre tid skulle det vara ett mycket stort steg framåt för AiDA-tekniken och på sikt också för möjligheterna att upptäcka tidig lungsjukdom.

I det här projektet vill vi ta reda på hur väl den nya typen av generator kommer kunna användas för AiDA-metoden. Vi vill bestämma till vilken grad generatoren kan producera monodispersa partiklar med hög koncentration, samt vilken storlek på partiklarna som optimalt genereras med denna typ av generator. En hög koncentration av partiklar är av signifikans för att uppnå så hög statistisk säkerhet som möjligt vid undersökningen. Vid lungundersökning bör partikelkoncentrationen vara minst $3,000 \text{ partiklar}/\text{cm}^3$. Optimalt bör koncentrationen vara omkring $10,000 \text{ partiklar}/\text{cm}^3$ [3]. I projektet vill vi också testa genereringen av nanopartiklar i kombination med AiDA-metoden i klinisk miljö.

I rapporten beskrivs hur paramaterförändringar som tryck, lösningens koncentration, flöde och partikelstorlek påverkar den genererade aerosolens egenskaper. Mätningar visar vilka värden på parametrarna som ger en aerosolgenerering med så smal partikelstorleksfördelning som möjligt i kombination med så högt antal partiklar som möjligt, vilket är optimalt för utförandet av AiDA-tekniken [3]. Det beskrivs även hur resultatet förhåller sig till kraven för att få användas kliniskt i sjukvården.

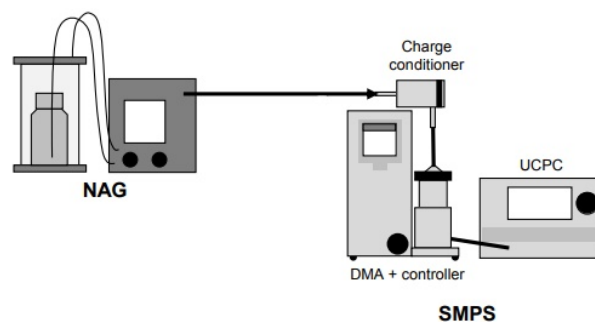
II. METOD

A. Uppställning

En schematisk bild på uppställningen finns i Figur 1. NAG matades med en partikellösning som placerades i tillhörande trycksatta provbehållare. Till NAG tillfördes även 3.9 bar tryckluft. Generators output är sedan inkopplad med en slang till en Scanning mobility particle sizer spectrometer (SMPS) som mäter storleksdistributionen på aerosolpartiklarna. NAG var inställd med sample pressure och nebulizer pressure till

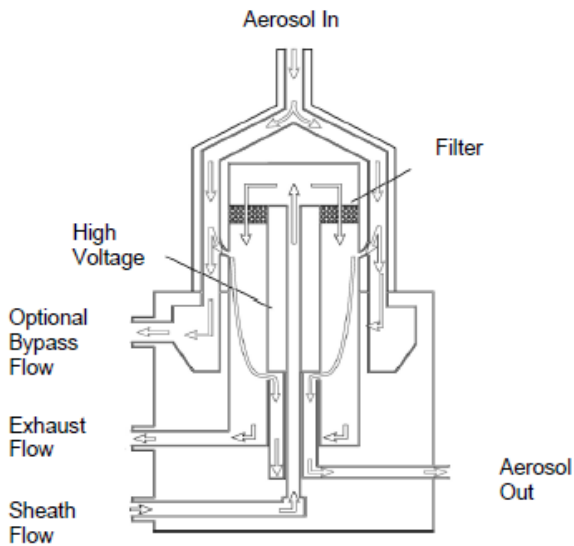
14.2 psi (0.98 MPa) respektive 35.3 psi (2.43 MPa). Evaporation temperature ställdes in på 55°C och sample temperature på 22°C . Dessa inställningar användes utifrån rekommendation i manual. [5]

För att mäta storleksfördelningen av aerosolerna används en SMPS från TSI inc. SMPS:en består av två delar; en differential mobility analyzer (DMA) av model 3082 som klassificerar partikelflödet med avseende på storlek samt en Condensation particle counter (CPC) av model 3775 som bestämmer koncentrationen för varje partikelstorlek. Dessa kopplades till varandra samt till en dator med programmet AIM (Aerosol Instrument Manager) som användes för att styra uppställningen. En radioaktiv källa (Krypton-85) kopplades mellan NAG och SMPS för att ge en laddning till partiklarna så att olika partikelstorlekar kan urskiljas i DMA. I serie med den radioaktiva källan anslöts en diffusionstork för att minska den inkommande fukten i DMA.



Figur 1. Schematisk bild av uppställningen [4]

Figur 2 visar en genomskärning av DMA. Den består av en cylindrisk elektrod placerad i mitten, vanligtvis med en negativ spänning, omgiven en yttre cylindrisk elektrod. Aerosolerna som ska analyseras introduceras till utsidan av den yttre elektroden. Figuren visar även hur mantelflödet (*Sheath flow*) förs in via botten av DMA och dirigeras till toppen av instrumentet. Det mest väsentliga med mantelflöde är att det flödar laminärt mellan de cylindriska elektroderana och för med sig de inkommande aerosolpartiklarna med en bestämd hastighet längs med dem, så de på grund av sin laddning kan röra sig med en bestämd vinkelrät hastighet i det elektriska fältet. När negativ spänning appliceras på elektroden kommer positivt laddade partiklar att vandra mot elektroden i mitten och beroende på partiklarnas elektriska mobilitet kommer dess bana se olika ut. Det elektriska fältet i DMA:n ändras kontinuerligt för att mäta alla partikelstorlekar i mätområdet. Koncentrationen av varje partikelstorlek mäts därefter i CPC. [7]



Figur 2. Schematisk bild av DMA [7]

B. Mätningar

Partikellösningen bestod av rent vatten och en koncentrerad lösning av nanopartiklar av märket Thermo Fisher Scientific. Koncentrationen av partikellösning som användes var 10 droppar koncentrerad nanopartikellösning per 100 ml rent vatten. De partikelstorlekar som användes var 50 nm. Skantiden för varje sampel justerades till 105 sekunder och storleksområdet som SMPS:en täckte var mellan 10 - 200 nm.

1) *Dilution gas mode*: Aerosolerna avges från NAG genom kanalen Aerosol output. Innan aerosolerna avges kombineras de med ren luft, antingen aktivt eller passivt, och blir luftburna. Genom inställningen *Dilution gas mode* kan läget enkelt justeras. Vid passivt läge befinner sig kanalen vid atmosfäriskt tryck och ett aerosolflöde upp till 1.5 L/min kan dras ut med hjälp av anslutna mätinstrument (CPC). Vid aktivt läge pumpar NAG själv ut ett konstant flöde på 1.5 L/min, och CPC ställs i det fallet in till att dra 0.3 L/min. Resterande volym på 1.2 L/min leds till ventilationen via en fläkt. Mätningar gjordes på båda inställningarna för att utvärdera vilken som fungerade bäst.

2) *Tryck och flöde*: I syftet att optimera användningen av generatorm är det nödvändigt att veta vilka parametrar på tryck och flöde som ger högst partikelkoncentration och smalast storleksfördelning. Trycket i provbehållaren ändrades stegvis mellan olika nivåer för att undersöka vilken som gav högst torrpartikel-koncentration och smalast fördelning. Mantelflödet ändrades också mellan bestämda nivåer för att få olika förhållanden mellan aerosolens inflöde i DMA och mantelflöde. Detta avgör överföringsfunktionen i SMPS vilket enkelt sagt bestämmer upplösningen på mätdatan. Nivåerna som användes var 10.3 psi (lågt) och 14.2 psi (högt) för trycket och 10 L/min (lågt) och 20 L/min (högt) för mantelflödet. I första steget användes trycket 10.3 psi i kombination med mantelflödet 10 L/min. I nästa steg ändrades trycket till 14.2 psi och mantelflödet hölls kvar på 10 L/min. Därefter prövades även det höga trycket 14.2 i kombination med det höga

mantelflödet 20 L/min. Mätningen gjordes på både 50 nm och 100 nm.

3) *Lösningens partikelkoncentration*: Mätningar på olika koncentrationer av partikellösningen gjordes för att avgöra ifall det ger en bidragande faktor till produktionen av monodispersa partiklar av hög koncentration. Detta var intressant för att veta om en partikellösning med en mindre mängd koncentrerade partiklar kunde uppnå ett resultat som var tillräckligt nära resultatet som fås för en lösning med större mängd koncentrerade partiklar. De partikellösningkoncentrationer som jämfördes var 10, 5, 3, 2 samt 1 droppar per 100 ml rent vatten. Partikelstorleken var 50 nm och alla mätningar gjordes med inställningarna 15 L/min mantelflöde och 14.2 psi tryck.

4) *Droppstorlek*: För användning av generatorm är den utsända partikelns droppstorlek viktig att veta för att avgöra hur mycket av vätskan runt partikeln som ska avdunsta. För att mäta droppstorleken användes en 1% saltlösning av ammoniumsulfat ((NH₄)₂SO₄). Den uppmätta volymen för torrpartikeln kan sedan multipliceras med 100 för att få droppens volym.

5) *Långtidsmätning*: För att undersöka generatorms prestation under längre tid genomfördes en lång mätning under 8 timmar. Det som studerades var hur koncentrationen av 50 nm partiklar förändrades under perioden. Mätningen gjordes med inställningarna 15 L/min mantelflöde, 14.2 psi tryck samt 0.3 L/min flow mode (kombinerat med aktiv Dilution gas mode).

C. Mätning på Skånes Universitetssjukhus

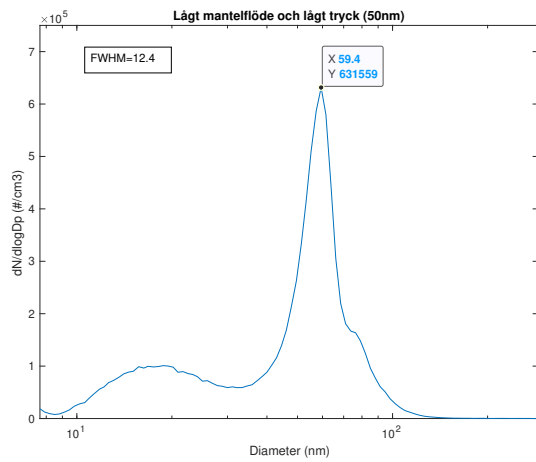
På slutet av arbetet genomfördes en mätning på testpersoner (projektets handledare) på Universitetssjukhuset i Malmö. Där testades generatorms förmåga att samverka med AiDA-instrumentet. Partikellösningkoncentrationen som användes var även här 10 droppar per 100 ml rent vatten för 50 nm partiklar. Undersökningen genomfördes genom att testpersonen först andades vanligt under 10 sekunder för att sedan tömma lungorna med all luft. Därefter andades luft med innehåll av partiklar in. Testpersonen höll sedan andan i några sekunder för att sedan andas ut. Skillnaden mellan koncentrationen inhaled partikelluft och koncentrationen exhaled partikelluft kunde sedan monitoreras. Tyvärr fanns inte möjligheten att extrahera mätdatan och därav kommer det inte heller kunna visualiseras i resultatet.

D. Analys av mätdata

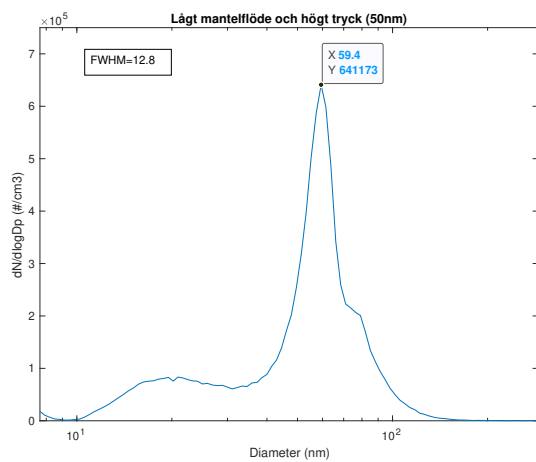
Storleksfördelningen för varje mätning redovisas som ett medelvärde av samtliga sampel från en specifik mätning. Alla mätningar pågick i minst 30 min vilket resulterar i minst 17 sampel (105 sek/sampel). Koncentrationen anges på y-axeln som en normaliserad koncentration $dN/d\log D_p$, med enheten $1/cm^3$. Som mått på fördelningens bredd användes halvvärdesbredd (FWHM), vilket är bredden av kurvan där amplituden är hälften av toppvärdet. Det är idealt att FWHM är så litet som möjligt då det kan visa på en smalare fördelning av partikelstorlek, det vill säga en större andel monodispersa partiklar. FWHM påverkas också av hur bra mätmetoden är. En kombination av mätmetod och storleksfördelning för partiklarna kommer därmed avgöra FWHM.

III. RESULTAT

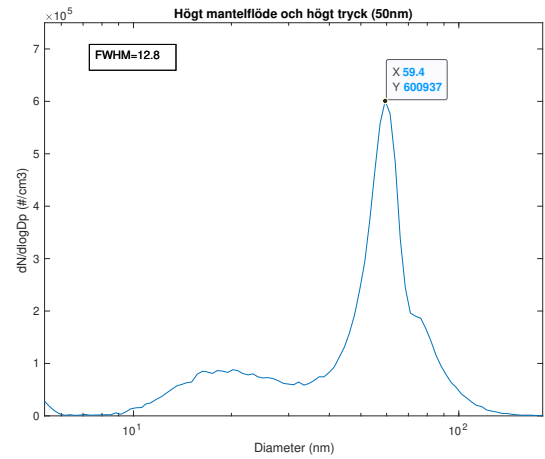
Figur 3, 4 och 5 visar koncentrationen för kombinationer av högt/lågt tryck och mantelflöde för partiklar med diametern 50 nm. För att tydliggöra jämförelsen visas grafens max-värde (Y) samt för vilken diameter denna inträffar (X).



Figur 3. Partikelkoncentration för lågt mantelflöde och lågt tryck för 50 nm partiklar

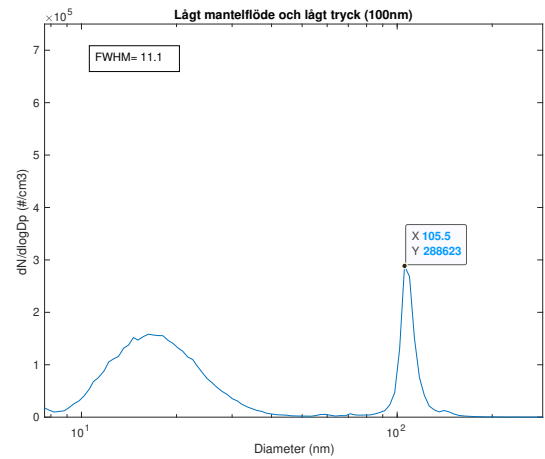


Figur 4. Partikelkoncentration för lågt mantelflöde och högt tryck för 50 nm partiklar

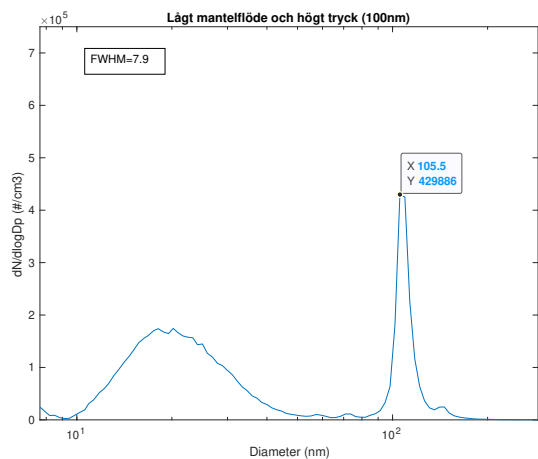


Figur 5. Partikelkoncentration för högt mantelflöde och högt tryck för 50 nm partiklar

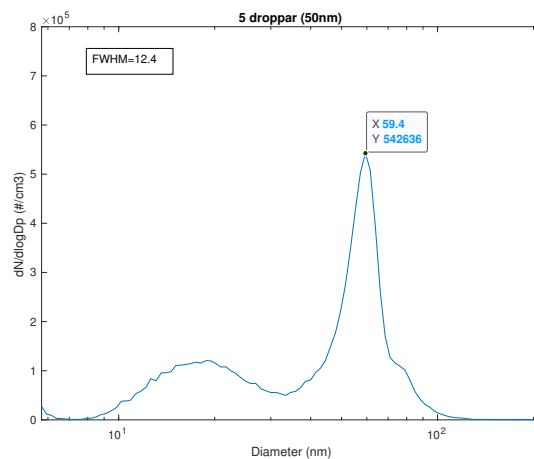
Figur 6, 7 och 8 visar koncentrationen för kombinationer av högt/lågt tryck och mantelflöde för partiklar med diametern 100 nm.



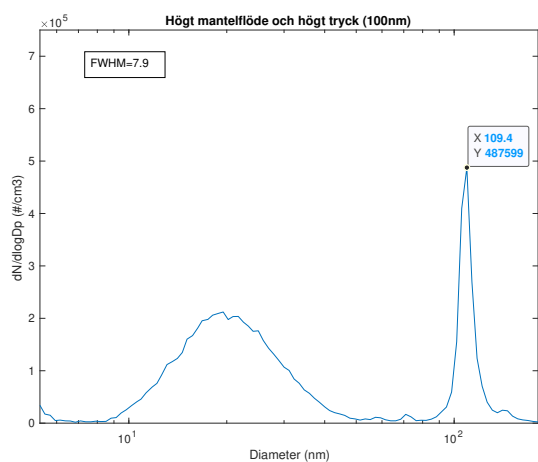
Figur 6. Partikelkoncentration för lågt mantelflöde och lågt tryck för 100 nm partiklar



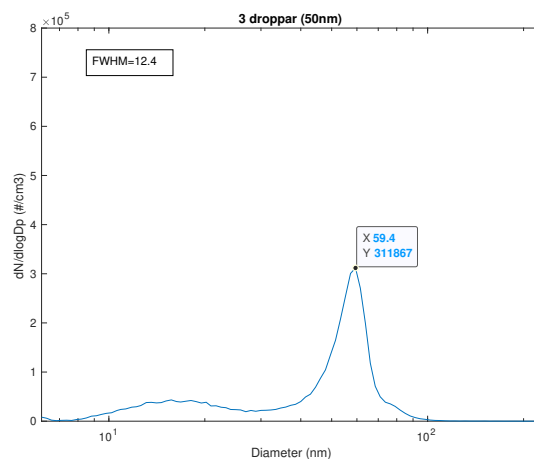
Figur 7. Partikelkoncentration för lågt mantelflöde och högt tryck för 100 nm partiklar



Figur 10. Partikellösning med koncentrationen 5 droppar/100 ml

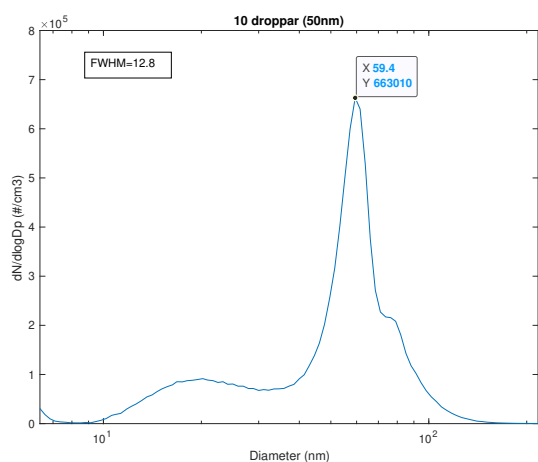


Figur 8. Partikelkoncentration för högt mantelflöde och högt tryck för 100 nm partiklar

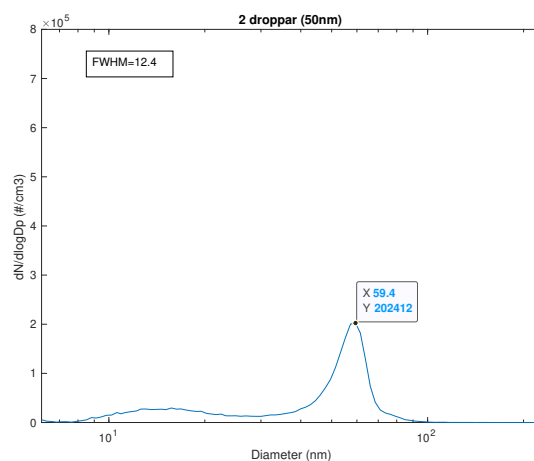


Figur 11. Partikellösning med koncentrationen 3 droppar/100 ml

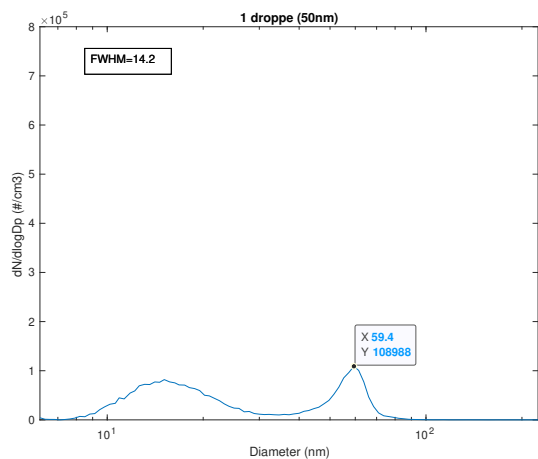
Figur 9, 10, 11, 12 och 13 visar hur partikelkoncentrationen för 50 nm förändras beroende på lösningens koncentration.



Figur 9. Partikellösning med koncentrationen 10 droppar/100 ml

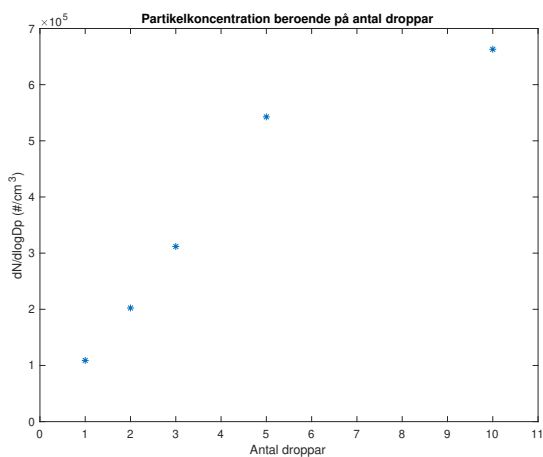


Figur 12. Partikellösning med koncentrationen 2 droppar/100 ml



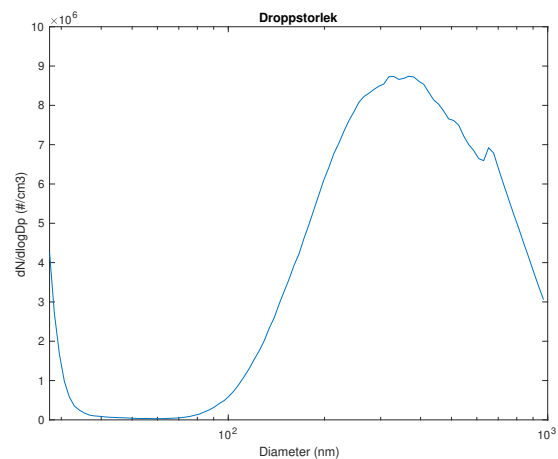
Figur 13. Partikellösning med koncentrationen 1 droppe/100 ml

En översikt av figurer 9- 13 visas i figur 14 där varje maxvärde är plottat över antal droppar koncentrerade partiklar i lösningen.



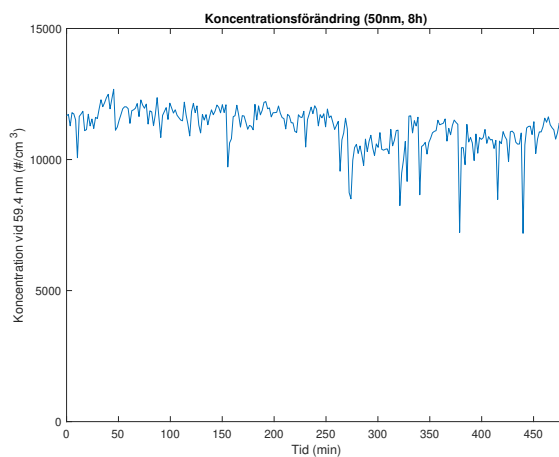
Figur 14. Hur partikelkoncentrationen förändrades beroende på antal droppar koncentrerade partiklar i lösningen

Figur 15 visar fördelningen av dropparnas storlek vid output från generatoren.



Figur 15. Aerosolens droppstorlek vid generatörens output

Figur 16 visar hur partikelkoncentrationen för 50 nm förändras över 480 minuter (8 timmar). Samtliga koncentrationer är tagna vid diametern 59.4 nm.



Figur 16. Partikelns koncentrationsförändring under 8 timmar

Tabell I visar en översikt av hur förändringen av olika parametrar påverkar partikelkoncentrationen. Koncentrationen presenteras här som vanlig koncentration istället för en normaliserad koncentration. Detta möjliggör jämförelser med de krav som finns för klinisk användning samt de krav som presenteras i tidigare arbeten.

Tabell I
TABELL ÖVER HUR OLIKA PARAMETRAR PÅVERKAR
PARTIKELKONCENTRATIONEN

Partikelstorlek (nm)	Mantelflöde (L/min)	Tryck (psi)	Droppar (#/100 ml)	Koncentration (#/cm ³)
50 nm	10	10.3	10	9872
50 nm	10	14.2	10	10023
50 nm	20	14.2	10	9394
100 nm	10	10.3	10	4550
100 nm	10	14.2	10	6777
100 nm	20	14.2	10	7687
50 nm	15	14.2	10	10364
50 nm	15	14.2	5	8482
50 nm	15	14.2	3	4875
50 nm	15	14.2	2	3164
50 nm	15	14.2	1	1704

IV. DISKUSSION

NAG generatoren utvärderades i syfte att optimera dess inställningar för att kunna användas tillsammans med AiDA-metoden i klinisk miljö. Tidigt i arbetet valdes *Active gas mode* framför *passive gas mode* eftersom storleksklassificeringen för partiklarna blir mer exakt. Flödet genom CPC är 0.3 L/min vid aktivt läge, jämfört med 1.5 L/min för passivt läge. Det som ändras är förhållandet till mantelflödet vilket bestämmer överföringsfunktionen och därmed upplösningen på mätdata. Efter diskussion med handledare valdes *Active gas mode* till alla resterande mätningar.

Vidare konstaterades att tryck inte har en direkt påverkan på partikelkoncentrationen. Ändring i mantelflöde påverkar inte mätningarna då det endast är en mätteknisk detalj. Figurerna 3, 4 och 5 visar hur förändring av tryck influerar partikelkoncentrationen för 50 nm partiklar. Från figurerna kan ingen signifikant skillnad på partikelkoncentrationen upptäckas. För 100 nm partiklar förekommer en tendens att det finns en skillnad i partikelkoncentration skapad av ändring i tryck enligt figur 6, 7 och 8. Dock syns inte heller här någon signifikans som tyder på att förändring har en direkt betydelse för partikelkoncentrationen.

Från figurerna 9 till 13 är det tydligt att partikelkoncentrationen ökar ju fler droppar koncentrerade partiklar som finns i lösningen. Koncentrationsökningen är till synes linjär för ökningen 1 till 5 droppar men planar ut för 10 eller fler droppar, se figur 14. Därmed finns en grund för att använda färre droppar, även om det ger en lägre partikelkoncentration. Så länge partikelkoncentrationen är tillräckligt hög för den aktuella frågeställningen är det fördelaktigt ur ett långsiktigt perspektiv att använda till exempel 5 droppar istället för 10. Vetskapen om att påverkan av lösningens koncentration avtar ungefär logaritmiskt ger möjligheten att spara stora mängder partiklar under längre klinisk användning.

Det framgår från den långa undersökningen på 8 timmar att ingen större förändring på partikelkoncentration sker över tid, se figur 16. Varför grafen kraftigt sjunker under korta perioder är oklart. Generatoren övervakades under stora delar av mätningen utan att markanta skillnader på parametervärden

och generatorns display uppmärksammades. En möjlig anledning till de plötsliga svackorna är att vi endast tittade på koncentrationsförändringen för en specifik storlek (59.4 nm) och att det kan fluktuera något mellan vilka storlekar som max-värdet inträffar på. En möjlig förbättring hade varit att ta medelvärde över 3-5 storlekskanaler omkring max-värdet. En annan förklaring kan vara att generatoren helt enkelt inte är lämpad för längre mätningar, 4 timmar eller mer. Att partikelkoncentrationen ändå förblir på en relativt stabil nivå under en längre tid är oerhört fördelaktigt ur ett klinisk perspektiv då generatoren kan vara aktiv och välfungerande i en stor utsträckning.

Koncentrationen som uppmättes vid mätningen på sjukhuset var runt 600 *partiklar/cm³*, vilket var betydligt lägre än de koncentrationer som mättes i labbet, se tabell I. Den misstänkta anledningen är att DMA:n i AiDA-uppställningen är optimerad för att välja en specifik partikelstorlek. Det elektriska fältet är fixerat och mantelflödet högt. Detta gör att färre, men mer likartade, partiklar selekteras. I labbets uppställning mättes istället koncentrationen för hela outputen vilket resulterar i en komplett storleksfördelning och en högre koncentration. Generatoren och AiDA-instrumentet är tänkt att brukas i sjukhusmiljö och det är därav essentiellt att koncentrationen uppnår tillräckligt höga nivåer. Mätningarna från labbet indikerar dock att partikelkoncentrationen är tillräckligt hög. Tyvärr fanns ej möjligheten att utforska detta vidare då endast ett besök kunde göras på sjukhuset.

Det förekommer tydligt i figurerna att partikelstorleken (X) för den högsta koncentrationen (Y) är förskjutet ett antal nanometer från sin ursprungsstorlek. Exempelvis är toppen i figur 9 till 13 vid diametern 59.4 nm även om det är 50 nm partiklar som använts i mätningen. 100 nm partiklar visar samma tendens. Denna storleksökning misstänks vara en följd av orenheter i vattnet som använts till lösningen. Trots att rent vatten använts förekommer en viss grad förorening. Orenheterna finns kvar i droppen efter evaporeringen och bildar ett hölje runt torrpartikeln. Ju större droppe desto mer sannolikt är det att den torra partikeln har ett större hölje runt om sig som innehåller mer orenheter som kan förändra partikelstorleken. Figur 15 visar dropparnas storleksfördelning innan evaporering i generatoren.

Vid mätningarna av partikelkoncentrationen tillkommer, förutom toppvärdet, en extra topp i grafen runt 15-20 nm. Detta är en bakgrund som återigen uppstår från orenheter i det rena vattnet. Bakgrunden utgörs av droppar som inte innehåller någon partikel, utan istället endast innehåller övriga molekyler från vattnet. Detta är förklaringen till varför FWHM är större för 50 nm partiklar än 100 nm partiklar. Svansen för bakgrunden går in i mätområdet för 50 nm vilket bidrar till en bredare fördelning. Mätområdet för 100 nm partiklar är tillräckligt långt ifrån bakgrundens storleksordning och påverkas därför inte av bakgrunden. Detta är en av förklaringarna till varför max-värdet för 50 nm partiklarna är högre än 100 nm, eftersom en del av bakgrunden går in i 50 nm -området och bidrar till ett felaktigt max-värde. Därför är generering av 100 nm partiklar med NAG-generatoren mer fördelaktigt då den undviker bakgrunden helt, vilket i sin tur bidrar till en lägre risk för felklassificering samt en smalare fördelning av

partikelstorleken (FWHM) vilket är oerhört eftertraktat inom lungdiagnostik.

Den extra toppen vid nedgång runt 80 nm, se exempelvis figur 4, kan förklaras genom att 2 partiklar hamnat i samma droppe. Detta är något som bör undvikas men är svårt att kringgå. Dock förekommer det inte alls för 100 nm eftersom en droppe med två 100 nm partiklar skulle vara tillräckligt stor för att sorteras bort i aerosolgeneratoren, vilket är ännu ett skäl till att partiklar med storleken 100 nm är bättre lämpade.

A. Hållbar utveckling

Om NAG generatoren kan användas i kombination med AiDA-metoden finns förutsättningen att diagnostisera patienter med lungsjukdom i ett tidigt stadie. Detta innebär färre sjuka patienter, mindre belastning för sjukvården, samt minskad kostnad för samhället.

Uppställningen för AiDA-instrumentet är enkel att implementera och använda vilket gör det möjligt att använda metoden på väldigt många ställen. Till exempel finns en möjlighet att implementera metoden i utvecklingsländer där många mer komplicerade verktyg för att upptäcka lungsjukdom saknas eller är för dyra, exempelvis röntgen.

B. Etik

Etiska överväganden måste tas i hänsyn vid användning av NAG generatoren i kliniska undersökningar. Analys av mätdata måste valideras och tolkas på ett säkert och korrekt sätt. Mätdata och personlig information måste också lagras på ett tryggt vis. Förutom etiska överväganden gällande hantering och utvärdering av mätdata så måste även patientens säkerhet och rättigheter övervägas mot de potentiella fördelar en klinisk undersökning med NAG kan medföra (AiDA). Patienten andas partikelfri luft under större delen av undersökningen. Den partikelmängd som patienten utsätts för vid inandning är i samma nivå, eller lägre, än vanlig stadsluft. De partiklar som används är också valda utifrån säkerhet och har inte någon känd hälsopåverkan.

Den övervägande fördelen med undersökningen är att upptäcka lungsjukdomar som KOL. Idag finns det begränsad möjlighet för diagnostik av KOL. Genom att i ett tidigt skede upptäcka sjukdomen kan man drastiskt förbättra möjligheten att lindra förvärrande av sjukdomsförloppet. Därmed kan en effektiv metod för diagnostik för lungsjukdomar vara en fördel för både patienten men också ur en ekonomisk synvinkel för samhället.

V. SLUTSATSER

NanoAerosol Generator av Kanomax visar goda tecken som tyder på att den kan producera monodispersa aerosoler med hög partikelkoncentration. Dock krävs vidare studier på generatoren som garanterar tillräckligt hög partikelkoncentration även i klinisk miljö för att den ska kunna användas i sjukvården tillsammans med AiDA.

Generatoren kan köras under lång tid utan markant koncentrationsförändring. Generering av partikelstorleken 100 nm lämpar sig bäst för syftet lungdeponering då aerosolen är mer monodispers och det finns lägre risk för felklassificering.

VI. EFTERORD

Detta kandidatarbete har pågått under en längre period. Precis som i alla arbeten stöter man på framgångar och motgångar på vägen men som tur är så har vi båda träffat fantastiska människor som har hjälpt oss oerhört mycket. Först och främst vill vi uttrycka tacksamhet till vår handledare Madeleine Petersson Sjögren. Tack för din vägledning och stöd under arbetets gång så att vi har kunnat skriva och utföra vårt kandidatarbete. Vi vill också tacka vår biträdande handledare Jakob Löndahl som gett oss råd under arbetets gång.

Båda författarnas arbetsinsats har varit likvärdig då allt arbete har gjorts gemensamt. Enda uppdelningen var att Erik närvarade vid sjukhusundersökningen på Malmö sjukhus medans Adam har tagit större ansvar över programmering i Matlab.

REFERENSER

- [1] Hjärt-Lungfonden. Lungrapporten 2017. <https://assets.ctfassets.net/e8gvzq1fwq00/5TA5GMNzKo1mj7U2Vu5hNI/167ef07c4812017>. [Online; hämtad 23-05-2022].
- [2] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention chronic obstructive pulmonary disease. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WM_2020. [Online; hämtad 19-05-2022].
- [3] Jonas Jakobsson, Lund University, Faculty of Engineering, Department of Design Sciences. Charting the human lung with inhaled nanoparticles. https://lucris.lub.lu.se/ws/portalfiles/portal/51069276/Kappa_NOPapers.pdf, 2018. [Online; hämtad 16-05-2022].
- [4] Hiromu Sakurai and Yoshiko Murashima. Evaluation of the nanoaerosol generator by kanomax fmt inc. in aerosolization of size standard nanoparticle and protein. Technical report, Taiwan Association for Aerosol Research, 2018.
- [5] Kanomax FMT, Inc. Nanoaerosol generator model 3250: User manual. <https://www.kanomaxfmt.com/wp-content/uploads/2018/04/NanoAerosolUserGuideV1.3Final.pdf>, 2017. [Online; hämtad 17-05-2022].
- [6] Marie Ström, Läkartidningen. Så blev satsningen på personer med kroniska sjukdomar. <https://lakartidningen.se/aktuellt/nyheter/2018/06/sa-blev-satsningen-pa-personer-med-kroniska-sjukdomar/>, 2017. [Online; hämtad 16-05-2022].
- [7] TSI Incorporated. Measuring nanoparticle size distributions in real-time: key factors for accuracy. Technical report, 2012.

BILAGA

Programkod för bildhanteringen i Matlab.

```

fid = fopen('FILE_NAME.txt', 'r');
C = [];
measurements = 25; %Number of samples
formatSpec = repmat('%f',1,measurements+1);
for k = 35:139
    A = textscan(fid, formatSpec, 1, 'delimiter', '\n', 'headerlines', k);
    frewind(fid);
    B = cell2mat(A);
    C = [C;B];
end
fclose(fid);
[m,n] = size(C);

%% Average plot
D = [];
for i = 1:m
    sum = 0;
    %For drop size, use stated below:
    %C(i,1) = nthroot(100,3)*C(i,1);
    for j = 2:n
        sum = sum + C(i,j);
    end
    value = sum/measurements;
    D(end+1) = value;
end

figure(1)
semilogx(C(:,1), D)
xlabel('XLABEL')
ylabel('YLABEL')
title('TITLE')
ylim([0 10*10^6])

%FWHM
mitty = (max(D)-min(D))/2;
x1 = find(D >= mitty, 1, 'first');
x2 = find(D >= mitty, 1, 'last');
fwhm = C(x2)-C(x1);

annotation('textbox', [0.2, 0.78, 0.1, 0.1], 'string', "FWHM="+fwhm)

%% plot over time
D = [];
for i = 2:n
    D(end+1) = C(65,i)*(log10(C(64,1))-log10(C(63,1)));
end
t = linspace(0, 480, length(D));
figure(2)
plot(t, D)
xlabel('XLABEL')
ylabel('YLABEL')
title('TITLE')
xlim([0 480])
ylim([0 1.5*10^4])

```

```
hold on

%% All samples plotted together
figure(3)
for i = 2:n
    semilogx(C(:,1),C(:,i))
    xlim([10 400])
    hold on
end
xlabel('XLABEL')
ylabel('YLABEL')
title('TITLE')
```