

Populärvetenskaplig sammanfattning

Uppskattningsvis var fjortonde svensk kan vara drabbad av en av världens dödligaste sjukdomar, utan att ens veta om det. Syftet med denna avhandling är att utforska en ny diagnosmetod som skulle kunna upptäcka denna sjukdom på ett tidigt stadium. Detta är viktigt eftersom det gör att behandling kan sättas in som begränsar de skador som sjukdomen orsakar. Sjukdomen i fråga är kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och metoden kallas Airspace Dimension Assessment (AiDA), och bygger på att mäta andelen nanopartiklar som deponeras i lungan under kontrollerade andningsmönster.

Vid denna avhandlings produktion bedöms KOL vara världens tredje vanligaste dödsorsak, men bara en liten del av dem som drabbats är idag korrekt diagnostiserade. Detta beror på att dagens diagnosmetoder för tidig KOL är begränsade, vilket är ett allvarligt problem. Sjukdomen är nämligen obotlig och en tidig diagnos är kritisk för att sätta in behandling som bromsar sjukdomsförloppet och ger bibehållen livskvalitet.

KOL kan förenklat sägas bestå av två huvudkomponenter: Bronkiolit och emfysem. Bronkiolit är en kronisk inflammation som huvudsakligen drabbar de små ledande luftvägarna. Emfysem drabbar vävnaden längre ut i lungan som huvudsakligen består av alveoler (lungblåsor). Emfysem innebär att alveolernas väggar brister och att de gradvis smälter ihop och bildar större hålrum. Proportionerna mellan bronkiolit och emfysem varierar mellan olika patienter vilket gör att KOL kan vara svårt att diagnostisera. Särskilt emfysem, som är ett mycket allvarligt tillstånd, är svårt att upptäcka tidigt.

Diagnos av KOL är idag oftast baserad på spirometri, som innebär att man mäter lungvolymen och flöden vid andning. Detta kan kompletteras med mätning av lungans diffusionsegenskaper för kolmonoxid ($D_{L,CO}$) samt i vissa fall även med datortomografi av lungorna. Spirometri är ganska enkelt att utföra och kan visa att någonting inte står rätt till med lungorna, men kan inte riktigt visa orsaken till besvären. Datortomografi är dyrt, kräver avancerad utrustning och tolkning av en specialist, och innebär dessutom att patienten utsätts för strålning. $D_{L,CO}$ påverkas av många olika faktorer utöver de förändringarna som förekommer vid KOL. Sammanfattningsvis finns det ett stort behov av nya, enkla och effektiva diagnosmetoder.

Den grundläggande tanken bakom AiDA är till synes enkel. Vid varje andetag vi tar andas vi in partiklar som genom olika mekanismer deponeras i våra lungor. De allra minsta partiklarna (<100 nm) deponeras i lungorna nästan uteslutande genom diffusion, en process som är beroende av partiklarnas diffusionshastighet, deras uppehållstid i lungan och deras avstånd till tillgängliga ytor. Om man väljer ut partiklar med väldefinierad storlek kommer deras diffusionshastighet också att vara väldefinierad och känd. Om man mäter hur stor del av dessa partiklar som deponeras i lungan under en bestämd tid så borde man kunna dra slutsatser om de genomsnittliga avstånden i luftrummen. Att göra denna typ av mätning

skulle kunna ge information om förekomsten och graden av emfysem. Emfysem innebär ju att avstånden mellan ytor i lungvävnaden ökar. Om man dessutom undersöker hur stor andel av partiklarna som deponeras då partiklarna rör sig genom de ledande luftvägarna är det inte långsökt att man kan få information om denna del av lungan också. Förträngda luftvägar och andra förändringar som uppkommer vid bronkiolit kan antas öka deponeringen av partiklar. Denna effekt är dock något mer komplicerad.

Denna avhandling inkluderar fyra arbeten som tillsammans utgör en bas för utvecklingen av AiDA. Artikel I behandlar den teoretiska bakgrunden för AiDA och dess förväntade fördelar och begränsningar. Bland annat visas att det mått man får på lungans dimensioner är ett kvadratisk medelvärde på effektiva diffusionsavstånd i lungan. Ett sådant medelvärde påverkas starkare av större avstånd än av små, vilket är en fördel om man letar just efter förstorade dimensioner, som vid emfysem. Artiklarna II-IV beskriver olika kliniska studier, som bekräftar den teori som presenteras i artikel I.

I artikel II beskrivs hur ett instrument kan konstrueras som kan mäta lungdeponering av nanopartiklar med mycket hög precision i ett andetag. Det konstruerade instrumentet är i dagsläget det enda instrument som kan göra detta. Precisionen på mätningarna i instrumentet visade sig vara 26-50 gånger större än individvariationen för en liten grupp friska individer. Detta visar att mätningarna ger information på individnivå. Artikeln visar också att partikeldeponeringen varierar med uppehållstiden i lungan och partikelstorleken på ett sätt som stämmer med partikeldeponering genom diffusion, och att flödes hastigheten vid in- och utandningen har liten betydelse. Detta innebär att man kan genomföra mätningar med ett ganska fritt andningsmönster jämfört med tidigare tekniker. Mängden nanopartiklar som behöver användas för en mätning är mycket liten och motsvarar ungefär den mängd vi får i oss när vi drar ett andetag luft i en svensk småstad, eller en miljondel av att röka en cigarett.

I artikel III jämförs friska individer med individer diagnosticerade med KOL. Studien visar att AiDA-mätningar även går att genomföra på individer med svår lungsjukdom, och att partikeldeponeringen skiljer sig mellan individer med KOL och friska individer. Detta stämmer överens med teorin som presenteras i artikel I. Det visas också att partikeldeponeringen korrelerar med lungfunktionstester, speciellt för den sjuka gruppen. Detta är viktigt eftersom det visar att det kan finnas en klinisk tillämpning för AiDA. I artikel III visas också, inte helt oväntat, att partikeldeponeringen påverkas av hur djupt ner i lungan man mäter. Detta innebär att tekniken kan ha viss volymupplösning, och att man kanske kan få information om olika delar av lungan. Detta undersöks vidare i artikel IV där AiDA används för att undersöka inverkan av lungdjup, samt om man kan få information både genom att mäta vad som händer med partiklarna under andhållning och då de rör sig genom lungan vid in- och utandning.

Det visas i artikel IV att man genom teorin i artikel I och mätningar med instrumentet kan beräkna luftrummens dimensioner i olika delar av lungan och att resultaten stämmer ganska

väl överens med lungmodeller som baserats på analys av verkliga undersökta lungor. Upprepade mätningar på tre individer med upp till ett och ett halvt års mellanrum visade att dimensioner på luftvägarna kunde mätas med en precision på omkring 7 μm , vilket är tillräckligt för att också kunna identifiera mycket små avvikelser från det normala. Det visades också att det finns samband mellan mätningarna och forskningspersonernas ålder, längd, vikt och olika lungfunktionstester, även om det rörde sig om en ganska liten grupp av friska individer. Särskilt är sambandet med ålder intressant, då ålder har visats påverka lungans struktur. Ett särskilt viktigt och intressant resultat i artikel IV är att man genom att separera partikeldeponeringen som uppkommer då aerosolen passerar genom de ledande luftvägarna från den som uppkommer under andhållningen i den djupare lungan sannolikt kan få oberoende information om olika delar av lungan. Detta är helt i linje med teorin i artikel I.

Resultaten i de inkluderade artiklarna har lett till utvecklingen av ett kort och effektivt mätprotokoll för tekniken som kan genomföras på ungefär 15 minuter och ger en uppskattning både av storleken på luftrummen i den djupa lungan och på partikeldeponeringen då luften strömmar genom de ledande luftvägarna. Detta mätprotokoll har genomförts på ett stort antal forskningspersoner, och de preliminära resultaten är mycket intressanta.

Bland annat har det visat sig att mätningarna korrelerar med egenskaper som ålder, längd och vikt för forskningspersonerna och även med deras resultat på olika lungfunktionstester. De statistiska sambanden är förhållandevis säkra, men inte starka. Detta är vad man kan förvänta sig för en huvudsakligen frisk grupp.

Det har även visat sig att mätningarna med AiDA korrelerar med forcerad oscillationsteknik (FOT). FOT är en teknik som är baserad på mätning av hur ljudvågor interagerar med lungan och har på senare tid vunnit ökande intresse främst på grund av sitt enkla utförande och lovande resultat. Det finns dock aspekter av FOT som inte kan betraktas som fullständigt utredda och vissa av dessa skulle man kunna öka förståelsen av genom att jämföra med AiDA. Den preliminära analysen visar att partikeldeponeringen som mäts i de ledande luftvägarna, men inte i de djupare delarna av lungan med AiDA korrelerar tydligt med FOT. Resultaten antyder att FOT huvudsakligen ger signal från de ledande luftvägarna och inte från hela lungan, som man tidigare antagit.

Sammanfattningsvis visar de redovisade resultaten att AiDA har potential att utvecklas till en användbar teknik för att mäta olika lungeegenskaper. Studierna bidrar även till en ökad förståelse av deponering av nanopartiklar i luftvägarna, inklusive data för lungdeponering av nanopartiklar på ett stort antal individer - fler än det totala antalet deltagare i alla liknande studier sammanlagt. Detta är ett område där tidigare experimentell data varit begränsad.

Avhandlingen presenterar grunden för en framtida utveckling av AiDA, men resultaten väcker även nya frågeställningar. Det återstår till exempel att mer ingående undersöka metodens känslighet och specificitet för olika lungsjukdomar, att göra tekniken mer lättanvänd och att utforska tillämpningsområden inom primär- och företagshälsovård. Teoretiska modeller för att analysera och tolka partikeldeponering i de ledande luftvägarna återstår också att utveckla. Det finns även utrymme för att förenkla och effektivisera teknologin som används för att genomföra mätningar med AiDA metoden.