

Essi Pöppönen

**ULOSHENGITYSILMAN KAASUJEN OPTINEN
HAVAINNOINTI LÄÄKETIETEELLISEEN
DIAGNOSOINTIIN**

Asetaldehydi ja formaldehydi keuhkosyövän merkkiaineina

Kandidaatintyö
Tekniikan- ja luonnontieteidenkunta
Tarkastajat: Prof. Juha Toivonen, Tommi Mikkonen
Toukokuu 2022

TIIVISTELMÄ

Essi Pöppönen: Uloshengitysilman kaasujen optinen havainnointi lääketieteelliseen diagnosointiin
Kandidaatintyö
Tampereen yliopisto
Teknis-luonnontieteellinen
Toukokuu 2022

Työssä perehdytään absorptiospektroskopiaan optisen fysiikan tutkimusalueena ja tutustutaan erilaisiin tekniikoihin, joilla voidaan mitata uloshengityskaasuja. Tarkemmin työssä tutustutaan keuhkosityöpää ilmentäviin merkkiaineisiin ja näiden aineiden absorptiospektreihin. Keuhkosityöpä on yksi aggressiivisimmista syövän muodoista ja sen diagnosointi nykyisillä menetelmillä ei ole tarkka tunnistamaan sairautta sen varhaisessa vaiheessa. Optiset menetelmät tarjoavat diagnosointiin helpon, nopean ja vaihtoehtoisen tavan nykyisille menetelmille.

Työn teoreettinen tausta muodostuu absorptiospektroskopian ympärille. Työssä käydään läpi erilaisia tapoja, miten molekyylit voivat absorboida energiaa ja miten eri aallonpituusalueet aiheuttavat erilaisten viritystilojen syntymisen. Työssä esitellään myös Beer-Lambertin laki ja miten sitä absorptiospektroskopiassa käytetään. Toinen osa teoriaa käsittelee erilaisia laser absorptiospektroskopian tekniikoita, joita käytetään kaasujen havainnointiin.

Työssä perehdytään tutkimaan formaldehydia ja asetaldehydia keuhkosityöpää ilmentävinä merkkiaineina ja mallinnetaan näiden absorptiospektrit. Näiden kahden yhdisteen on tutkitusti todistettu ilmentävän keuhkosityöpää yhdessä muiden orgaanisten haihtuvien yhdisteiden (volatile organic compounds, VOC) kanssa. Mallinnuksessa käytettiin HITRAN-tietokantaa, jonne on tallennettuna useiden molekyylien absorptiospektrien muodostamiseen tarvittavat tiedot. Mallinnus tapahtui käyttäen matlabia. Spektrien piirtämisen lisäksi työssä mallinnetaan veden vaikutusta formaldehydin mittaukseen uloshengityksestä. Veden ja formaldehydin mallinnuksessa nähdään paineen vaikutus absorptiopiikkien levenemiseen. Korkeassa paineessa aineiden absorptiopiikit ovat päällekkäin, mutta painetta madallettaessa piikit kapenevat huomattavasti, jolloin eri aineiden absorptiopiikit pystytään erottamaan.

Optisten laitteiden hyvä puoli on se, että niillä pystytään mittaamaan erittäin pieniä pitoisuuksia ja monet laitteistoista ovat säädettävissä mittaamaan hyvin kapean aallonpituuskaistan kerralla. Yksi tällainen tekniikka on säädettävä diodilaseri absorptiospektroskopia (tunable diodelaser absorption spectroscopy, TDLAS). Optiset tekniikat eivät vielä ole laajassa käytössä potilaitten diagnosoinnissa. Näitä kuitenkin tutkitaan kokoajan lisää yllä lueteltujen hyvien ominaisuuksien vuoksi.

Avainsanat: Absorptiospektroskopia, VOC-yhdisteet, Keuhkosityöpä, HITRAN, TDLAS

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

ALKUSANAT

Työn aihe oli alusta asti erittäin mielenkiintoinen, koska fysiikan opintojen lisäksi opiskelen biolääketieteen tekniikan opintoja sivuaineena. Kiitokset siis ohjaajilleni mielenkiintoisesta aiheesta ja nevoista työn kirjoitusprosessin aikana!

Tampereella, 11. toukokuuta 2022

Essi Pöppönen

SISÄLLYSLUETTELO

1.	Johdanto	1
2.	Teoreettinen tausta	2
2.1	Absorptiospektroskopia	2
2.2	Beer-Lambertin laki	4
2.3	Absorptioon perustuvat kaasujen havainnointitekniikat	6
3.	Hengitysilman merkkiaineet	8
3.1	VOC-yhdisteet ja merkkiaineet	8
3.2	Keuhkosityövän merkkiaineet	9
3.3	Asetaldehydi ja formaldehydi keuhkosityövän merkkiaineina	10
4.	Mallinnus	12
5.	Tulokset ja analyysi	14
6.	Yhteenveto	20
	Lähteet	22

1. JOHDANTO

Tässä työssä perehdytään keuhkosityövän merkkiaineisiin, joita voidaan mitata optisilla laitteistoilla uloshengityskaasusta. Kaasujen tunnistus voidaan jakaa kolmeen eri luokkaan, jotka ovat kaasukromatografia, erilaiset massa-spektorometrian sovellukset ja tässä työssä käsitelty laser absorbtio spektroskopia (Laser absorption spektroskopy, LAS)[1]. Tässä työssä on tarkoituksena mallintaa ja analysoida keuhkosityöpää ilmentävien uloshengityskaasujen absorptiospektrejä. Työ perustuu absorptiospektroskopiaan, mikä on optisen fysiikan yksi tutkimusmenetelmistä. Spektroskopiassa tutkitaan sähkömagneettisen säteilyn ja aineen vuorovaikutuksia.

Keuhkosityöpä on yksi aggressiivisimmista syövän tyypeistä. Suomessa joka vuosi keuhkosityöpään sairastuu noin 2800 henkilöä[2]. Keuhkosityövän diagnosoiminen on vaikeaa taudin alkuvaiheessa ja tauti voi kehittyä hyvinkin nopeasti. Ideaali tilanne olisi pystyä diagnosoimaan syöpä jo sen varhaisessa vaiheessa ja mahdollisimman helposti potilasta ajatellen. Kaasun tunnistukseen käytettävät optiset laitteistot ovat potilaalle ja mittajaalle helppo ei-invasiivinen tapa saada nopeita tuloksia.

Tässä kandidaatin työssä keskitytään mallintamaan kahta merkkiainetta, jotka ilmentävät riittävinä pitoisuuksina keuhkosityöpää. Mallinnuksessa esitellään näiden merkkiaineiden absorptiospektrejä infrapuna alueella. Mallinnuksen tarkoituksena on osoittaa eri kaasujen yhteisvaikutusta spektrinpiikkien levenemiseen ja kuinka olosuhteita muuttamalla saadaan molekyylien absorptiopiikit helpommin erotettaviksi toisistaan.

Ennen mallinnusta työssä kerrotaan absorptiospektroskopian teoriaa ja esitellään erilaisia tekniikoita joilla saadaan mitattua erittäin pieniä pitoisuuksia hengitysilman mukana tulevia merkkiaineita.

2. TOOREETTINEN TAUSTA

2.1 Absorptiospektroskopia

Spektroskopia on fysiikan analyysimenetelmä, jossa tutkitaan sähkömagneettisen säteilyn vuorovaikutusta molekyylien tai atomien kanssa. Vuorovaikutusta tapahtuu emission, sironnan ja absorptioon kautta. Emissiota voi tapahtua spontaanisti tai stimuloitusti. Simuloidussa emissiossa virittyneitä elektroneja häiritään fotonilla, jonka energia on yhtä suuri kuin virittyneen elektronin. Virittynyt elektroni putoaa takaisin perustilalleen, jolloin aine emittoi fotonin. Tässä syntyy siis uusi samanlainen foton, joka saa elektronin palaamaan perustilalleen.[3] Spektroskopiassa mitataan aineesta riippuen sen absorptio-, emissio- tai sirontaspektrejä. Spektri on ominainen erilaisille molekyyleille ja se saadaan mitattua mitaamalla aineen läpi menneen säteilyn intensiteettiä ja vertaamalla sitä säteilylähteen intensiteettiin. Tässä kandidaatin työssä keskitytään sähkömagneettisen säteilyn infrapuna-alueen absorptioon ja siitä mitattujen spektrien tutkimiseen kaasumolekyylien tunnistamiseksi.

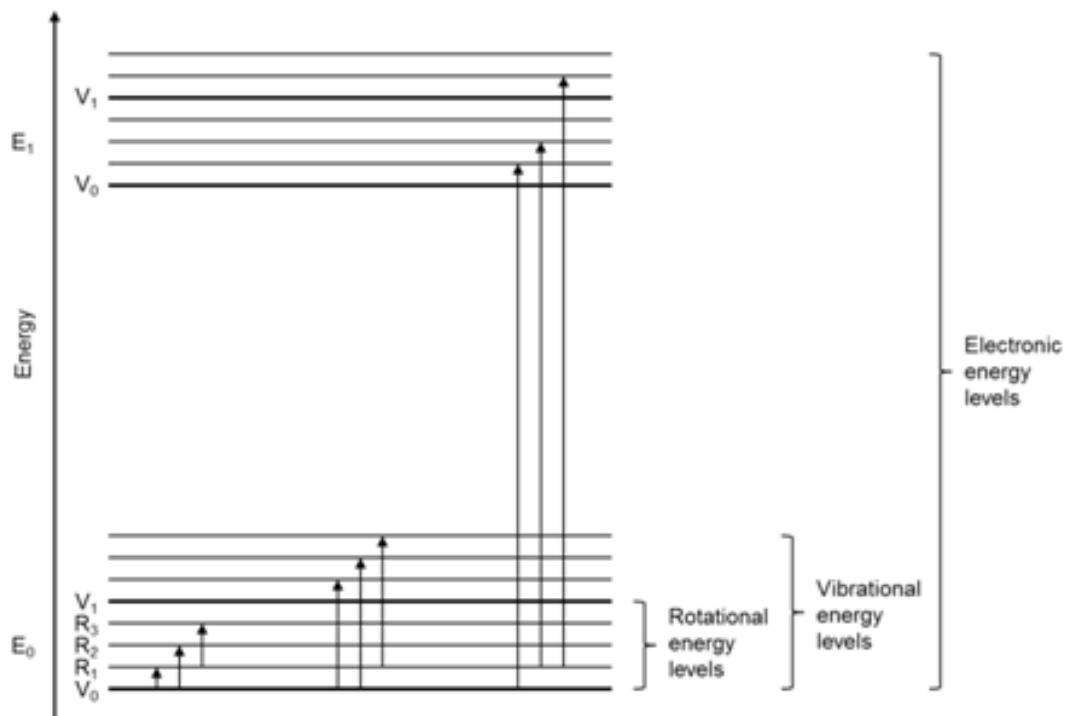
Absorptiospektroskopiassa aineen molekyyli tai atomi absorboi sähkömagneettisen säteilyn fotonin. Absorptio saa aikaan atomin tai molekyylin virittymisen aineessa. Mitä enemmän energiaa absorboituu, sitä korkeammille viritystiloilleen atomit tai molekyylit virittyvät.[3] Absorptiota tapahtuu sähkömagneettisen spektrin mikro-, UV- ja infrapuna-alueilla. Elektronien viritystilojen välillä on myös kvantittuneita vibraatio- ja rotaatioenergiatiloja. Vibraatiotilat muodostuvat molekyylien yksittäisten atomien keskinäisistä liikkeistä. Vibraatiot voidaan jakaa taipumis- ja joustamisvibraatioiksi riippuen molekyyli- ja atomien välisistä sidoksista. Rotaatiotilat muodostuvat, kun molekyyli pystyy pyörimään oman massakeskipisteensä ympärillä. Vibraatio- ja rotaatioenergiatilat ovat tärkeitä osa kaasujen tunnistamista silloin, kun käytetään säteilyn lähteenä infrapuna-alueella säteilevää valonlähdettä. Infrapuna-alueella säteilevä valo aiheuttaa vibraatio- ja rotaatioenergiatilojen virittymiset molekyyleissä. [4, 5] Kuvassa 2.1 nähdään periaate siitä, miten eri tilat ovat suhteessa toisiinsa ja kuinka paljon energiaa tarvitaan virittämään eri tilat. Energia-tiloja voidaan myös havainnollistaa kaavoilla

$$E_{\text{atomi}} = E_{\text{elektroni}} \quad (2.1)$$

ja

$$E_{molekyyli} = E_{elektroni} + E_{vibraatio} + E_{rotaatio} \quad (2.2)$$

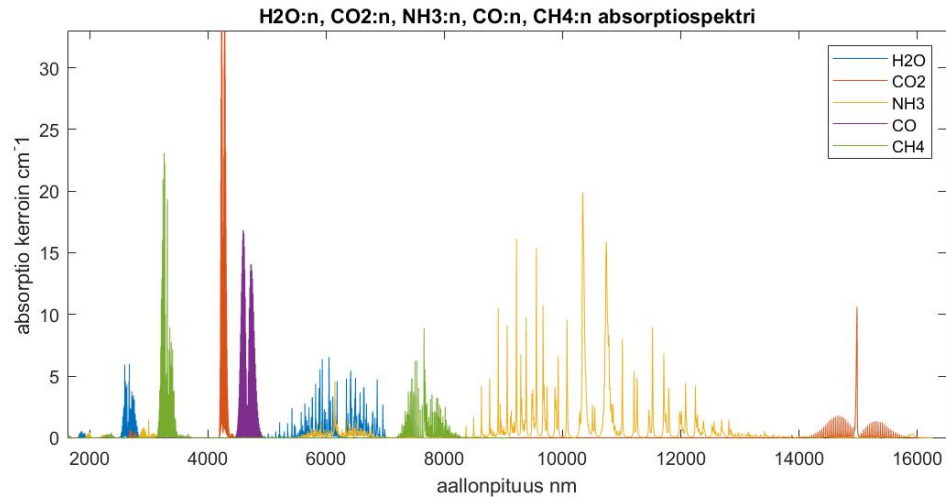
Kuten kaavasta (2.1) nähdään atomin sisäenergian olevan sama kuin yhden elektronin viritystilän välinen energian muutos. Kaavasta (2.2) nähdään, että molekyylin absorboima energia on summaus elektroninviritys-, rotaatio- ja vibraatiotiloista. [5] Kaava (2.2) tunnetaan myös Born-Oppenheimer approksimaationa [3, 6]. Sähkömagnettisen säteilyn spektrin UV-alueella, missä aallonpituus on 200-400 nm aineen absorboima energia menee elektronien energiatilojen muutokseen aineessa. [4]



Kuva 2.1. Kuva havainnoillistaa, millä tavoin eri viritystilat ovat jakaantuneet keskenään. Elektronien virittämiseen tarvitaan eniten energiaa.[7].

Kuten edellä mainittiin spektrien muodostuvan molekyylien erilaisista tavoista virittyä ja koska osa virittymisistä tapahtuu molekyylien sidoksissa, niin jokaiselle sidokselle muodostuu molekyylin absorptiospektriin oma spektriviiva. Molekyylin spektri koostuu siis monesta eri spektriviivasta ja niistä voidaan tunnistaa myös, minkä atomien välisestä vibraatiosta on kyse. Myös rotaatiotiloista syntyy omia piikkejä spektriin. Näitä syntyviä viivoja voidaan kutsua myös molekyylin absorptiivöiksi.[8] Kuvassa 2.2 on ilmakehän tunnettujen kasviuonekaasujen absorptiospektri lämpötilassa $20^{\circ}C$ ja normaalissa ilmanpaineessa mallinnettuna. Kuvasta voidaan erottaa eri molekyylien absorptiivöitä. Kuvaaajassa aineiden pitoisuudet, eivät ole täysin ilman koostumukseen sopivat, mutta kaasujen pitoisuuksien suuruusluokat toisiinsa nähden ovat oikeassa järjestyksessä. Metaani on yksi suurimmista kasviuonekaasuista, jolloin oletettaisiin sen absorption olevan suurempaa, mikä näkyy vihreinä piikkeinä kuvassa. Piikit eivät ole tuon suuremmat, koska sitä on

ilmassa suhteessa vähän, mutta jo pieni pitoisuus aiheuttaa kuvasta nähtävän suhteellisen suuren absorptio. Kuvasta nähdään myös, että ammoniakilla on laaja alue millä se absorboi infrapunasäteilyä, kun taas hiilimonoksidin absorptio piikki syntyy hyvin kapealle alueelle. Kappaleissa 4 ja 5 tutustaan tällaisiin spektreihin ja tutkitaan eri absorptiopeikkien merkityksiä.



Kuva 2.2. Ilmakehän yleisimpien kasvihuonekaasujen absorptiospektri infrapuna valon aallonpituusalueella mallinnettuna HITRAN-tietokannan avulla

2.2 Beer-Lambertin laki

Absorptioon perustuvaa spektroskopiaa käytetään tässä työssä tunnistamaan eri kaasumolekyylejä uloshengitysilmaasta. Molekyylejen tunnistus ja niiden pitoisuuden määrittäminen perustuu molekyylien ominaisuuksiin absorboida sähkömagneettista säteilyä. Tunnistus perustuu siihen, että absorboidun fotonin energian $E=hf$ tulee olla yhtä suuri kuin molekyylin eri energiatasojen välinen ero. Missä h on Planckin vakio ja f säteilyn taajuus. Absorptiospektroskopian mittauksissa käytetään jotakin sähkömagneettisen säteilyn lähdettä, ohjataan se aineen läpi ja mitataan aineen läpi menneen valon intensiteettiä ja verrataan sitä alkuperäiseen intensiteettiin. Tätä mallinnetaan Beer-Lambertin lailla. Lain mukaan absorboivan aineen määrä kasvattaa absorptiota eksponentiaalisesti. Yksi muoto kaavasta on

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l. \quad (2.3)$$

Missä A on absorptanssi, ϵ tunnetaan molaarisena vaimennuskertoimena, c on tutkittavan näytteen pitoisuus ja l on optinen matka, toisin sanoen matka jossa kaasua tutkitaan. Molaarinen vaimennuskertoimen on sitä suurempi, mitä enemmän aine absorboi säteilyä. Toisaalta absorptanssi voidaan ilmaista transmitanssin avulla, jolloin se saadaan muotoon

$$A = \log_{10} T. \quad (2.4)$$

Missä T on transmitanssi, joka kuvaa valon läpäisykykyä aineen lävitse eli on näytteen läpäisseen valon intensiteetti I jaettuna valon alkuperäisellä intensiteetillä I_0 . Tämä voidaan ilmaista seuraavan kaavan avulla.

$$T = \frac{I}{I_0} = 10^{-\epsilon \cdot c \cdot l} \quad (2.5)$$

Kaasuille yleensä kuitenkin käytetään laista muotoa, jossa kymmenenkantainen logaritmi on korvattu neperin luvulla e ja tällöin käytetään myös absorptiokerrointa α , mikä on kaasun pitoisuuden ja tietyn molekyylin absorptiokyvyn tulo. Absorptiokerroin kuvaa sitä, miten hyvin aine absorboi säteilyä ja se on ominainen eri aineille.

$$\frac{I}{I_0} = e^{-\alpha \cdot l} \quad (2.6)$$

Kaavaa (2.6) voidaan aproksimoida lineaariseksi, jos tulo $\alpha \cdot l$ saa pieniä arvoja.

$$\frac{\Delta I}{I_0} \approx \alpha \cdot l \quad (2.7)$$

Kaavassa (2.7) ΔI on $I_0 - I$ intensiteettien erotus ja $\frac{\Delta I}{I_0}$ on absorptanssi. Beerin ja Lambertin laki pätee silloin, kun sähkömagneettisen säteilyn lähde on monokromaattista säteilyä. Laki myös edellyttää sen, ettei tutkittavan näytteen sisällä tapahdu kemiallisia reaktioita.[4] Absorptiokerroin saadaan eri molekyyleille selville esimerkiksi HITRAN-tietokannan avulla[9].

$$\alpha = c_{molekyyli} \cdot S \cdot \frac{\gamma}{\pi \cdot (\gamma^2 + (v - v_0)^2)} \quad (2.8)$$

Kaavassa (2.8) $c_{molekyyli}$ on kaasumolekyylin pitoisuus, S on spektriviivan intensiteetti, γ on spektriviivan puoliarvon leveys, v on aaltoluku ja v_0 on spektriviivan keskikohdan aaltoluku. Aaltoluku on aallonpituuden käänteisluku ja sen yksikkönä käytetään cm^{-1} . Spektriviivan intensiteetti on ominainen jokaiselle aineelle, mihin aallonpituuden kohtaan se ilmestyy mitattua spektriä. [4] Sitä voidaan siis käyttää tunnistamaan eri kaasuja, kun tiedetään mihin kohtaan esimerkiksi hiilidioksidin spektriviiva muodostuu.

2.3 Absorptioon perustuvat kaasujen havainnointitekniikat

Kuten edellä mainittiin, niin kaasuja voidaan tunnistaa hyödyntäen optisia laitteita, joissa tunnistus perustuu kaasumolekyylejen kykyyn absorboida säteilyä. Toinen hyvin tunnettu ja käytetty kaasujen tunnistamis menetelmä on kaasukromatografia[10]. Kaasujen ja varsinkin uloshengityskaasujen havainnointiin käytettävät laitteistot täytyvät olla herkkiä mittaamaan myös pieniä pitoisuuksia, koska uloshengityskaasujen pitoisuudet ovat luokkaa ppb (part per billion)[1]. [4] Yleisimmät optiset uloshengityskaasujen havainnointitekniikat perustuvat mittaamaan molekyylin rotaatio- ja vibraatiospektrejä. Tällaisten laitteistojen herkkyyttä voidaan parantaa pidentämällä näytekammiota tai lisätä laitteiston signaali-kohina suhdetta. [11] Absorptioon perustuva laitteisto sisältää säteilyn lähteen, joka on yleensä laseri, näytekammion, optisen ilmaisimen ja tietokoneen, jossa on tarpeelliset ohjelmistot muodostaa tutkittavat spektrit. Käytetyimmät menetelmät esitellään seuraavaksi.

Ei-dispersioituvassa infrapunaspektroskopian (Non-dispersive infrared spectroscopy, NDIR) laitteistossa on infrapuna-alueella säteilevä valonlähde, jonka säteilystä osa absorboituu tutkittaviin kaasumolekyyleihin. Tässä käytetään laajakaistaista säteilyn lähdeä, näytekammiota, optisia suotimia ja ei-dispersioivaa sensoria. Suotimilla valikoidaan, mitä aallonpituuskaistaa halutaan ottaa vastaan ilmaisimelle. Mittauksissa yleensä tarvitaan myös referenssikaasu, jonka pitoisuus tunnetaan ja tiedetään, mitä aallonpituutta se absorboi tai absorboiko se yhtään. Sen jälkeen voidaan verrata referenssikaasun läpäisyyttä intensiteettiä tutkittavan kaasun läpäisyyseen intensiteettiin. Tällä tekniikalla ei saada korkean resoluution omaavia tuloksia.[4] Tämän laitteiston hyvä puoli on se, että se on helposti muodostettavissa ja se on halpa. ND-sensoreita käytetään esimerkiksi anestiasa, jossa seurataan hiilidioksidin pitoisuutta potilaan uloshengityksestä. [12]

Säädettävä diodilaseri absorptiospektroskopia (tunable diode laser absorption spectroscopy, TDLAS). TDLAS sisältää erilaisia sovelluksia, joiden ominaisuudet riippuvat käytettävästä laserista, mutta perus toimintaperiaate on kaikissa sama. Tässä säteilyn lähteenä käytetään erilaisia diodilasereita. Perus toimintaperiaatteena laserin lähettämä aallonpituus säädetään jonkin halutun aineen absorptioviivan kohdalle. Tämä tarkoittaa sitä kohtaa, missä aallonpituusalueella tai kohdassa aine absorboi valoa. Riippuen tutkittavan aineen absorptiosta, saadaan kaasun läpi menneen valon intensiteetti ja sen jälkeen voidaan kaavan (2.6) avulla laskea tämän molekyylin pitoisuus. Tällä laitteistolla voidaan mitata hyvinkin kapealla alueella absorboivia kaasuja. Tällä tekniikalla päästään mittaamaan kaasuja hyvin korkealla resoluutiolla. Tämä menetelmä sopii hyvin mittaamaan alhaisissa pitoisuuksissa (ppb) esiintyviä uloshengityskaasuja, jotka absorboivat voimakkaasti säteilyä. [1, 4, 11]

Jotkin uloshengitysmolekyylit joita halutaan tunnistaa, absorboivat hyvin heikosti säteilyä, jolloin tarvitaan erityisen hyvän herkkyyden omaava laitteisto. Tällaisia laitteistoja ovat

erittäin tehokkaat kaviteetti-vahvistetut absorptiospektroskopian sovellukset. Kaksi yleisintä tällaista sovellusta on kaviteettitehostettu absorptiospektroskopia (cavity-enhanced absorption spectroscopy, CEAS) ja kaviteetti vaimenemisaika spektroskopia (cavity ring-down spectroscopy, CRDS). Näiden sovellusten pelkistetty rakenne muodostuu valoa säteilevästä laserista, optisesta kaviteetista ja valosensorista. Näissä laitteistoissa saadaan huonosti absorboivat molekyylit absorboimaan enemmän säteilyä, koska kaviteetin peilit lisäävät säteilyn kulkemaa matkaa heijastamalla säteilyn monia kertoja tutkittavan kaasun läpi. Kaviteetin peilit ovat erittäin voimakkaasti heijastavia. [11]

CRDS:n toiminta perustuu kaviteetissa tapahtuvaan valon eksponentiaaliseen vaimenemiseen. Tässä sovelluksessa kaavaan (2.6) lisätään valon vaimenemisaika. Vaimenemisaikaa kutsutaan myös ring-down ajaksi. Vaimenemisaika voidaan mitata käyttämällä erittäin herkkää ilmaisinta kHz:n kaistanleveydellä. Mitatusta spektristä tunnistetaan haluttu molekyyli, joko sen viivanleveyden tai referenssikaasun avulla. Tällä laitteistolla voidaan mittausta suorittaa kolmella erilaisella tavalla. Säteilyn lähde voidaan käyttää nopeasti päällä, jolloin säteilyn loputtua nähdään spektrissä valon vaimeneminen. Valonlähde voidaan myös päästää näytekammion sisään yksittäisinä pulsseina, jolloin se aiheuttaa pulsseittain tapahtuvan eksponentiaalisen vaimenemisen mitatussa spektrissä. Kolmas tapa suorittaa mittauksia tällaisilla laitteistoilla on käyttää nopeasti säädettävää valonlähdettä, jolloin mukaan otetaan valon vaimenemisajan suuruinen vaiheensiirto. CRDS:ssä absorptio on suoraan ajan tai vaihesiirron funktio. [4, 11] Tässäkin sovelluksessa saadaan korkealla resoluutiolla mitattua absorptiospektri kapealla aallonpituuskaistalla.

CEAS eroaa CRDS:tä sen verran, että siinä on paljon pidemmät mittaussajat. Pidempien aikojen vuoksi voidaan käyttää yksinkertaisempia ilmaisimia, mutta silti saadaan säilytettyä erittäin hyvä tarkkuus ja herkkyys mittauksissa. CEAS tunnetaan eri kirjallisuuksissa myös nimillä ICOS ja CALOS[4, 11]

Esitellyillä laitteistoilla on kaikilla omat vahvuutensa ja laser absorptiospektroskopian laitteistot (Laser absorption spectroscopy, LAS) ovat tutkimuksen ja kehityksen kohteena lääketieteellistä diagnoosia varten, koska ne ovat helppo tukimus suorittaa, niin potilaalle kuin tutkimuksen suorittajalle ja mittaukset tapahtuvat nopeasti. Mittausaika on muutamien sekuntien luokkaa ja LAS-laitteistoilla pystytään myös mittaamaan alhaisissa pitoisuuksissa esiintyviä yhdisteitä. [11] Yhteenvetona NDIR on halpa ja yksinkertainen laitteisto, jolla mitataan laajalla aallonpituuskaistalla ja heikommalla resoluutiolla, kun TDLAS-tekniikalla pystyy mittaamaan valitulla kapealla kaistalla ja korkealla resoluutiolla aineen absorptiota. Kaviteetti vahvisteiset laitteistot mittaavat kapealla aallonpituusalueella, hyvin korkealla resoluutiolla ja huonosti absorboivia molekyylejä. LAS-tekniikat tarjoavat herkän ja selektiivisen tekniikan diagnosoida uloshengityskaasuja potilaasta.

3. HENGITYSILMAN MERKKIAINEET

3.1 VOC-yhdisteet ja merkkiaineet

Käytetyimmät diagnosointi tavat lääketieteessä on ottaa potilaasta veri- tai virtsanäyte, johon on liuenneena erilaisista sairauksista kertovia aineita. Kuitenkaan nämä tutkimusmuodot eivät anna parasta tapaa tutkia orgaanisia haihtuvia yhdisteitä (volatile organic compounds, VOC). Nämä yhdisteet ovat orgaanisia ja yleensä eri sairauksia ilmentäviä. VOC-yhdisteet eivät pysy liuenneena veri- tai virtsanäytteessä, vaan ne haihtuvat niistä hyvin helposti ilmaan. Tästä voidaan siis päätellä, että näitä yhdisteitä paras tapa diagnosoida on hengityskaasujen mittaaminen. Tässä työssä puhutaan myös hengitysilman merkkiaineista, joihin VOC-yhdisteiden voidaan olettaa kuuluvan. Merkkiaineet ovat siis tutkittuja molekyylejä tai yhdisteitä, jotka ilmentävät eri sairauksista. Ideaali tilanteessa yksi aine merkkaisi tietystä sairaudesta suoraan, mutta yleensä diagnoosiin tarvitaan useita merkkiaineita, jotta tulos on luotettava.[13] Tässä työssä keskitytään tällaisten yhdisteiden tunnistamiseen hengitysilma-asta, jotka ovat tutkitusti keuhkosityöpää ilmentäviä.

Merkkiaineista ollaan kiinnostettu sen vuoksi, koska ne ilmentävät sairauksia jo niiden varhaisessa vaiheessa. Ihmisen keuhkojen kautta tapahtuu hapen kulkeutuminen verenkiertoon ja hiilidioksidin poistuminen elimistöstä. Keuhkorakkuloissa tapahtuvassa kaasujenvaihdon yhteydessä kehosta uloshengitysilmaan diffusoituu erilaisia yhdisteitä ja VOC-yhdisteet haihtuvat verestä suoraan hengitysilmaan. Uloshengityksen merkkiaineet ilmentävät myös erilaisia metabolisia tapahtumia, joten niiden avulla voidaan myös tutkia vaikuttaako jokin lääkitys oikealla tavalla. [14]

Jotta näitä yhdisteitä voidaan tutkia ja käyttää diagnosointiin, on erilaisia merkkiaineita jouduttu tutkimaan millä aallonpituusalueilla ja kuinka suurella intensiteetillä ne absorboivat. Tutkittua ja todennettua dataa on tallennettu erilaisiin tietokantoihin, kuten tässä työssä tutustuttuun HITRAN-tietokantaan. Näistä aineista on tallennettu tarvittavia parametrejä, joiden avulla saadaan muodostettua aineen absorptiospektri. Jokaiselle aineelle on oma ominainen spektrin kohta, jossa muodostuu spektriipiikeistä hienojakoinen kuva, jonka avulla aine voidaan tunnistaa ja tätä kohtaa spektrissä kutsutaan spektriseksi sormenjäljeksi. [1] Uloshengitys ilma sisältää monia ilmakehän yhdisteitä, kuten vettä ja tyypeä kohtalaisen isoissa pitoisuuksissa, mutta VOC-yhdisteet esiintyvät alhaisissa pitoisuuksissa. Kuten kappaleessa 2.3 kerrottiin, voidaan esimerkiksi hiilidioksidia mitata

NDIR laitteistolla, koska sitä esiintyy suuria pitoisuuksi uloshengityksessä. Toisaalta VOC-yhdisteitä mitattaessa tarvitaan herkempiä ja tarkempia laitteistoja, kuten TDLAS, CEAS ja CRDS.

3.2 Keuhkosityövän merkkiaineet

Keuhkosityövän tiedetään olevan yksi vaikeimmista syövän muodoista. Keuhkosityövän yleisin aiheuttaja on tupakointi. Tupakka sisältää monia erilaisia karsinogeeniä, eli aineita jotka pystyvät vaurioittamaan ihmisen tervettä DNA:ta. Keuhkosityöpä ja kuten muutkin syöväet syntyvät, kun solut alkavat jakaantumaan hallitsemattomasti. Solujen jatkaessa hallitsematonta jakaantumista yleensä muodostuu kasvain. [15] Kasvainten hoitoon on onneksi hoitokeinoja, mutta tässä työssä keskitytään siihen, miten keuhkosityöpä voidaan diagnosoida kaasujen tunnistuksen avulla. Koska keuhkosityöpä on aggressiivinen ja vaikea syöpämuoto, halutaan se diagnosoida jo sen varhaisessa vaiheessa. Mitä aikaisemmin syöpä pystytään diagnosoimaan, sitä paremmat mahdollisuudet sen leviäminen on estää ja jopa parantaa kokonaan pois. Hengitysilman mukana tulevien merkkiaineiden tunnistus on siis toimiva ja vielä tutkimus tasolla oleva tapa havaitsemaan jo alkuvaiheessa oleva kasvain keuhkoissa.

Esimerkkinä taulukossa 3.1 on esitetty viisi merkkiainetta, jotka uloshengityksessä ilmentävät riittävän suurina pitoisuuksina keuhkosityöpää. Monet näistä aineista ovat käytössä teollisuudessa tai muissa arkipäiväisissä asioissa, kuten monet kynsilakanpoistoaineet sisältävät asetonia. Monesti näitä aineita sisältyy ihmisen uloshengityskaasuun, jos on ollut altistuneena kyseisille aineille, mutta tarkoituksena on kuitenkin selvittää se, miten keuhkosityövän solut tai niiden metabolia muodostaa ihmiskehossa näitä myrkyllisiä yhdisteitä. Toisaalta ihmisen omien puolustusmekanismien aloittaessa syöpäsolujen tuhoamista voi aiheuttaa epätavallisia reaktioita solujen metaboliassa ja muodostaa näitä kyseisiä aineita.

Taulukko 3.1. Tutkittuja keuhkosityöpää ilmentäviä merkkiaineita ja tekniikat joilla on saatu mitattua kyseisiä aineita uloshengityksestä.

Merkkiaine	Tekniikka	Havaitsemisraja ja mittausaika	Spektrinen sormenjälki(μm)	Viite
asetaldehydi	TDLAS	80 ppb ja 5s	5,79	[1]
asetoni	CRDS	0,2 ppm	0,266	[1]
etaani	ICOS(CEAS)	0,48 ppb ja 1 s	3,35	[11]
formaldehydi	ICOS	150 ppb	3,53	[1]
	TDLAS	320 ppt	3,53	[1]
bentseeni	TDLAS	11,5 ppm ja 1s	14,8	[4]

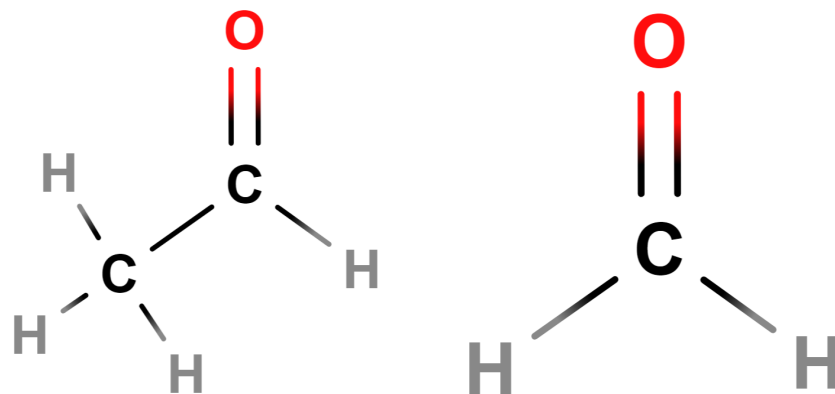
Taulukosta 3.1 nähdään, että pitoisuudet mitä pystytään mittaamaan on hyvin pieniä ja

mittausajat vain muutaman sekunnin. Taulukkoon on myös määritelty aineelle ominainen spektrinen sormenjälki mikrometreinä. Tässä siis nähdään konkreettisesti se, että tutkimmalla uloshengitysilmaa saadaan nopeita tuloksia. Toisaalta, jotta tutkimusmuotoa voidaan käyttää lääketieteessä, täytyy tehdä paljon tukimusta siitä, miten eri aineet ilmentävät mitäkin ja missä pitoisuuksissa.

Keuhkosityöpää ilmentäviä merkkiaineita on löydetty 22 VOC-yhdisteen muodostamista aineista, varsinkin alkaanien ja bentseenin johdannaisaineista [13, 16, 17]. Tämä myös näkyy taulukkoon 3.1 listatuista aineista, koska kaikki ovat orgaanisia yhdisteitä. Toisaalta tutkimukseen vaikuttaa se, mikä muu elimistössä saa aikaan joidenkin merkkiaineiden syntymisen. Esimerkkinä voimme käyttää etanolia eli juotavassa ja päihdyttävässä muodossa olevaa alkoholia. Etanolin pitoisuutta voidaan mitata alkometrillä ihmisen hengityksestä alkoholin juomisen jälkeen, mutta toisaalta etanolia muodostuu erilaisissa sairauksissa kehossa, kuten keuhkosityövässä[18]. Eli on siis tärkeä mitata tutkimuksissa erilaisissa mittausolouhteissa, terveitä, sairaita, erilaisia päihteitä käyttäneitä ja eri ikäisiä, jotta saadaan mahdollisimman hyvin tietoa, miten paljon merkkiaineiden pitoisuudet hengitysilmassa johtuvat sairaudesta.

3.3 Asetaldehydi ja formaldehydi keuhkosityövän merkkiaineina

Asetaldehydi ja formaldehydi ovat molemmat aldehydi ryhmään kuuluvia kemiallisyhdisteitä. Asetaldehydin kansainvälisen teoriittisen ja sovelletun kemian liiton (International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC) nimeämiskäytänteiden mukaan se on nimeltään etanaali ja IUPAC:n nimeämissääntöjen mukaan formaldehydi on metanaali. Kuvasta 3.1 nähdään näiden yhdisteiden rakennekaavat ja voidaan aineiden todeta muodostuvan lyhyistä hiiliketjuista, joissa happi on sitoutuneena kaksoissidoksella hiiliatomiin.



Kuva 3.1. Asetaldehydin ja formaldehydin rakennekaavat.

Molemmat aineet ovat kevyitä ja heikkoja vuorovaikutus voimia molekyylien välille muodostavia aineita. Molemmissa yhdisteissä on hiili-happi kaksoissidos ja yksinkertaisia hiili-

vety sidoksia, kuten kuvasta 3.1 nähdään. Koska molekyylit ovat kevyitä ja lyhyistä hiiliketjuista muodostuneita yhdisteitä, niin molemmat yhdisteet ovat huoneenlämmössä kaasuolomuodossa.[8] Tästä siis voidaan päätellä, että nämä aineet esiintyessään ihmisessä haihtuvat verestä hengitysilmaan kaasujenvaihdon yhteydessä keuhkoissa. Nämä siis ovat VOC-yhdisteitä.

Näitä aineita kertyy ihmiseen jonkin verran myös muualta ympäristöstä ja molemmat aineet suurina pitoisuuksina ovat ihmiselle vaarallisia. Asetaldehydin pitoisuus on terveen ihmisen uloshengityksessä alle 22 ppb. [13] Formaldehydiä valmistetaan teollisuudessa hapettamalla metanolia ja asetaldehydin muodostus tapahtuu hapettamalla eteeniä. [8]

Tutkimuksessa [19], jossa tutkittiin hengityksen mukana tulevia aldehydejä, tutkittavina oli terveitä, tupakoitsijoita ja jo diagnosoituja keuhkosityöpä potilaita. Tutkimuksen tuloksissa suurimmat pitoisuudet asetaldehydiä ja formaldehydiä löytyi keuhkosityöpää sairastavien näytteistä. Asetaldehydiä voi muodostua syövän vaikutuksesta, jos syöpäsolun pinnalla on tyydyttämättömiä rasvahappoja. Näiden lipidien peroksidaation (hapettumisen) vuoksi syntyy lopputuotteena aldehydeja. Toisaalta asetaldehydin suuret määrät hengityksessä myös kertoo kasvaimen pahalaatuisuudesta. [19]

Formaldehydiä muodostuu kehossa metabolisissa taphtumisissa erittäin pieniä määriä. Suurissa määrin uloshengityksessä se ilmentää keuhkosityöpää. Formaldehydiä muodostuu esimerkiksi immuunimodulaarisen entsyymin (immunomodulatory enzyme indoleamine (2,3)-dioxygenase, IDO) toimiessa kehossa ja sen aiheuttamien reaktioiden vuoksi. On tutkittu, että IDO-reaktiota tapahtuu hyvin paljon enemmän syöpää sairastavilla, jolloin formaldehydin määrä uloshengityksessä lisääntyy. [17]

4. MALLINNUS

Kappaleessa 3 esiteltiin yleisesti VOC-yhdisteitä ja erilaisia merkkiaineita, jotka ilmentävät sairauksia ja keskityttiin ennenkaikkea niihin aineisiin, mitkä on tutkimuksilla liitetty ilmentämään keuhkosityöpää. Nyt tutustaan siihen miten näidenä molekyylien absorptiota voidaan mallintaa ja mitä tietoja siihen tarvitaan.

Mallinnuksessa käytetään HITRAN- tietokantaa, jossa on monien ilmakehässä olevien kaasumolekyylien spektrien muodostamiseen tarvittavat tiedot ilman mittauksen fyysistä suorittamista. HITRAN-tietokannan avulla pystytään mallintamaan sähkömagneettisen säteilyn absorptiota radioaalloista näkyväänvaloon asti. HITRAN-tietokantaan dataa on alettu keräämään jo vuonna 1960 infrapuna-alueelta, mutta vuonna 1980 tietokantaan alettiin lisäämään tutkittua dataa muiltakin valon aallonpituusalueilta. [20]

Tässä työssä mallinnukseen käytetään HITRAN-tietokannan versiota vuodelta 2012. Tämä versio sisältää 37 eri molekyylin yli seitsemän miljoona spektriviivaa[9]. HITRAN-tietokantaan tallennettuja asioita pääsee mallintamaan esimerkiksi matlabilla, mitä tässä työssä käytetään. Sitä varten on luotu varsin helppokäyttöinen funktio, joka vaatii tietyt parametrit, jotta absorptiospektri saadaan muodostettua matlabilla. Kaikkia molekyyliä mitä tietokanta sisältää ei ole saatavilla tämän kyseisen koodin käyttöä varten, vaan spektrin datan saa suoraan HITRAN nettisivuilta.

Eri molekyylien tiedot, kuten absorptiokerroin ja spektriviivan puoliarvonleveys, on tallennettuna HITRAN-tietokantaan. Tietyn molekyylin spektrin saa laskettua ja piirrettyä käyttämällä matlab koodia niemeltä spektri.m[20]. Tähän funktioon syötetään tarvittavat parametrit ja tämä funktio kutsuu koodia spektrinlaskenta.m[20], joka käyttää HITRAN-tietokannasta saatavia tietoja. Parametrit jotka spektri.m koodille tarvitsee itse syöttää on lueteltu taulukossa 4.1.

Kohdassa kuvaajan piirto valitaan seitsemästä eri suureesta, minkä mukaan spektri piirretään. Valittavana on esimerkiksi absorptanssi, mikä esitettiin kaavassa 2.7. Toinen tapa kuvata absorptiota on piirtää spektri absorptiokertoimen avulla, kuten kuva 2.2 on piirretty. Syötettävien parametrien avulla saadaan päätettyä olosuhteet, joissa haluttuja molekyyliä voidaan mallintaa. Keuhkoista tuleva kaasu on noin $37^{\circ}C$, joten kun haluamme mallintaa merkkiaineita voimme valita kaasun lämpötilaksi sen, mitä se oikeastikin olisi. Mallinnuksen hyviä puolia on myös se, että spektri saadaan piirrettyä monen eri

Taulukko 4.1. *Spektri.m* matlab koodiin tarvittavat parametrit.

Parametri ja yksikkö	Tarkoitus
Molekyylin molekyylinumero	Valitaan mallinnettava molekyyli
Syöteyksikkö (nm, cm^{-1} , MHz)	Se missä yksikössä spektri halutaan
Piirtoalueen alaraja (nm, cm^{-1} , MHz)	Alin syöteyksikön arvo mistä spektriä aletaan piirtää
Piirtoalueen yläraja (nm, cm^{-1} , MHz)	Ylin syöteyksikön arvo mihin spektri piirretään
Konsentraatio (ppm)	Missä konsentraatiossa halutaan molekyyliä mallintaa
Lämpötila ($^{\circ}\text{C}$)	Missä lämpötilassa halutaan mallintaa
Kaasun kokonaispaine (mbar)	Missä paineessa halutaan kaasua mallintaa
Näytteenpituus (cm)	Miten pitkän matkan valo kulkee mallinnettavan kaasun läpi
Viivanmuotofunktion valinta	Valitaan kolmesta eri spektriviivan leveämistä mallintavista funktioista yksi
Kuvaajan piirto	Minkä absorptiota kuvaavan suureen mukaan halutaan kuvajaa piirtää
Kuvan piirto	Kuvaaja piirretään
Resoluutio	Kuvaajan laskentapisteitä määrä aaltolukua kohden

suureen funktiona. Spektriä voidaan myös tarkastella eri viivanlevenismekanismilla, joita ovat Doppler leveäminen, Lorenz leveäminen ja Voigt leveäminen[3]. Komento, joka kutsuu funktiota ja piirtää halutun molekyylin spektrin on esimerkiksi vedelle seuraava: $[x,y]=\text{Spektri}(1,2,100,8000,10000,20,1013.25,10,1,5,1,1000)$. Komennossa annetut parametrit noudattavat samaa järjestystä, kuin taulukossa 4.1.

5. TULOKSET JA ANALYYSI

Tässä kappaleessa esitellään formaldehydin ja asetaldehydinin spektrejä, jotka on mallinnettu HITRAN-tietokannasta saatavien tietojen avulla, käyttäen kappaleessa 4 esiteltyä matlab koodia. Lopuksi verrataan miten paineleveneminen vaikuttaa spektrioppiikkien tunnistamiseen, kun samassa spektrissä on useamman kaasun absorptio.

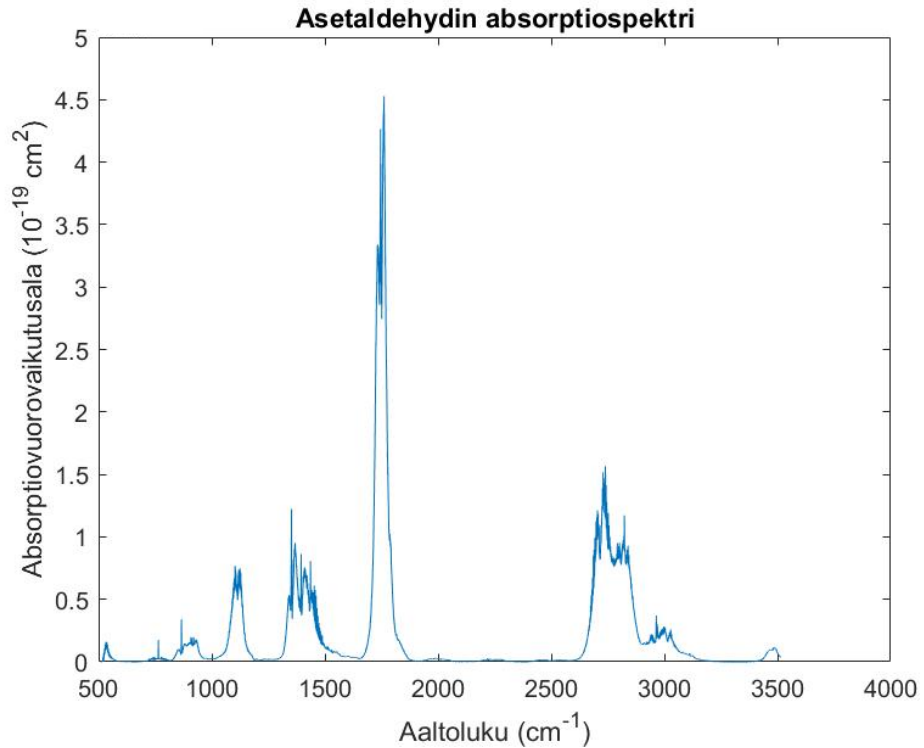
Oikeissa mittauksissa täytyy ottaa huomioon todella paljon asioita, jotka vaikuttavat lopulliseen mittaustulokseen ja siitä suoritettavaan diagnoosiin. Asioita jotka vaikuttavat ja jotka täytyy ottaa huomioon ovat esimerkiksi, otetaanko näyte yksittäisestä hengityksestä vai monen henkäyksen summasta, onko näytekaasu kulkenut nenän vai suun kautta, laimentuuko mitattavat merkkiaineet tai tapahtuuko kemillisiä reaktioita esimerkiksi veden kanssa. [13] Tuloksissa nähdään myös kuva, missä on otettu huomioon vesihöyrystä aiheutuva häiriö mittauksissa.

Seuraavaksi esitellään mallinnuksen tuloksia ja kuvaajia asetaldehydista ja formaldehydistä. Taulukossa 5.1 on esitetty asetaldehydinin mallinnusparametrit ja olosuhteet missä spektri 5.1 on muodostettu. Levenemismekanismi kertoo, että mittausta on tehty typpikaasussa, jolloin se aiheuttaa asetaldehydinin spektriin painelevenemistä, kun typpimolekyylit törmäilevät asetaldehydi molekyyleihin. Mallinnukset on tehty infrapuna-alueella, koska sen säteilyn alue aiheuttaa vibraatio- ja rotaatiotilojen virittymisen, kuten kappaleessa 2 kerrottiin. Mallinnukset siis suoritetaan aallonpituusalueella 0,7-1000 μm , joka vastaa aaltolukuina aluetta 14000-10 cm^{-1}

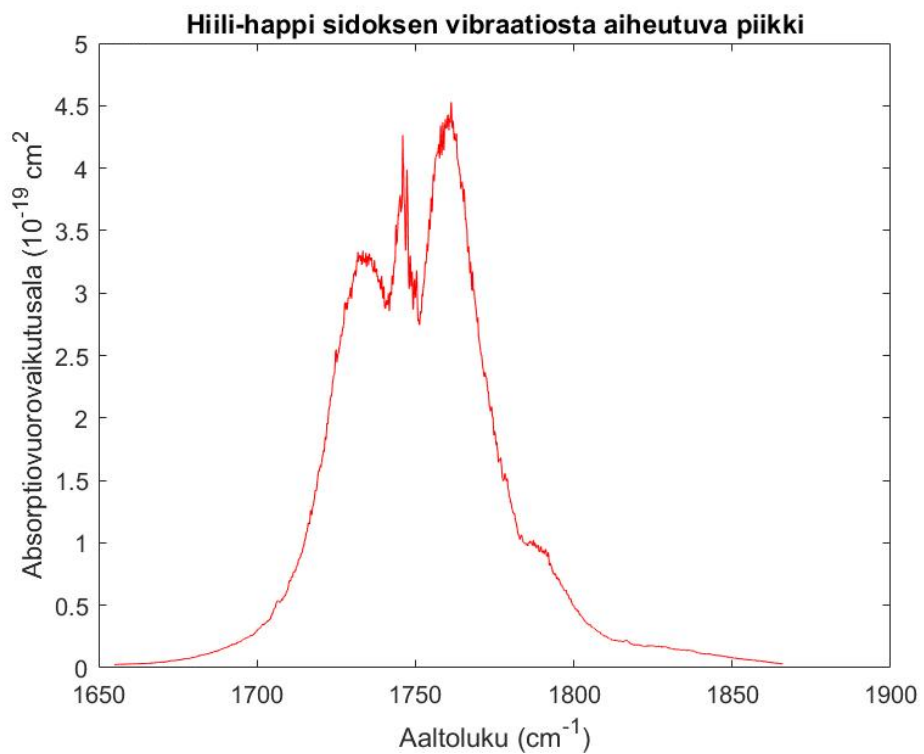
Taulukko 5.1. Asetaldehydinin mallinnusparametrit [9]

Aaltolukualue/ cm^{-1}	Lämpötila/K	Paine/bar	resoluutio	levenemismekanismi
510-6500	298,15	1,0123	0,112	N2

Asetaldehydinin tutkittu osa hengitysmittauksissa spektrisestä sormenjäljestä löytyy aaltolukualueelta 1680-1820 cm^{-1} . Taulukon 3.1 mukaan sormenjälki löytyy kohasta 5,79 μm eli aaltolukua 1727 cm^{-1} vastaavasta kohdasta.[1] Kuva 5.1 on muodostettu HITRAN-tietokannasta saatavan datan avulla käyttämättä mallinnuksessa esiteltyä koodia. Kuvasta 5.1 voidaan erottaa myös eri sidoksille ominaiset absorptiopiikit. Hiili-happi kaksoisidoksen tiedetään absorboivan aaltolukualueella 1700 cm^{-1} . Asetaldehydissä olevat hiili-happi kaksoisidokset absorboivat valoa ja näin muodostavat absorptiopiikin kohtaan 1700

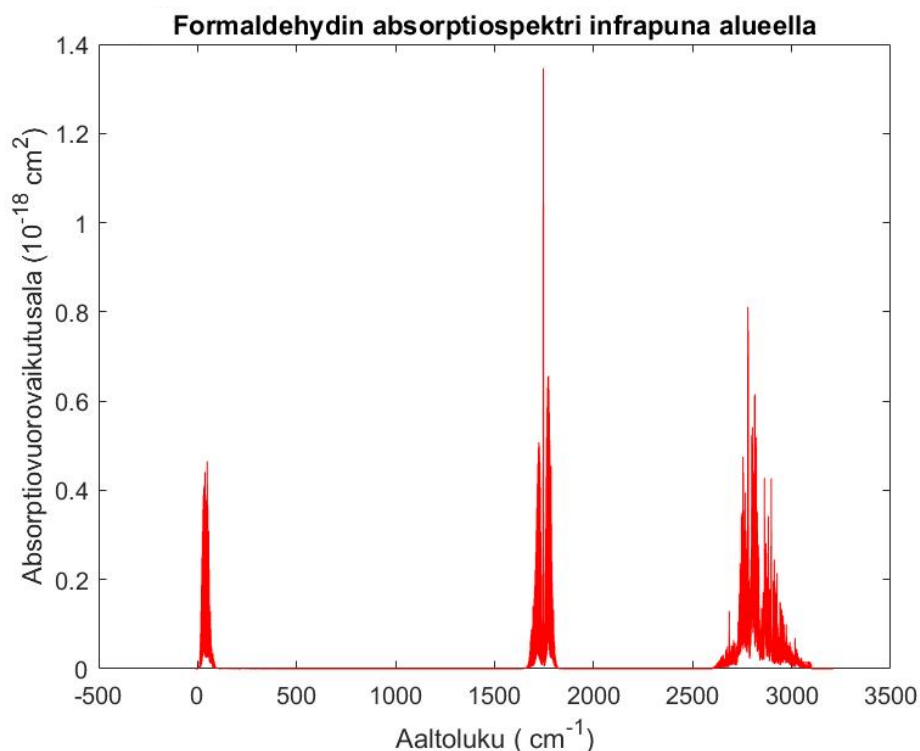


Kuva 5.1. Asetaldehydin absorptiospektri infrapuna-alueella, jossa absorptio on ilmaistuna absorptiovuorovaikutusalueen avulla[9].



Kuva 5.2. Asetaldehydin spektristä poimittu hiili-happi kaksoissidoksen aiheuttama absorptiopeikki [9].

cm^{-1} spektrissä.[8] Kuvaajassa se näkyy korkeimpana piikkinä. Hiili-happi sidos on vahva sidos sen kovalenttisen kaksoisidos luonteensa vuoksi, jolloin sidos ei kierry helposti, joten siihen tarvitaan paljon energiaa, jotta sidos saataisiin värähtelemään. Tämä piikki on esitetty tarkemmin kuvassa 5.2. Piikin vahvuus johtuu myös siitä, koska hiili-happi sidos on erittäin polaarinen sidos, jolloin sen absorboiman energian määrä on intensiteetiltään suurin. Hiili-vety sidokset eivät ole yhtä vahvoja sidoksia kuin edellämainittu kaksoisidos, jolloin tämä sidos ei absorboi valoa niin paljoa, mikä näkyy asetaldehydin spektrissäkin kohdassa $2700\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$. Sidosten absorptiokyky vaihtelee sen mukaan, millaisissa yhdisteissä ne esiintyy. Kolmas sidostyyppi, jota asetaldehydissä esiintyy on hiili-hiili sidos. Tämän sidoksen absorptiopiikki löytyy aaltoluku alueelta $700\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$. [8] Tämä nähdään myös spektrissä pienenä pikkinä verrattuna muiden sidosten aiheuttamiin piikkeihin.



Kuva 5.3. Formaldehydin absorptiospektri normaalissa ilmanpaineessa ja 37°C aseteesa absorptiovuorovaikutusalan mukaan piirrettynä.

Kuvassa 5.3 nähdään formaldehydin absorptiospektri infrapuna-alueella. Kuvasta 5.3 nähdään myös sen tutkittu osa spektrisestä sormenjäljestä hengitysmittauksissa, mikä on kohdassa 2883 cm^{-1} [1]. Kuvasta voidaan myös tunnistaa hiili-happi kaksoisidoksien ja hiili-vety sidoksien aiheuttamat piikit, samoin kuin asetaldehydin spektristä. Spektri on piirretty käyttäen kappaleessa 4 esiteltyä koodia spektri.m ja spektri on piirretty komennolla $[\text{d},\text{n}]=\text{Spektri}(20,1,0,3200,1000,37,1013.25,100,3,6,1,50)$ Komennossa on parametrit samassa järjestyksessä kuin taulukossa 4.1. Formaldehydin pitoisuus on annettu komentoon hyvin pienenä, koska oikeasti formaldehydin pitoisuus olisi hyvin alhainen diagno-

soitavan henkilön uloshengityksessä. Lämpötila on myös valittu vastaamaan uloshengityksen lämpötilaa, mutta sillä ei ole merkittävää vaikutusta mallinnuksen tulokseen.

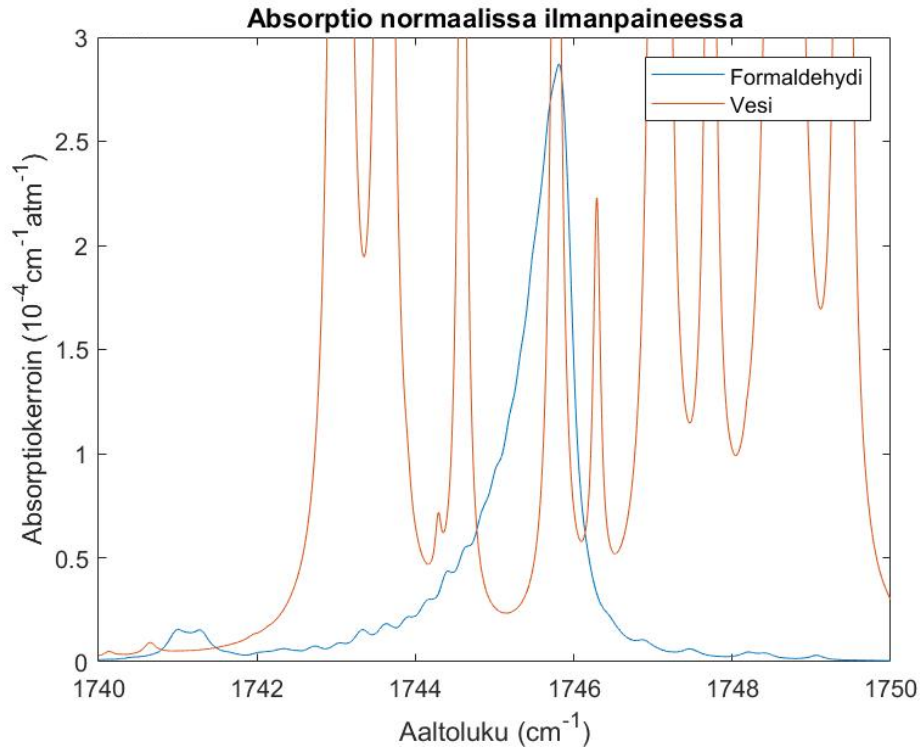
Formaldehydin spektrit on piirretty käyttäen Voigt-leveämistä, mikä siis vaikuttaa absorptio piikkejen muotoon ja leveyteen. Mallinnusohjelmalla on mahdollisuus valita levenemisfunktioiksi, Voigt-, Doppler- tai Lorentz-viivanlevenemismekanismit. Nämä mallit on kehitetty sitä varten, että voidaan mahdollisimman tarkasti mallintaa spektrejä ja ottaa huomioon asiat mitkä leventävät spektriviivoja, vaikka ideaalitalanteessa niiden oletteisiin olevan erittäin kapeita. [3] Spektriviivojen levenemistä tapahtuu molekyylien välisten törmäysten, absorptio heikentymisen ja lämpöliikkeen vuoksi. Lorentz-profiili mallintaa luonnollisen leveämisen ja törmäysten vuoksi tapahtuvaa viivan leveämistä. Dopplerissa otetaan huomioon atomien lämpöliike ja Voigt yhdistää Dopplerin ja Lorentzin funktiot.[21]

Mallinnetut spektrit on hyvä tapa verrata mitattuun spektriin löytyvätkö molekyylien absorptio piikit samoista kohdista tai mallinnuksen avulla tiedetään, mitä aallonpituuskaistaa täytyy käyttää mittauksissa löytääkseen tietyt molekyylit. Vertaamalla mitattua spektriä mallinnettuun spektriin voidaan molekyyliä myös tunnistaa. Yllä esitetyt spektrit eivät ole tarpeeksi kapealla alalla, jotta niitä olisi helppo verrata tiettyyn yhteeseen tutkittavaan piikkiin, vaan mallinnettujen spektrien yksittäisiä piikkejä täytyisi tarkastella kapeammassa ikkunassa. Nyt spektrit ovat siis vain suuntaa antavia mistä kohtaa aallonpituuskaistaa löytää eri sidoksien vibraatiosta tai rotaatiosta aiheutuvat piikit.

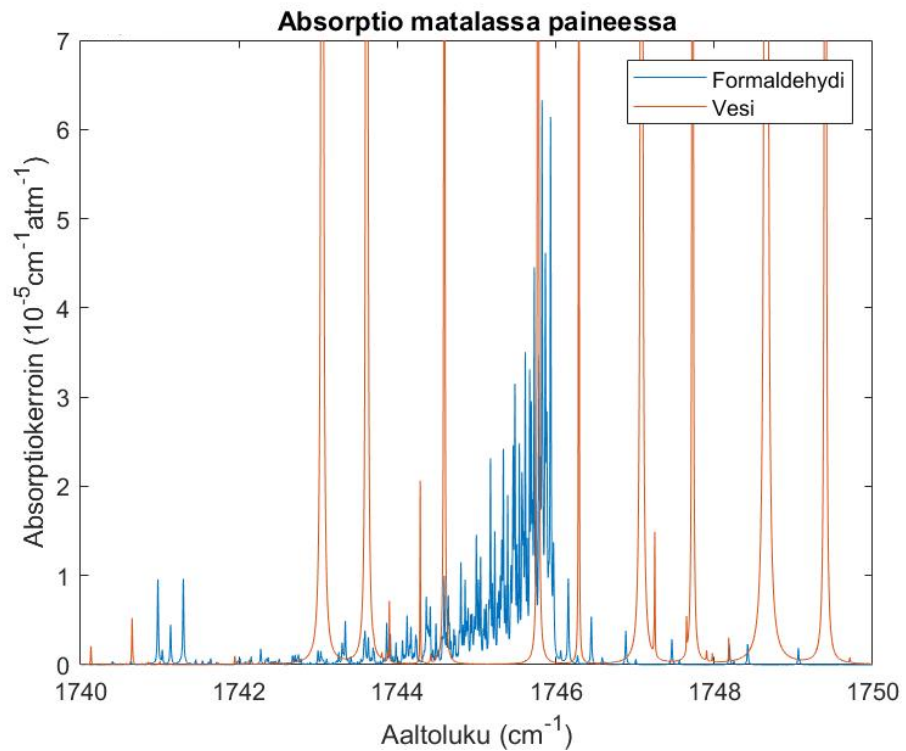
Mitattaessa oikeaa uloshengityskaasua saataisiin tuloksiksi spektrejä, joissa näkyisi myös muut asetaladehydinin ja formaldehydin kanssa samoilla alueilla absorboivien aineiden piikit. Uloshengityksessä on suuri määrä myös muita kaasuja, kuten hiilidioksidia ja vettä. Tällöin tarvitaan selektiivinen laitteisto, joka pystyy mittaamaan tietyn aineen tarkat absorptioviivat. Esimerkiksi lämpötilan ja paineen muutoksilla saadaan säädettyä tarkkuutta mittauksissa riippuen mitattavista molekyyleistä. Otetaan tarkempaan käsittelyyn TDLAS tekniikka, millä voidaan säätää tarkasti, mikä alue halutaan mitata.

TDLAS tekniikalla voidaan säätää valonlähde erittäin kapealle alueelle, jolloin voidaan siis päättää poimia vain sillä kaistalla absorboivien molekyylien spektrit. On siis helpompi tutkia kapeita piikkejä, koska silloin eri aineiden piikit eivät mene niin helposti päällekkäin, jolloin saadaan tärempia tuloksia. Mallinnetaan veden ja formaldehydin absorptiota kapealla kaistalla muuttaen painetta alemmaksi. Otetaan käsittelyyn aaltoluku alue $1740-1750 \text{ cm}^{-1}$. Vedellä on heikkoa absorptiota tällä alueella, mutta suhteessa formaldehydin pitoisuuksiin se on tarpeeksi suurta. Paineen nostaminen näytekammiossa, missä tutkittava kaasu on, lisää molekyylien törmäyksiä, jolloin spektriviivat levenevät Lorentz-viivanlevenemisen mukaisesti. Lämpötilan nostaminen vaikuttaisi myös lämpöliikkeen kautta spektriviivoja leventävästi. Mallinnuksessa siis kokeillaan miten paineen aleneminen vaikuttaa piikkeihin.

Mallinnuksessa voidaan valita itse eri aineiden spektrien piirto ja erottaa ne helposti, mut-



Kuva 5.4. Formaldehydin ja veden absorptio normaalissa ilmanpaineessa absorptiokerroimen avulla ilmaistuna. Spektrin absorptiopiikit ovat leveitä ja päällekkäin.



Kuva 5.5. Formaldehydin ja veden absorptio matalassa paineessa absorptiokertoimen avulla ilmaistuna. Paineen aleneminen on saanut enemmän absorptiopiikkejä esiin.

ta oikeassa mittauksessa ei pystyisi suoraan erottaamaan veden ja formaldehydin piikkien mennessä päällekkäin kummasta absorptio johtuu. Oikeassa mittauksessa samassa kohtaa voi olla useammankin kuin kahden aineen absorptiota. Kuvassa 5.4 nähdään normaalissa ilmanpaineessa ja kehon lämmössä piirretty mallinnusspektri, jossa formaldehydin ja veden absorptiopiikit ovat päällekkäin. Tämä ei olisi hyvä paine näytekammiossa kaasulle mitattaessa formaldehydi pitoisuutta potilaasta, koska tulos ei olisi tarkka veden ja formaldehydin absorptiopiikkejen lomittumisen vuoksi. Toisaalta kuten kuvasta 5.5 huomataan paineen alentuessa absorptiopiikkien kapenevan huomattavasti, jolloin ne on helpompi erottaa toisistaan. Tätä ongelmaa voidaan lähestyä myös ajattelemalla normaalissa ilmanpaineessa mitattua spektriä, jossa olisi samalla kaistalla veden, hiilidioksidin ja formaldehydin absorptio. Tulokseksi mittauksessa saataisiin jotain kuvan 5.4 tapaista, mutta eri aineiden absorptio näkyisi vai yhtenä leveänä piikkinä spektrissä. Painetta alentamalla saataisiin mittauksessa paljon erotellumpi spektri, jossa piikkejä olisi paljon enemmän nähtävissä. Mitä enemmän ja kapeampia piikit ovat, niin sitä helpommin aineiden tunnistaminen tapahtuu.

Mittaus voitaisiin siis suorittaa käyttämällä TDLAS tekniikkaa ja valita kapeita aallonpituus pätkiä, mistä absorptio halutaan mitata. Näytekammion tulisi olla tiivis, jotta sinne saadaan haluttu paine aikaiseksi kaasulle. Erilaisia näytekammioita on paljon ja eri tarkoituksiin sopivia ja niistä on kerrottu lähteessä [4]. Mittaus voitaisiin suorittaa myös NDIR tekniikalla, mutta tulos ei olisi käytettävä. Spektriin syntyisi todella paksuja absorptioviivoja, joista ei saisi edes paineen muutoksilla tarpeeksi kapeita. Toisin sanoen NDIR laitteiston selektiivisyys ei riitä uloshengityskaasujen pienien pitoisuuksien mittamiiseen. TDLAS taas on erittäin selektiivinen, eli sillä pystytään helposti valitsemaan kapea kaista mitä valonpituutta kaasun läpi syötetään ja saamaan luotettavia tuloksia sillä kaistalla tapahtuvasta absorptiosta. Laser voitaisiin säätää esimerkiksi vastaamaan kuvan 5.4 aaltolukua 1745 cm^{-1} , jolloin ainoastaan siinä kohtaa absorboivan molekyylin piikki saataisiin mitattua.

6. YHTEENVETO

Työn tarkoituksena oli tutustua absorptiospektroskopiaan ja sen sovelluksiin kuinka uloshengityskaasuja voidaan tällä tekniikalla mitata ja tunnistaa. Työn teoria osuudessa käsiteltiin absorptiospektroskopiaa ja tämän sovelluksia. Työssä tutustuttiin tarkemmin kahteen aldehydi ryhmään kuuluvaan yhdisteeseen, jotka ilmentävät riittävinä pitoisuuksina uloshengityksessä keuhkosityvästä. Työn tarkoituksena oli päästä tutkimaan minkälaisia spektrejä mallinnuksen avulla voidaan toteuttaa näille aineille ja ovatko ne vertailu kelpoisia mitattaviin tuloksiin. Työssä ei ole kokeellista osuutta.

Mallinnuksessa käytettiin hyväksi HITRAN-tietokantaan tallennettujen molekyylien spektridataa. Formaldehydin mallinnus tapahtui käyttäen helppokäyttöistä matlab koodia, johon saa itse valita mallinnuksessa käytettävät olosuhteet. Asetaldehydin mallinnusta varten spektritiedot sai suoraan HITRAN-tietokannasta, jonka jälkeen matlabin avulla sai piirrettyä asetaldehydin absorptiospektrin.

Molempien mallinnettavien molekyylien spektreistä pystyi tunnistamaan eri absorptiopiikkejä. Asetaldehydin spektri oli odotetusti monimutkaisempi kuin formaldehydin, koska asetaldehydissa on enemmän sidoksia. Eri sidoksista johtuvien vibraatiotilojen virittymisen aiheuttamat absorptiopiikit löytyivät oikeilta kohdilta spektrejä. Esitetyt spektrit eivät olleet kovin tarkalle aaltolukualueelle rajattuna vaan spektrit piirrettiin rajautuen infrapuna-alueelle.

Oikeissa uloshengityskaasujen mittauksissa on tärkeää saada mitattua juuri oikeita molekyyliä ja mahdollisimman häiriö vapaasti. Mallinnuksessa keskityttiin myös siihen, miten muut uloshengityksen mukana tulevat kaasut näkyisi tutkittavan molekyylin spektrissä. Formaldehydi ja vesi absorboivat molemmat aaltoluku alueella 1700 cm^{-1} , jolloin tässä kohtaa tutkittaessa spektrissä näkyy molempien molekyylien absorptio. Mallinnuksessa pyrittiin siihen, että päällekkäin olevat leveät absorptiopiikit saataisiin kapeiksi, jolloin spektristä pystyisi erottelemaan minkä molekyylin absorptiosta mikäkin piikki on syntynyt. Tähän päästiin, kun tehtiin vertailua miten paineen muutokset vaikuttavat piikkien levenemiseen. Suuremmissa paineissa molekyylit törmäilevät toisiinsa enemmän, jolloin spektrinviivat levenevät. Paineen alentamisella saatiin spektriviivat kapeiksi ja toisistaan hyvin erotettaviksi. Lämpötilan muutoksilla ei ollut näkyvää vaikutusta.

Lopuksi työssä pohdittiin, sitä millä LAS-tekniikalla voitaisiin suorittaa uloshengityskaasu-

jen mittausta ja varsinkin millä tekniikalla saadaan valittua kapeat aallonpituuskaistat, jotta saadaan mitattua tiettyjen molekyylien kapeita absorptiopiikkejä. TDLAS on selektiivinen, herkkä ja helppokäyttöinen tekniikka, jonka laser saadaan säädettyä säteilemään kapealla aallonpituuskaistalla.

LÄHTEET

- [1] Wang, C. ja Sahay, P. Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits. *Sensors* 9.10 (2009), s. 8230–8262.
- [2] *NORDCAN (Association of the Nordic Cancer Registries, ANCR)*. URL: <http://www.ancr.nu/cancer-data/nordcan-on-the-web/>.
- [3] Hollas, J. M. *Modern spectroscopy*. John Wiley and Sons Ltd, 2004. 439 p.
- [4] Hodgkinson, J. ja Tatam, R. P. Optical gas sensing: a review. *Measurement Science and Technology* 24.1 (2012), s. 012004.
- [5] Penner, M. H. Basic principles of spectroscopy. *Food analysis*. Springer, 2017, s. 79–88.
- [6] J. Shezmin Zavahir Yada Nolvachai, P. J. Molecular spectroscopy- Information rich detection for gas chromatography. *OXFORD: Elsevier B.V* (2018). URL: [Web%20of%20Science](http://www.elsevier.com/locate/S0020717918300020).
- [7] *Chemistry*. URL: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Molecular_and_Atomic_Spectroscopy_\(Wenzel\)/2](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Molecular_and_Atomic_Spectroscopy_(Wenzel)/2).
- [8] Bruice, P. Y. *Organic chemistry*. Global edition. Harlow, Essex, England: Pearson, 2017.
- [9] Gordon, I., Rothman, L., Hargreaves, R., Hashemi, R., Karlovets, E., Skinner, F., Conway, E., Hill, C., Kochanov, R., Tan, Y. et al. The HITRAN2020 molecular spectroscopic database. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer* 277 (2022), s. 107949.
- [10] Chow, K. K., Short, M. ja Zeng, H. A comparison of spectroscopic techniques for human breath analysis. *Biomedical Spectroscopy and Imaging* 1.4 (2012), s. 339–353.
- [11] Henderson, B., Khodabakhsh, A., Metsälä, M., Ventrillard, I., Schmidt, F. M., Romanini, D., Ritchie, G. A., Lintel Hekkert, S. te, Briot, R., Risby, T. et al. Laser spectroscopy for breath analysis: towards clinical implementation. *Applied Physics B* 124.8 (2018), s. 1–21.
- [12] Jha, R. K. Non-Dispersive Infrared Gas Sensing Technology: A Review. *IEEE Sensors Journal* 22.1 (2022), s. 6–15. DOI: 10.1109/JSEN.2021.3130034.
- [13] Lourenço, C. ja Turner, C. Breath analysis in disease diagnosis: methodological considerations and applications. *Metabolites* 4.2 (2014), s. 465–498.
- [14] Haworth, J. J., Pitcher, C. K., Ferrandino, G., Hobson, A. R., Pappan, K. L. ja Lawson, J. L. Breathing new life into clinical testing and diagnostics: perspectives on

- volatile biomarkers from breath. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* (2022), s. 1–20.
- [15] Minna, J. D., Roth, J. A. ja Gazdar, A. F. Focus on lung cancer. *Cancer cell* 1.1 (2002), s. 49–52.
- [16] Buszewski, B., Kęsy, M., Ligor, T. ja Amann, A. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biomedical chromatography* 21.6 (2007), s. 553–566.
- [17] Wehinger, A., Schmid, A., Mechtcheriakov, S., Ledochowski, M., Grabmer, C., Gastl, G. A. ja Amann, A. Lung cancer detection by proton transfer reaction mass-spectrometric analysis of human breath gas. *International Journal of Mass Spectrometry* 265.1 (2007), s. 49–59.
- [18] Buszewski, B., Ulanowska, A., Kowalkowski, T. ja Cieśliński, K. Investigation of lung cancer biomarkers by hyphenated separation techniques and chemometrics. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 50.3 (2012), s. 573–581.
- [19] Fuchs, P., Loeseken, C., Schubert, J. K. ja Miekisch, W. Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer. *International Journal of Cancer* 126.11 (2010), s. 2663–2670.
- [20] Tarhasaari, J. Atomi- ja molekyyli-spektritietokantojen hyödyntäminen matlab-ympäristössä. Diplomityö. Tampereen yliopisto (2010).
- [21] Huang, X. ja Yung, Y. L. A common misunderstanding about the Voigt line profile. *Journal of the atmospheric sciences* 61.13 (2004), s. 1630–1632.