

**OPTIKAI MÓDSZEREK ALKALMAZÁSA DISZPERZ
RENDSZEREK VIZSGÁLATÁRA**

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

NAGY ATTILA TIBOR

WIGNER FIZIKAI KUTATÓKÖZPONT

BUDAPEST

2023

A KUTATÁSOK ELŐZMÉNYEI

Diszperz rendszerek életünk számos területén jelen vannak, tulajdonságaik meghatározzák mindennapjainkat és életminőségünket. Definíció szerint a diszperz rendszerek többkomponensű anyagi rendszerek, a diszperziós közeg és a benne finoman eloszlott folyékony vagy szilárd részecskék rendszerét értjük alatta. Diszperz rendszert alkot például a levegő és a levegőben eloszlott kis részecskék (aeroszok), melyek optikai tulajdonságaiknak megfelelően jelentős hatással vannak a Föld energiaháztartására, valamint fizikai és kémiai tulajdonságaik szerint befolyásolják életminőségünket és egészségi állapotunkat. Az élőlényekben is számos helyen találkozhatunk diszperz rendszerrel, pl. a különböző sejtnedvek és a vér is ide sorolhatók.

A fény-anyag kölcsönhatások során fellépő jelenségek számos lehetőséget kínálnak az optikai mérés technika számára a különféle anyagok, köztük a diszperz rendszerek kémiai, biológiai és fizikai tulajdonságainak, és ezek változásainak vizsgálatára. Például, a fényszórást felhasználva meghatározható az aeroszol részecskék mérete, méreteloszlása, koncentrációja, alakja, sűrűsége, sebessége, vagy akár az optikai tulajdonságai is. A lehetőségeket árnyalja, hogy a szórt fény intenzitása még homogén, gömb alakú részecskék esetében sem monoton függvénye a részecskeméretnek, ráadásul erősen függ a detektálási geometriától és a komplex törésmutatótól is. Bár számos kereskedelmi forgalomban kapható optikai részecskeszámláló és méreteloszlásmérő berendezés létezik, azonban egyik sem mentes a fenti problémától, többségük a detektálási geometria optimalizálásával igyekszik minél szélesebb törésmutató-tartományban használható mérést kínálni.

Az aeroszol részecskék abszorpciós tulajdonságának mérésére többféle módszer létezik. Ezek közül az egyik legegyszerűbb a különbségi módszer, ahol az extinkció és a szórás különbsége adja meg az abszorpciót, azonban magas extinkciós és szórási koefficiens értékek mellett jelentős lehet a mérés hibája. A megvilágító intenzitás csillapításának mérésén alapuló műszer az aethalóméter, mely a nyaláb intenzitásának változását méri, miután az áthalad egy szűrőpapíron és a rajta kiülepedő aeroszolmintán. A modern műszerek több hullámhosszon mérik a fényelnyelést, az ultraibolyától a közeli infravörösig. Az optikai jel változását egy algoritmus alakítja tömegkoncentrációvá. Amennyiben az aeroszol csak nagyon kisméretű, tisztán fekete részecskéket tartalmazna, akkor minden csatorna ugyanazt az eredményt adná a tömegre. Az ettől eltérő esetekben az

intenzitáscsökkenés hullámhosszfüggő lesz. Az aeroszokok abszorpciójának vizsgálatára alkalmazott fotoakusztikus módszer azon az elgondoláson alapul, hogy a modulált fény elnyelésével létrehozott akusztikus hanghullám amplitúdójából meghatározható a fényelnyelés. Ennek a technikának az az előnye, hogy nem érzékeny a fényszórásra, és az aeroszokok abszorpcióképességének függvényében lineáris választ ad. Korlátozott érzékenysége miatt azonban ez a technika csak meglehetősen szennyezett levegőre alkalmazható. Az abszorpciós képesség meghatározásakor az alkalmazott módszertől és a korrekciós eljárásoktól függően akár kétszeres hibafaktorral is számolhatunk a fenti eljárások során.

A légzőrendszerből származó részecskék potenciális kórokozóhordozók, így jelentős szerepük van a különböző légúti fertőzések átadásában. Egy kórokozóval, vírussal történő megfertőződés számtalan tényezőtől függ. Általános és aktuális egészségi állapotunk, immunrendszerünk hatékonysága és az esetleges meglévő fertőzések is befolyásolják, hogy megbetegszünk-e – és ha igen milyen súlyosan – egy adott kórokozótól. Ezek mellett azonban meghatározhatók objektív mutatók is, melyek leírják a megfertőződés valószínűségét. Számos tanulmányban kimutatták, hogy ennek valószínűsége – a kórokozó típusa mellett – a kitettség mértékétől és idejétől is függ, melyeket a részecskék koncentrációja és méreteloszlása is befolyásol.

A szintén diszperz rendszernek tekinthető aeroszolgyógyszereket széleskörűen alkalmazzák légúti és más betegségek kezelésére, ahol kiemelkedően fontos, hogy a gyógyszerészecskék elérjék a célterületet, de azon kívül minél kevesebb ülepedjen ki, mert azok nemkívánt mellékhatásokat okozhatnak. Az aeroszolgyógyszerek légúti kiülepedési tulajdonságainak elfogadott *in vitro* vizsgálati módja az impaktoros mérés, melynél impaktortálcákra gyűjtik a méretfracionált mintát, majd nagyteljesítményű folyadékkromatográfia, vagy UV-látható spektroszkópia segítségével határozzák meg a kiülepedett dózist. A módszer hátrányát az ehhez szükséges költséges laborvizsgálatok jelentik.

Számos ipari technológia nyilvánvaló munkaegészségügyi vonzata a keletkező gázok és füstök elvezetése, szűrése. Míg azonban sok esetben a füst keletkezése egyértelmű, hiszen látható (pl. hegesztés, kohászat, öntöde stb.) addig például az irányított energiadepozíciós additív technológia esetében többnyire nem jön létre látható füst, viszont annál több, az emberi szem számára láthatatlan, nanoméretű fémrészecske keletkezik az alkatrészek gyártása során. Fém nanorészecskék legtöbbször ott jelennek meg, ahol a fémet olvadt állapotban találjuk. Az ipari

folyamatok közben keletkező fém vagy fémtartalmú részecskék munkaegészségügyi vonzata sok esetben ismert már, éppen ezért szükséges az új eljárások során keletkező részecskék vizsgálata is.

A fluoreszcencián alapuló korrelációs spektroszkópia napjainkban széleskörűen elterjedt, igen érzékeny eszköz biológiai molekulák (molekuláris diszperz rendszerek) dinamikájának, a köztük végbemenő kölcsönhatások és kémiai átalakulásuk vizsgálatára. Hatékonyan alkalmazták például gyógyszer-molekulák nyomon követésére a vérben, vagy a SARS-COV-2 vírus tüskefehérjéjének és a tüdőben lévő ACE2 receptorok kölcsönhatásának vizsgálatára is. A mérések kiértékelésénél kiemelkedő fontosságú az azok alapjául szolgáló fotofizikai folyamatok pontos leírása, különben nem a valóságot tükröző eredményeket kapunk. Bár a módszert a mérés-technikában rutinszerűen használják, azonban az alkalmazott modellek jelentős egyszerűsítéseket tartalmaznak. Sokan például nem veszik figyelembe a fotofizikai folyamatok, elsősorban a szaturáció által indukált mérési térfogat változást, mely jelentősen befolyásolhatja a mért eredményeket. Kutatásaimban ezeket a hibákat igyekeztem kiküszöbölni egy új módszer és modell kidolgozásával, amely sokkal pontosabb eredményeket ad.

CÉLKITŰZÉSEK

Munkám célja a diszperz rendszerek életminőségünkre, egészségi állapotunkra gyakorolt hatásainak vizsgálata volt, melyhez szervesen kapcsolódik az optikai mérés-technika új típusú alkalmazásainak kutatása, valamint olyan irányú fejlesztése, mellyel új paramétereket határozhatunk meg, és sokkal pontosabbá, gyorsabbá tehetők a mérések. Ezekhez kapcsolódóan a konkrét célkitűzéseimet az alábbi pontokban határoztam meg.

- Aeroszol részecskék optikai tulajdonságainak vizsgálata: céлом a levegőben lebegő aeroszol részecskék abszorpciós tulajdonságainak meghatározása belvárosi és kertvárosi környezetben az általam fejlesztett újfajta részecskeszámláló berendezéssel, valamint az abszorpciós tulajdonságok változásainak vizsgálata a környezet és a meteorológiai paraméterek függvényében.
- Aeroszol részecskék keletkezésének és terjedésének vizsgálata és elemzése kórházi környezetben: céлом az orvosi és ápolói tevékenység során keletkező, potenciálisan kórokozót hordozó részecskék jellemzése és

terjedésének vizsgálata optikai részecskeszámlálókkal, majd ezek alapján az egyes tevékenységekhez köthető kockázatok meghatározása.

- Aeroszolgyógyszerek vizsgálata: kutatásaim során célul tűztem ki újonnan fejlesztett és a tüdőt érintő betegségek terápiás kezelésében már elterjedten használt aeroszolgyógyszerek légúti kiülepedését meghatározó tulajdonságainak kísérleti vizsgálatát optikai módszerekkel.
- Ipari folyamatok során keletkező, potenciálisan egészségkárosító hatású nanorészecskék vizsgálata: céloom egy additív gyártáshoz használt 3D fémnyomtató működése közben keletkező ultrafinom nanorészecskék jellemzése, keletkezési mechanizmusuk elemzése, és egészségkárosító hatásuk felderítése.
- Gerjesztési szaturáció hatásának vizsgálata a fluoreszcenciakorrelációs spektroszkópiával mérhető adatok pontosságára: munkám célja a biológiai minták vizsgálatára is használt egy- és kétfotonmikroszkópokban a mérési térfogat gerjesztési szaturáció által indukált változásának leírása magasabb megvilágító intenzitásoknál, és ez alapján a korrelációs görbék skálázási paramétereinek meghatározása, valamint arra alapozva egy új mérési, adatkiértékelési és kalibrálási eljárás kidolgozása.

VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A dolgozatomban leírt kutatásaim során fényszóráson és fluoreszcencián alapuló módszereket alkalmaztam diszperz rendszerek vizsgálatára. A fényszórást használják fel például az optikai részecskeszámlálóknál, ahol az egyedi részecskéket megvilágítva detektálják a róluk szórt fény intenzitását, amiből meghatározható azok mérete a néhány tized és néhányszor tíz mikrométer közötti mérettartományban. Ennél kisebb, nanoméretű részecskék is vizsgálhatók a fényszórás segítségével, amikor azokat először elektromobilitásuk szerint osztályozzák, majd kondenzáció útján felnövelik abba a mérettartományba, ahol már detektálni lehet a róluk szóródó fényt. Térben periodikus megvilágítást alkalmazva az áthaladó részecskékről szórt fény időben periodikus lesz, melyből meghatározható azok sebessége, és bizonyos esetben aerodinamikai méretük is.

Régóta ismert, hogy az optikai részecskeszámláló használatakor az alkalmazási területtől függően kisebb-nagyobb méretmeghatározási hibával kell számolni. Erre válaszul a PhD doktori munkám keretében javasoltam egy kéthullámhosszú megvilágítást alkalmazó négydetektoros mérési elrendezést, mellyel az optikai

tulajdonságuktól függetlenül határozható meg a részecskék mérete, és emellett a módszer megadja a komplex törésmutatójukat is. Később, a dolgozatomban bemutatott munkám során, a módszert laboratóriumi körülmények között teszteltem és alkalmaztam mérésekre. A mérési elv alapján kifejlesztettem egy hordozható részecskeszámláló berendezést, melyet a mérési kampányok során összehasonlítottam különböző, a szakterületen elfogadottnak tekintett és széles körben használt berendezésekkel. A mért adatok elemzését és az összehasonlító vizsgálatokat matematikai statisztikai módszerekkel végeztem, például a Pearson korrelációs együtthatóval vizsgáltam két adatsor közötti lineáris kapcsolat erősségét, és kétmintás t-próbával néztem meg, hogy két adatsor ugyanabból a folyamatból származik-e.

Optikai részecskeszámlálókkal vizsgáltam az aeroszol részecskék keletkezésének dinamikáját kórházi környezetben. Az alkalmazott műszer kisméretű, kompakt, és autonóm működésre képes, ezáltal nem zavarta sem a kórházi személyzetet, sem pedig a betegeket. A mérések során különösen fontos volt az alapkonzentráció korrekt meghatározása, mert például a légzőrendszerből származó részecskék vizsgálatokor ehhez képest nagyságrendekkel kisebb koncentrációnövekményt kellett kimutatnom, melyhez statisztikai módszereket használtam. A megfertőződési kockázatok becsléséhez a „közel mező–távol mező” részecsketranszport modellt, és a párolgást leíró analitikus modellt alkalmaztam a légzőrendszerből kilépő részecskék koncentrációjának és méreteloszlásának meghatározására, amikor a mérést a forrástól egy bizonyos távolságban tudtam csak elvégezni. Ezeket az adatokat felhasználva szintén egy matematikai modell alapján állapítottam meg a részecskékben a vírusok örökítőanyagának koncentrációját, ami a megfertőződés kockázatával áll közvetlen kapcsolatban. Mivel a dolgozatomban leírt kutatásokban nem lehetett mérni a fertőzőképes vírusok mennyiségét, ezért csak matematikai modellekkel adható becslés, a mért részecskeszámok és méreteloszlások alapján. A kockázatok felméréséhez összehasonlító elemzéseket végeztünk, és a modellszámításokkal meghatározott vírus RNS koncentrációt a normál légzés, beszéd, éneklés vagy egyéb hasonló tevékenység során kibocsátott vírusedménnyel vetettük össze.

Az aeroszolgyógyszereket aerodinamikai részecske-spektrométerrel vizsgáltam a légúti kiüledési tulajdonságaik meghatározására. Felépítettem egy laboratóriumi kísérleti elrendezést, és valós légúti körülmények között, valós belégzési mintázatra mértem a gyógyszerészecskék méreteloszlását. A valós légúti körülményeket egy felsőlégúti modell és 3D nyomtatott tüdőfa modellek

segítségével valósítottam meg. A belégzési mintázatot egy pulmonológiai hullámforma-generátorral állítottam elő.

A 3D fémnyomtatás közben keletkező nano- és mikroméretű részecskéket pásztázó mobilitási méretmérővel, kondenzációs részecskeszámlálóval és aerodinamikai részecske-spektrométerrel vizsgáltam. Ezekkel párhuzamosan kaszkádingpaktorral és teflonszűrővel gyűjtöttünk mintát további pásztázó elektronmikroszkópos és energiadiszperzív spektroszkópiai analízishez.

A fluoreszcenciaintenzitás időbeli fluktuációinak jellemzését, valamint a gerjesztési szaturáció hatását a fluoreszcenciakorrelációs spektroszkópiával mérhető adatokra egy- és kétfotonmikroszkóppal vizsgáltam. Analitikus modelleket és numerikus módszereket használtam a mérési térfogat és a korrelációs görbék pontos leírására.

ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. A korábban általam kidolgozott – az aeroszol részecskék méretét és komplex törésmutatóját egyidejűleg meghatározó – új módszerrel vizsgáltam Budapest belvárosában és kertvárosi részén az aeroszol részecskék koncentrációjának időbeli és térbeli változásait, méreteloszlását és abszorpciós tulajdonságait a környezeti monitorozásnál szabványos mérettartományokban. A méréseket különböző meteorológiai körülmények között végeztem el, és elemeztem az aeroszolak különböző frakcióinak változásait. [T1, T2, T3, T4]
 - 1.1. Laboratóriumban mesterségesen előállított, jól definiált tulajdonságú részecskékkel végzett kísérletekkel igazoltam, hogy az általam kidolgozott új módszer a modellszámításoknak megfelelően működik, és 10%-os hibahatáron belül képes meghatározni a tesztrészecskék méretét, és 15%-on belül a komplex törésmutatójának valós és képzetes részét.
 - 1.2. Terepi mérések során a méreteloszlásra és a számszerinti koncentrációra kapott eredmények jó egyezést mutattak a kalibrált, referenciaműszernek használt optikai részecskeszámláló adataival az átfedő mérettartományban (0,6–5 μm , $r = 0,95$, $p < 0,05$). A szubmikrométeres tartományban erős korrelációt tapasztaltam az optikai részecskeszámláló és az aethalóméter koncentrációadatai között ($r = 0,74$, $p < 0,05$), ami arra enged következtetni, hogy ebben a mérettartományban jelentős mennyiségű abszorbeáló anyag van, amelynek nagy része égéstermékekből származik.

- 1.3. A mérések során az abszorpcióra kapott eredményekre vonatkozóan jó egyezést tapasztaltam az irodalomból vett, valamint a fotoakusztikus spektrométerrel és az aethalométerrel mért adatokkal. Voltak időszakok, amikor az aethalométer fekete korom koncentrációs adatsorai erős korrelációt mutattak az aeroszolanalizátorral meghatározott abszorbeáló részecsk koncentrációval ($r = 0,83$, $p < 0,05$), míg a teljes adatsorra közepesen erős korrelációt tapasztaltam ($r = 0,53$, $p < 0,05$). Megállapítottam, hogy a részecskék méreteloszlása, koncentrációja és optikai tulajdonságai a hőmérséklet és a páratartalom mellett függenek az aktuális széliránytól is, amit visszavezettem a különböző jellegű területeken (kertvárosi környezet, forgalmas útvonal, belvárosi régió) jelenlévő eltérő források hatására. Az aeroszolanalizátor által meghatározott átlagos abszorpció (a törésmutató képzetes része) 0,7 körül ingadozott, ami jó egyezést mutat a 0,8-as irodalmi értékkel.
- 1.4. Az általam kifejlesztett módszer alapján megépített berendezés több aeroszolmérő műszer kiváltására alkalmas (optikai részecskeszámláló, aethalométer, kaszkádimpaktor, nefelométer), mivel rövid mintavételezési idővel méri egyidejűleg az aeroszol részecskék négy független paraméterét, így azok a méret és az optikai tulajdonságok függvényében is vizsgálhatók. A kifejlesztett új módszer és berendezés alkalmas a különböző aeroszolfrakciók eredetének és forrásainak a vizsgálatára is.
2. Egészségügyi intézményekben végzett mérésorozatok során optikai mérési módszerekkel meghatároztam az ott dolgozók napi tevékenysége közben a levegőbe jutó részecskék koncentrációját és méreteloszlását. Egy COVID osztályon található kórteremben és orvosi vizsgáló helyiségekben – légzésfunkciós és bronchoszkópos vizsgálatok közben – mért adatok elemzésekor az aeroszolkoncentráció változása és a vírusok terjedése közötti összefüggéseket mutattam ki, és a mérési eredményeket felhasználva matematikai módszerekkel vizsgáltam a megfertőződés kockázatát a különböző orvosi beavatkozások és ápolási tevékenységek során. [T5, T6, T7, T8]
- 2.1. A kórteremben végzett mérések alapján megállapítottam, hogy a szubmikronos részecskék számának növekedése a különböző beteg- és egészségügyi dolgozói tevékenységek eredményeként nem korrelált a kórteremben tartózkodó személyzet létszámával, és csak gyenge és nem

szignifikáns ($p > 0,05$) korrelációt mutatott a tevékenység időtartamával. Ezzel szemben a nagyobb részecskék ($> 1 \mu\text{m}$) számának növekedése közepesen erősen korrelált a kórteremben levők számával ($r = 0,66$, $p < 0,05$) és erősen korrelált a tevékenység időtartamával ($r = 0,82$, $p < 0,05$).

- 2.2. A tüdőgyógyászati diagnosztikában kiemelt jelentőséggel bíró légzésfunkciós és bronchoszkópos vizsgálatok és kezelések alatt végzett mérések alapján megállapítottam, hogy e tevékenységek során a levegőbe kerülő részecskék literenkénti száma nagyságrendileg hasonló a normál légzés vagy beszéd során kibocsátott részecskekoncentrációhoz. Megállapítottam továbbá, hogy a méreteloszlásuk is hasonlóan alakult, és a részecskék több mint 97%-a szubmikrométeres méretű. Megfigyeltem azt is, hogy a részecske kibocsátás jelentős egyéni varianciát mutat, és nem, vagy csak gyengén függ a vizsgálat típusától. Ezek alapján megállapítottam, hogy a megfertőződés kockázata nem indokolja e vizsgálatok mellőzését, azok a megfelelő biztonsági protokollok betartása mellett elvégezhetők.
3. Felépítettem egy optikai mérési módszereket alkalmazó új laboratóriumi kísérleti berendezést, melyet sikeresen alkalmaztam aeroszolgyógyszerek áramlási és kiülepedési tulajdonságainak meghatározására. Ezek a vizsgálatok lehetővé teszik a kiülepedés helyének és dózisének meghatározását, segítenek az aeroszolgyógyszerek releváns paramétereinek optimalizálásában, és a személyre szabott gyógyszeres terápia során az egyén légzési paramétereinek leginkább megfelelő készítmény kiválasztásában. [T9, T10, T11, T12]
- 3.1. Új gyógyszerhatóanyagok vizsgálata során mértem azok légúti kiülepedési tulajdonságokat meghatározó méreteloszlását valós légzési mintázatok esetén, és megállapítottam, hogy a tömeg szerinti medián aerodinamikai átmérőjük (MMAD) és diszperziós tulajdonságuk (MMAD = 1,3–2,3 μm , geometriai szórás 1,4–1,7) alapján alkalmasak a célterületre, a tüdő mélyebb régióiban található alveolusokba történő hatékony eljuttatásra. Az általam meghatározott MMAD értékek és a méreteloszlások jó egyezést mutattak a gyógyszeriparban szabványos impaktoros mérések eredményeivel. A módszer hatékonyan alkalmazható az aeroszolgyógyszerek méreteloszlásának optimalizálása, valamint a tüdőben kiülepedő dózisek kontrollálása során, és a hagyományos eljárásokkal szemben számos előnnyel rendelkezik.

- 3.2. Kísérleti úton meghatároztam a Symbicort® Turbuhaler® szárazporgyógyszer részecskéinek méreteloszlását a belégzési paraméterek (maximális légáram, belégzés hossza, belélegzett térfogat) függvényében. Megállapítottam, hogy az MMAD $\sim 3 \mu\text{m}$ és $1,6 \mu\text{m}$ között változik, és a maximális belégzési légáram és a belélegzett levegőmennyiség növekedésével csökken. Az MMAD értéke egy idealizált felső légúti modell után mérve $\sim 10\%$ -kal csökkent. Megállapítottam, hogy a belégzés hossza csak kis mértékben befolyásolja az MMAD értékét, a meghatározó faktorok a maximális belégzési légáram és a belélegzett levegőmennyiség, melyek között erős korrelációt tapasztaltam.
4. 3D additív technológiát alkalmazó fémnyomtatás közben végzett mérésekkel megállapítottam, hogy az intenzív lézerfény-fém kölcsönhatás során gőzfázisú magképződéssel aeroszol részecskék keletkeznek. A fémnyomtatás alatt és után optikai mérési módszerekkel (pásztázó mobilitási méretmérő és aerodinamikai méretmérő műszerekkel) széles mérettartományban mértem a koncentráció és a méreteloszlás időbeli és térbeli változásait, valamint kaszkádimpaktossal gyűjtöttem mintát morfológiai és elemösszetétel vizsgálatokhoz. [T13, T14]
- 4.1. Pásztázó mobilitási részecskeméret-mérő berendezéssel végzett mérések alapján megállapítottam, hogy az újonnan képződő részecskék többsége az ultrafinom tartományban van (100 nm alatti mérettel), és a részecskesokaság koncentrációja és jellemző statisztikai mutatói egy viszonylag szűk sávban mozognak, kevésbé függenek a felhasznált fém por anyagi minőségétől. A termikus koagulációt és a részecskék határfelületekre történő gravitációs és diffúziós kiülepedését figyelembe vevő analitikai modellt alkalmazva leírtam a koncentráció időbeli változását a 3D fémnyomtatás közben és az után. Az alkalmazott modell jó egyezést mutatott a kísérleti úton kapott eredményekkel. A pásztázó elektronmikroszkópos felvételek alapján végzett morfológiai vizsgálatok megerősítették, hogy az újonnan keletkezett részecskék 10 nm körüli méretű, gömb alakú elsődleges részecskékből összeállt aggregátumok illetve agglomerátumok.
- 4.2. Aerodinamikai részecskeszámlálóval végzett mérésekkel megállapítottam, hogy az újonnan keletkezett ultrafinom méretű aeroszol részecskék mellett sok esetben kimutatható egy a finom vagy a mikronos tartományba eső aeroszolváltozat is. Ezen változat részecskéi vagy

közvetlenül az olvadt fémből keletkeztek, vagy már eleve jelen voltak a fémporban, és vagy a poradagolóban, vagy pedig a lézerfényvel való interakció során váltak le a hordozó porszemcsékről. Ezeknek a részecskéknek a koncentrációja lényegesen kisebb a keletkező ultrafinom részecskék számszerinti koncentrációjánál, azonban azzal összehasonlítható tömeget képviselnek. A fentieket a pásztázó elektronmikroszkópos felvételek alapján végzett morfológiai vizsgálatok is megerősítették, melyek szerint az aeroszol minták tartalmaztak nagyobb méretű (0,2–10 μm) gömb alakú részecskéket is, melyek összetétele jó közelítéssel megegyezett a kiinduló por összetételével.

- 4.3. Pásztázó elektronmikroszkóppal és energiadisziperzív spektroszkópiával végzett vizsgálatok alapján megállapítottam, hogy a keletkezett 10 nm körüli részecskék és az ezekből képződő aggregátumok/agglomerátumok elemösszetétele megváltozott a kiindulási anyagéhoz képest. A nikkel alapú ötvözetek esetében az aeroszolban mért nikkel-króm arány megfordult az eredeti fémporhoz képest, és bár a mangán mennyisége az eredeti kiindulási porban a kimutatási határérték körül vagy az alatt volt, a lézerrel való interakció során jelentős mennyiség szabadult fel.
5. Egy- és kétfotonmikroszkópos elrendezéssel vizsgáltam a gerjesztési szaturáció hatását a mérési térfogat méretére és alakjára, valamint a magasabb gerjesztési szinteken fellépő változások hatását a korrelációs görbékre és az azokból számolható paraméterekre. A gerjesztés során fellépő fotofizikai folyamatok modellezésével kvantitatív módon meghatároztam a mérési térfogat változásait, és ez alapján kidolgoztam egy eljárást, mellyel magasabb gerjesztési szinteken is a valós fizikai folyamatoknak megfelelő, pontosabb eredmények kaphatók. [T15, T16]
- 5.1. Fluoreszcens molekulák kétállapotú modelljéből kiindulva meghatároztam az érzékelési térfogat alakjának és méretének változását magasabb gerjesztési szinteken, mind egy-, mind kétfotonos gerjesztés esetére. Megállapítottam, hogy a mérési térfogat a szaturációs intenzitás környékén növekvő gerjesztési intenzitás mellett emelkedni kezd, míg a fluoreszcencia intenzitása csökken a szaturáció hatását figyelembe nem vevő modelléhez képest. Numerikus számításokkal meghatároztam a térfogat fenti változásának hatását a fluoreszcenciafluktuációs spektroszkópiai mérések során felvett korrelációs görbékre, és

megállapítottam, hogy a korrelációs görbék amplitúdója csökken, míg relaxációs ideje nő a gerjesztő intenzitás növelésével.

- 5.2. Meghatároztam a korrelációs függvény amplitúdójának és relaxációjának skálázási paramétereit, ami alapján új mérési, adatkiértékelési és kalibrációs eljárást dolgoztam ki. Az új modell, a szaturációs intenzitás bevezetésével figyelembe veszi a gerjesztési szaturáció hatását is a mért korrelációs függvény alapján számolt paraméterekre.
- 5.3. Rodamin 6G fluoreszcens festékkel, konfokális és kétfotonmikroszkóppal végzett kísérletekkel megmutattam, hogy a fenti modellel kapott eredmények a gerjesztési intenzitásnál magasabb intenzitásokon is a valós fizikai folyamatokat tükrözik, vagyis a gerjesztett molekulák száma és diffúziós állandójuk nem függ a gerjesztési intenzitástól.

AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSA

Az aeroszolk optikai tulajdonságainak vizsgálata a Bécsi Egyetem Kísérleti Fizikai Intézetének Aeroszolkutató laboratóriumával együttműködésben történt, és az eredmények alapján megépítettünk egy kísérleti, majd egy hordozható, terepi mérésekre is alkalmas berendezést. Ezt a berendezést alkalmaztuk a Szilárdtestfizikai és Optikai Kutatóintézet aeroszolkutatási projektjeiben, többek között a Technoorg Linda Kft.-vel és a Hilase Kft.-vel is együttműködve. A berendezés helyet kapott a környezetvédelmi mérésekre létrehozott mobil aeroszolkutató laboratóriumban és a Wigner Fizikai Kutatóközpontban kialakított aeroszolkutató laboratóriumban is. A berendezéssel részt vettünk többek között a vörösiszap-katasztrófa utáni vizsgálatokban is. A berendezésnek egy speciálisan kialakított változata (a Bécsi Egyetemmel karöltve) részt vett két nemzetközi (NASA, NOAA) projektben, ahol egy kutató-repülőgépbe installálva különböző magasságokon és útvonalakon mértük a légköri aeroszol méreteloszlását, koncentrációját, optikai abszorpcióját és törésmutatóját az Égei- és a Földközi-tenger és a partvidéki területek fölött. A fentiekén kívül a kifejlesztett műszerekkel Budapest területén és környékén (Solymár, Budaörs, Budakeszi, Törökbálint) az ÁNTSZ-szel közösen számos mérési kampányt szerveztünk, amelyek eredményei a környezetvédelemben és az egészségvédelemben hasznosultak (pl. a légszennyezettség és a légúti betegségek közötti összefüggések vizsgálata).

Az inhalációs aeroszolgyógyszerek vizsgálatára kifejlesztett mérőrendszert hasznosítottam például a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karának Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetében folyó fejlesztésekhez kapcsolódva, ahol aerodinamikai és optikai módszerekkel jellemeztem légúti körülmények között az általuk előállított mikro- és nano-részecskékből álló gyógyszer-hatóanyagokat. Ugyanez a berendezés szárazpor-inhalátorok vizsgálatára irányuló kísérletsorozatban is hasznosult, ahol a cél a különböző paraméterű belégzési hullámformák és a felső légutak hatásának vizsgálata volt. A rendszer nem csak szárazpor-inhalátorok, hanem túlnyomásos spray inhalátorok vizsgálatára is alkalmas, melyhez a légzésmintához időzíthető pneumatikus elsütő ujjat építettünk. Ezt az elrendezést alkalmaztam például spray inhalátorok hatásosságának vizsgálatára az elsütés és a belégzés összhangjának függvényében.

A dolgozatban megfogalmazott eredményeim egy részét alkalmazott kutatás-fejlesztési projektekből értem el, melyek eredményeit az ipari partnerek hasznosították. Ilyen volt például a Robot-automatizált Additív Manufacturing gyártócella, mely egy az NKFIH által finanszírozott Versenyképességi és kiválósági együttműködések (VKE) projekt keretében került kifejlesztésre, és egy lézeres additív gyártóberendezésből, egy hagyományos megmunkálóközpontból, továbbá egy azokat kiszolgáló és szervező robotegységből áll. A fejlesztésben konzorciumi tagként vett részt a Wigner Fizikai Kutatóközpont. A cella minden olyan alkalmazásban használható, ahol 3D nyomtatott alkatrészekre van szükség, de a tűrésekre és a felületre vonatkozó követelmények miatt a hagyományos megmunkálást sem lehet elhagyni. A projektben a szerepem a Wigner FK részéről a lézeres additív gyártóberendezés fejlesztéséhez kapcsolódott az optikai mérés-technika területén: lézeres felületvizsgáló berendezés fejlesztése, gyártásparaméterek kutatása és optimalizálása, 3D nyomtatott testek minősítése. A fejlesztésért a konzorcium vezetőjével, a Lasram Engineering Kft.-vel közösen elnyertük az Ipar Napjai kiállítás Nagydíját. Ebben a témában hasznosultak a 3D fémnyomtatás közben felszabaduló aeroszolok vizsgálati során elért eredményeim is.

A TÉZISPONTOKHOZ KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

- T1. **A. Nagy**, W. Szymanski, P. Gál, A. Golczewski, and A. Czitrovsky, “Numerical and experimental study of the performance of the dual wavelength optical particle spectrometer (DWOPS),” *JOURNAL OF AEROSOL SCIENCE*, vol. 38, pp. 467–478, 2007.
- T2. W. Szymanski, A. Golczewski, **A. Nagy**, P. Gál, and A. Czitrovsky, “An innovative approach to optical measurement of atmospheric aerosols - Determination of the size and complex refractive index of single aerosol particles,” in *Advanced Environmental Monitoring*, 2007, pp. 167–178.
- T3. W. Szymanski, **A. Nagy**, and A. Czitrovsky, “Optical particle spectrometry – problems and prospects,” *JOURNAL OF QUANTITATIVE SPECTROSCOPY & RADIATIVE TRANSFER*, vol. 110, no. 11, pp. 918–929, 2009.
- T4. **A. Nagy**, A. Czitrovsky, A. Kerekes, M. Veres, and W. Szymanski, “Real-time determination of absorptivity of ambient particles in urban aerosol in Budapest, Hungary,” *AEROSOL AND AIR QUALITY RESEARCH*, vol. 16, no. 1, pp. 1–10, 2016.
- T5. Madas, B.G. ; Füri, P. ; Farkas, Á. ; **Nagy, A.** ; Czitrovsky, A. ; Balásházy, I. ; Schay, G.G. ; Horváth, A. Deposition distribution of the new coronavirus (SARS-CoV-2) in the human airways upon exposure to cough-generated droplets and aerosol particles. *SCIENTIFIC REPORTS* 10 : 1 Paper: 22430, 8 p. 2020.
- T6. **Nagy, A.** ; Horváth, A. ; Farkas, Á. ; Füri, P. ; Erdélyi, T. ; Madas, B.G. ; Czitrovsky, A.; Merkely, B. ; Szabó, A. ; Ungvári, Z. ; Müller V., Modeling of nursing care-associated airborne transmission of SARS-CoV-2 in a real-world hospital setting, *GEROSCIENCE* 44 : 2 pp. 585-595. , 11 p. (2022)
- T7. Tomisa, G. ; Horváth, A. ; Farkas, Á. ✉ ; **Nagy, A.** ; Kis, E. ; Tamási, L., Real-life measurement of size-fractionated aerosol concentration in a plethysmography box during the COVID-19 pandemic and estimation of the associated viral load, *JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION* 118 pp. 7-14. , 8 p. (2021)
- T8. Farkas, Á ; Horváth, A ; Dulka, E ; Putz, Zs ; **Nagy, A** ; Gálffy, G, A bronchoszkópos vizsgálat, mint aeroszol generáló tevékenység és a hozzá

- kapcsolódó koronavírus terhelés kockázata, *MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST)* 75 : 1 pp. 3-10. , 8 p. (2022)
- T9. A. Kerekes, **A. Nagy**, M. Veres, I. Rigó, Á. Farkas, and A. Czitrovsky, “In vitro and in silico (IVIS) flow characterization in an idealized human airway geometry using laser Doppler anemometry and computational fluid dynamics techniques,” *MEASUREMENT*, vol. 90, pp. 144–150, 2016.
- T10. Party, P.; Kókai, D.; Burián, K.; **Nagy, A.**; Hopp, B.; Ambrus, R., Development of extra-fine particles containing nanosized meloxicam for deep pulmonary delivery: in vitro aerodynamic and cell line measurements, *EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES* 176 Paper: 106247 , 13 p. (2022)
- T11. Mukhtar, M.; Csaba, N.; Robla, S.; Varela-Calviño, R.; **Nagy, A.**; Burian, K.; Kókai, D.; Ambrus, R., Dry Powder Comprised of Isoniazid-Loaded Nanoparticles of Hyaluronic Acid in Conjugation with Mannose-Anchored Chitosan for Macrophage-Targeted Pulmonary Administration in Tuberculosis, *PHARMACEUTICS* 14 : 8 Paper: 1543 , 19 p. (2022)
- T12. Sz. Kugler, **A. Nagy**, A. Kerekes, M. Veres, I. Rigó, and A. Czitrovsky, “Determination of emitted particle characteristics and upper airway deposition of Symbicort® Turbuhaler® dry powder inhaler,” *JOURNAL OF DRUG DELIVERY SCIENCE AND TECHNOLOGY*, vol. 54, 2019.
- T13. Kugler, Sz. ; **Nagy, A.** ; Osán, J. ; Péter, L. ; Groma, V. ; Pollastri, S. ; Czitrovsky, A. Characterization of the ultrafine and fine particles formed during laser cladding with the Inconel 718 metal powder by means of X-ray spectroscopic techniques, *SPECTROCHIMICA ACTA PART B-ATOMIC SPECTROSCOPY* 177 Paper: 106110, 11 p. 2021.
- T14. Peter, L.; Osán, J.; Kugler, Sz.; Groma, V.; Pollastri, S.; **Nagy, A.**, Comprehensive Analysis of Two H13-Type Starting Materials Used for Laser Cladding and Aerosol Particles Formed in This Process, *MATERIALS* 15 : 20 Paper: 7367 , 24 p. (2022)
- T15. **A. Nagy**, J. Wu, and K. Berland, “Observation volumes and gamma factors in two-photon fluorescence fluctuation spectroscopy” *BIOPHYSICAL JOURNAL*, vol. 89, pp. 2077–2090, 2005.
- T16. **A. Nagy**, J. Wu, and K. Berland, “Characterizing observation volumes and the role of excitation saturation in one-photon fluorescence fluctuation

spectroscopy” JOURNAL OF BIOMEDICAL OPTICS, vol. 10, p. 44015, 2005.

A DOLGOZAT TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ TOVÁBBI KÖZLEMÉNYEIM

- S1. Szymanski, W ; **Nagy, A** ; Czitrovsky, A ; Jani, P, A new method for the simultaneous measurement of aerosol particle size, complex refractive index and particle density, MEASUREMENT SCIENCE & TECHNOLOGY 13 pp. 303-308. , 6 p. (2002)
- S2. Jani, P ; Koniorczyk, M ; **Nagy, A** ; Lipp, Z ; Bartal, B ; László, A ; Czitrovsky, A, Probability distribution of scattered intensities, JOURNAL OF AEROSOL SCIENCE 33: 5 pp. 697-704. , 8 p. (2002)
- S3. L. Wind, L. Hofer, **A. Nagy**, P. Winkler, A. Vrtala, and W. Szymansky, “Light scattering from droplets with inclusions and the impact on optical measurements of aerosols,” JOURNAL OF AEROSOL SCIENCE, vol. 35, pp. 1173–1188, 2004.
- S4. Hozer, Z ; Maroti, L ; Windberg, P ; Matus, L ; Nagy, I ; Gyenes, G ; Horvath, M ; Pinter, A ; Balasko, M ; Czitrovsky, A ; **Nagy A** et al., Behavior of VVER fuel rods tested under severe accident conditions in the CODEX facility, NUCLEAR TECHNOLOGY 154 : 3 pp. 302-317. , 16 p. (2006)
- S5. Gelencsér, A ; Kováts, N ; Turóczy, B ; Rostási, A ; Hoffer, A ; Imre, K ; Nyirő-Kósa, I ; Csákberényi-Malasics, D ; Toth, A ; Czitrovsky, A ; **Nagy A** et al., The red mud accident in Ajka (Hungary): characterization and potential health effects of fugitive dust, ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY 45 : 4 pp. 1608-1615. , 8 p. (2011)
- S6. A. Kerekes, M. Veres, L. Himics, S. Tóth, A. Czitrovsky, D. Oszetzky, A. Horváth, S. Kugler, M. Koós, and **A. Nagy**, “Determination of the deposited amount of inhalation drugs in realistic human airways by Raman and infrared spectroscopy,” MEASUREMENT, vol. 104, pp. 237–242, 2017.
- S7. Á. Farkas, A. Horváth, A. Kerekes, **A. Nagy**, S. Kugler, L. Tamási, and G. Tomisa, “Effect of delayed pMDI actuation on the lung deposition of a fixed-dose combination aerosol drug,” INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 547, no. 1–2, pp. 480–488, 2018.
- S8. Á. Farkas, A. Szipócs, A. Horváth, I. Horváth, G. Gálffy, J. Varga, K. Galambos, Sz. Kugler, **A. Nagy**, and Z. Szalai, “Establishment of

relationships between native and inhalation device specific spirometric parameters as a step towards patient tailored inhalation device selection,” RESPIRATORY MEDICINE, vol. 154, pp. 133–140, 2019.

- S9. Hoffer, A. ; Tóth, Á. ; Jancsek-Turóczi, B. ; Machon, A. ; Meiramova, A. ; **Nagy, A.** ; Marmureanu, L. ; Gelencsér, A., Potential new tracers and their mass fraction in the emitted PM10 from the burning of household waste in stoves, ATMOSPHERIC CHEMISTRY AND PHYSICS 21 : 23 pp. 17855-17864. , 10 p. (2021)