

Fotoakusztikus spektroszkópia alkalmazási lehetőségei a kilélegzett levegő gázösszetételének vizsgálatában

Ph.D. értekezés

Szabó Anna

Témavezetők:

DR. MOHÁCSI ÁRPÁD, tudományos főmunkatárs

PROF. DR. SZABÓ GÁBOR, egyetemi tanár

Szegedi Tudományegyetem, MTA-SZTE Fotoakusztikus Kutatócsoport

Fizika Doktori Iskola

Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék

Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar

Szeged
2015

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
2. Tudományos előzmények.....	5
2.1. Fotoakusztikus spektroszkópia.....	5
2.1.1. Fotoakusztikus jelkeltés gázfázisban	6
2.1.2. A fotoakusztikus spektroszkópia jellemző fényforrásai.....	6
2.1.3. Mikrofon és vezérlő elektronika	8
2.1.4. Fotoakusztikus kamra.....	9
2.1.5. Akusztikus rezonátorok.....	11
2.2. Fotoakusztikus detektorok fejlesztése kilélegzett levegő gázösszetételének vizsgálatához.....	15
2.2.1. Orvosi kutatások – kilélegzett levegő analízis	16
2.2.2. Kilélegzett gázok koncentrációjának függése a légzési és keringési paraméterektől	19
2.2.3. Rövid válaszidőt igénylő mérések – nyitott rezonátor alkalmazása fotoakusztikus kamraként.....	21
2.2.4. Fotoakusztikus gázkoncentráció-mérés változó gázösszetételben – kén-hidrogén detektálás.....	23
2.2.5. Metánkoncentráció mérése kilélegzett levegőben.....	28
3. Célkitűzések	31
4. Új tudományos eredmények.....	33
4.1. Nyitott kamrás fotoakusztikus mérőrendszer rövid válaszidejű mérésekhez.....	33
4.1.1. Nyitott fotoakusztikus kamra tervezése	33
4.1.2. Nyitott kamra sajátmódusai.....	36
4.1.3. Vízgőzkoncentráció-mérés nyitott kamrával – kalibráció, összehasonlítás referenciaműszerrel	39
4.1.4. Nyitott kamrás mérőrendszer dinamikai tulajdonságai.....	41
4.1.5. Az eredmények tézisponyszerű megfogalmazása.....	45
4.2. Kénhidrogén-koncentráció mérése változó gázösszetételben.....	46
4.2.1. A mérőrendszer felépítése.....	46
4.2.2. A modulációs mélység optimalizálása	47
4.2.3. A mérés menete.....	51
4.2.4. Kalibrációs eljárások és eredmények	51
4.2.5. Kénvegyületek gázkromatográfiás detektálásának javítása	56
4.2.6. Az eredmények tézisponyszerű megfogalmazása.....	58
4.3. Orvosi kutatásokhoz fejlesztett fotoakusztikus mérőrendszerek	59
4.3.1. Együttműködések orvosi kutatócsoportokkal	59
4.3.2. Hordozható fotoakusztikus metánkoncentráció-mérő rendszer megépítése	63
4.3.3. Kereszteffektusok vizsgálata a kilélegezett levegő egyéb komponenseivel	65
4.3.4. Kalibráció.....	68
4.3.5. Összehasonlítás gázkromatográfal.....	69
4.3.6. Mintavételi kamrák készítése állatkísérletekhez.....	69
4.3.7. Gázminta-vételezési eljárások humán kilélegzett levegő mérésekhez.....	71
4.3.8. Az eredmények tézisponyszerű megfogalmazása.....	72

4.4. Ventilációs és keringési paraméterek hatása a kilélegzett metánkoncentrációra.....	74
4.4.1. Kísérleti elrendezés, alanyok.....	74
4.4.2. Az alveoláris levegő metánkoncentrációjának becslése.....	75
4.4.3. Kísérleti eredmények.....	76
4.4.4. A kísérleti eredmények összehasonlítása az elméleti számolásokkal	83
4.4.5. A kísérletek bővített matematikai modellje, újabb kísérleti elrendezés.....	85
4.4.6. Az eredmények tézispontszerű megfogalmazása.....	86
5. Összefoglalás.....	88
6. Summary	92
7. Köszönetnyilvánítás	95
8. Irodalomjegyzék.....	96

1. Bevezetés

Az infravörös spektroszkópián alapuló gázkoncentráció-mérésnek napjainkban alapvető szerepe van az ipari folyamatok monitorozásában, környezetkutatási célú mérésekben és az élő szervezetek (például az emberi szervezet) folyamatainak vizsgálatában. A diódalézerek és a fotoakusztikus spektroszkópia kombinálásával egyszerű, robosztus, kevés karbantartást igénylő, költséghatékony mérőműszerek építhetők, amelyek előnyösnek bizonyultak különböző nyomgázok koncentrációmérésében. A Szegedi Tudományegyetem Fotoakusztikus Kutatócsoportjának munkatársai 1990 óta fejlesztenek diódalézeres, fotoakusztikus spektroszkópiai elven alapuló gázkoncentráció-mérő műszereket. Az elmúlt több mint két évtizedben a szegedi Fotoakusztikus Kutatócsoport által fejlesztett mérőrendszerek a kezdeti laboratóriumi eszközökből terepen is kiválóan alkalmazható, megbízható, kiforrott konstrukcióvá váltak. Az utóbbi években ezért a kutatási munka fókuszába a fotoakusztikus rendszerek különböző alkalmazásokhoz történő adaptálása, az előnyös tulajdonságok gyakorlati hasznosítása került. Egy ilyen ígéretes alkalmazási lehetőség a kilélegzett levegő gázösszetételének vizsgálata.

A kilélegzett gázok a szervezet anyagcseréjéről, biológiai állapotáról hordoznak információt, ezért detektálásuk az orvosi diagnosztikai kutatások egyik dinamikusan fejlődő területe. A módszer non-invazív, valós idejű és költséghatékony vizsgálatokat biztosít, alkalmazható diagnosztikai célra, terápia és fiziológiai folyamatok nyomon követésére, valamint korábbi veszélyes anyagnak kitettség meghatározására. A módszer azonban még nem terjedt el széleskörűen, ami többek közt a megfelelő szelektivitású és pontosságú, könnyen kezelhető, elérhető árú mérőműszerek és az egységes mintavételi protokollok hiányával magyarázható. A Szegedi Tudományegyetem több orvosi kutatócsoportja is foglalkozik a kilélegzett levegő gázösszetételének analízisén alapuló diagnosztikai eljárás fejlesztésével. 2009-ben indult együttműködés a Szegedi Tudományegyetem különböző orvosi kutatócsoportjai és a szegedi Fotoakusztikus Kutatócsoport között, amely kiépítésében a kezdetektől részt vettem. A dolgozat első felében metodikai fejlesztéseimet mutatom be, amelyek során egy-egy olyan mérőrendszert készítettem, amelyek olyan problémákra jelentenek megoldást, amelyeknek fontos szerepe van a kilélegzett levegő gázösszetételének vizsgálatában. A dolgozat második felében pedig az általam készített, orvosi célú kutatások során ténylegesen alkalmazott mérőrendszereket és a hozzájuk tartozó mérési protokollokat ismertetem.

2. Tudományos előzmények

2.1. Fotoakusztikus spektroszkópia

A fotoakusztika jelenségét Alexander G. Bell fedezte fel 1880-ban, amikor azt vizsgálta, hogy hogyan lehet kollimált napfény segítségével hangot továbbítani [1, 2]. Az ún. *photophone* alapja egy (emberi) hang által modulált tükör volt, amely a napfénynyalábot egy szelénlemezre tükrözte. A szelént egy telefon áramkörébe illesztette (a telefont Bell négy évvel korábban szabadalmaztatta). A szelén elektromos ellenállása függ a ráeső fény intenzitásától, így a modulált napfény a telefon áramkörében hangot hozott létre. Ezután Bell felfedezte, hogy a szilárd- vagy gázfázisú anyagokban a modulált fény közvetlenül is hangot kelt. Megfigyelései alapján elkészítette a *spectrophone*-t, amely az anyagok optikai tulajdonságainak vizsgálatára alkalmas. Kísérletei során meghatározta a fotoakusztikus spektroszkópia alapjait és felismerte a jelenség magyarázatát: az elnyelt fény melegítő hatása miatt hőtágulás történik az anyagban, a periodikus hőtágulás pedig periodikus nyomásváltozást, azaz hangot hoz létre. Meghatározta, a megvilágított anyag abszorbanciája és a keletkező akusztikus jel közötti összefüggést, valamint javasolta, hogy az eszközt az anyagok optikai tulajdonságainak vizsgálatára alkalmazzák a spektrum látható tartományon túli részében [1, 2].

Természetesen amíg fényforrásnak alapvetően a Nap, detektornak pedig csak az emberi fül állt rendelkezésre, addig megbízható kvantitatív analízisre nem volt alkalmas a fotoakusztikus spektroszkópia. Az irodalomban először az 1930-as évektől utalnak arra, hogy a fotoakusztikus módszer gázkoncentráció mérésre is alkalmas. Viegerov 1938-ban végezte el az első fotoakusztikus spektroszkópián alapuló kvantitatív gázanalízist, amely során a fényforrás egy feketetest-sugárzó volt, a hang méréséhez pedig mikrofont használt. Az 1960-as évek végétől a lézerek elterjedésnek köszönhetően – hasonlóan a spektroszkópia többi ágához – a fotoakusztikus spektroszkópiában új lehetőségek nyíltak meg [1, 3]. A lézerek keskeny spektrális sáv szélessége és az akusztikus jel felerősítésére kifejlesztett fázisérzékeny *lock-in* technika lehetővé tette kis koncentrációban jelen lévő gázok kimutatását is. Kreuzer egy He-Ne lézerrel (3 μm) 1971-ben a metán (CH_4) kimutatási határát nitrogénben (N_2) 10 ppbV-ig (*parts per billion by volume*, azaz milliárdod térfogatrészt) csökkentette. Patel a módszerben rejlő lehetőségeket sztratoszférikus nitrogén-oxid (NO) és vízgőz (H_2O) mérésével demonstrálta, vizsgálatait ballonba helyezett Raman-lézerrel végezte 28 km-es

magasságban [1, 3]. Napjainkra a fotoakusztikus spektroszkópián alapuló mérőrendszerek számos alkalmazott kutatási területen bizonyultak előnyösnek más módszerekkel szemben.

2.1.1. Fotoakusztikus jelkeltés gázfázisban

Ha egy fotont elnyel egy molekula, akkor annak forgási, rezgési és elektronátmeneteihez tartozó energiaszintjei gerjesztődhetnek. A gerjesztett állapotú molekulák sugárzásos és sugárzásmentes relaxációk kombinációjával kerülnek ismét alapállapotba. A sugárzásos relaxáció szerepe akkor jelentős, ha a gázminta nyomása alacsony és a gerjesztő foton energiája nagy (jellemzően UV és látható tartományú gerjesztés esetén). A fotoakusztikus spektroszkópiát azonban tipikusan normál nyomású (~1 bar) gázminták esetén, a gázmolekulák infravörös sugárzással gerjeszthető rezgési átmeneteinek vizsgálatára alkalmazzák; ekkor a sugárzásos relaxáció elhanyagolható a sugárzásmentes relaxációhoz képest [4, 5]. Sugárzásmentes relaxáció során a gerjesztett molekula egy másik molekulával történő ütközés során adja le többletenergiáját. Ez kétféle módon történhet: (i) a gerjesztett molekula alapállapotba kerül, míg a másik molekula gerjesztett állapotba jut; (ii) az ütközés során a többletenergia kinetikus energiává alakul, majd hőként szabadul fel. A (ii) esetben keletkezik fotoakusztikus jel, azonban az (i) eset is befolyásolhatja a fotoakusztikus jelet. Ha a gerjesztés periodikus, akkor a sugárzásmentes relaxáció során periodikus hőmérsékletváltozás történik, amely periodikus nyomásváltozást, vagyis – akusztikus frekvenciájú moduláció esetén – hangot hoz létre. A keletkező hang amplitúdója egyenesen arányos a fényelnyelő gázkomponens koncentrációjával.

Fotoakusztikus jel generálásakor a mintát megvilágító elektromágneses sugárzás intenzitását vagy hullámhosszát akusztikus frekvenciatartományba eső (általában 100-10000 Hz) frekvencián modulálják [1]. Egy általános, gázfázisú mérésekhez alkalmazott fotoakusztikus mérőrendszer az alábbi főbb elemekből áll: fényforrás, fotoakusztikus kamra detektorral, gázkezelő rendszer, vezérlő és jelfeldolgozó elektronika [1, 5].

2.1.2. A fotoakusztikus spektroszkópia jellemző fényforrásai

Napjainkban a fotoakusztikus spektroszkópia fényforrásai szinte kizárólag lézerek, elsősorban nagy fényteljesítményűk és keskeny spektrális sáv szélességük miatt. Elsőként a szén-dioxid (CO₂), és szén-monoxid (CO) lézerek alkalmazása terjedt el, mivel a közép-infravörös tartomány jelentős részén (a szén-dioxid lézerek 9-11 μm, a szén-monoxid lézerek 5-7 μm között) hangolhatók [6, 7]. Ezekben a tartományokban található számos gázmolekula

rezgési-forgási átmenetének alapharmonikusa. A gázlézereken alapuló fotoakusztikus mérőrendszerek nagy pontosságot és szelektivitást biztosítanak, azonban ezek elsősorban laboratóriumi mérésre alkalmasak a fényforrás környezeti hatásokra való érzékenysége és szállítási nehézsége miatt. Az egyik első terepi méréshez készített fotoakusztikus mérőrendszer fényforrása is szén-dioxid lézer volt. A berendezés egy klimatizált mérőkamionba telepítve vizsgálta városi levegőminták összetételét [8]. A modern, kis méretű, környezeti változásokra kevésbé érzékeny gázlézerek elterjedésével megjelent néhány kereskedelmi forgalomban kapható szén-dioxid lézeren alapuló fotoakusztikus gázkoncentráció-mérő rendszer is [9].

A laboratóriumon kívüli gázfázisú fotoakusztikus spektroszkópiai mérések elterjedésében nagy szerepe volt a félvezető lézerek megjelenésének [10]. A félvezető lézerek kis méretűek, stabil működésűek, jól modulálhatók és a távközlésben betöltött szerepük miatt áruk kedvező. Hátrányos tulajdonságuk a divergens nyaláb (a rövid rezonátorhossz miatt), amely azonban kollimátor lencsével kiküszöbölhető. A félvezető lézerek tipikusan a 760-3000 nm-es hullámhossz tartományban működnek. Ebben a tartományban található a molekulák rezgési-forgási átmeneteinek felharmonikusai. Ezek az abszorpciós vonalak hatékonyan gerjeszthetők a félvezető lézerek keskeny spektrális sáv szélességének és 10^{-3} - 10^{-2} W teljesítményének köszönhetően. Az elosztott visszacsatolású (DFB) diódalézerek működése egymódusú és stabil, ezért az optikai elvű gázetektálásban gyakran használatosak [11]. A kibocsátott sugárzás hullámhossza hőmérsékletük szabályzásával finoman hangolható (tipikusan $0,1 \text{ nm}/^\circ\text{C}$ mértékben).

A közeli infravörös tartományban található abszorpciós vonalak félvezető lézerekkel történő gerjesztésével, standard fotoakusztikus mérőrendszerrel csak a viszonylag magasabb koncentrációjú komponensek – ppmV (*parts per million by volume*, vagyis milliomod térfogatrész) nagyságrendben – mérhetők. Emiatt a közeli infravörös fényforrások az egyszerűbb (például optikai elrendezés szempontjából), robosztusabb mérőrendszereknél, magasabb koncentrációk mérésekor jelentenek ideális megoldást. A ppbV nagyságrendű kimutatási határ elérése érdekében közép-infravörös fényforrásokra van szükség. A közeli infravörös tartomány abszorpciós vonalai tipikusan százszor kisebb abszorbanciával rendelkeznek, mint a közép-infravörös tartományban található alapharmonikusok.

Az utóbbi években egyre elterjedtebbek a kvantum kaszkád lézerek, amelyek közép-infravörös tartományban működnek, így alkalmazásukkal számos molekula rezgési-forgási átmeneteinek alapharmonikusai gerjeszthetők [12]. Félvezető lézerekben alapvetően a félvezető anyagok változtatásával érhetők el különböző emissziós hullámhosszak, kvantum

kaszád lézerek esetén viszont a hullámhossz elsősorban a geometriai struktúrától függ. Megfelelő tervezéssel 4-24 μm között bármely hullámhosszú emisszió elérhetővé válik [13]. A kvantum kaszkád lézerek ígéretes fényforrások, és napjainkra már az impulzus és folyamatos üzeműek is működtethetők szobahőmérsékleten. A kereskedelmi forgalomban kapható kvantum kaszkád lézerek kis teljesítménye és magas költsége azonban határt szab a gyakorlati felhasználásoknak. Hasonlóan hangolható, nem-lineáris optikán alapuló közép-infravörös fényforrás – például az optikai parametrikus oszcillátor (OPO) és a különbségi frekvencia keltésen alapuló eszközök –, amelyeket bár számos fotoakusztikus tanulmányban alkalmaztak, azonban a magas költségek és stabilitási problémák miatt nem terjedtek el széleskörűen [13]. Mindazonáltal a kvantum kaszkád lézerek és OPO-k egyre gyakrabban váltják fel a szén-dioxid lézereket a fotoakusztikus detektorokban.

A fotoakusztikus jelkeltéshez a minta periodikus gerjesztése szükséges. A félvezető lézerek áramának modulálásával – a moduláció amplitúdójától függően – amplitúdó- (fénytelsítmény) vagy hullámhossz-moduláció lehetséges. Amplitúdómoduláció során tulajdonképpen a lézer áramát periodikusan ki- és bekapcsolják, tehát a kimenő teljesítmény a maximális érték és nulla közötti változik. A gyakorlatban azonban nem célszerű a lézert teljesen kikapcsolni (vagyis nulla áramot adni rá), inkább olyan minimális áramot alkalmaznak, amely éppen meghaladja a lézer küszöbáramát – az áramerősséget, amelynél a lézerműködés létrejön –, de a fénytelsítmény gyakorlatilag nulla. Hullámhossz-moduláció alkalmazása során olyan mértékű áramváltozást hoznak létre, amellyel a lézer hullámhosszát a mérendő elnyelési vonal maximumáról periodikusan elhangolják a vonal „oldalára”, ekkor a fényelnyelés mértékének periodikus változása kelti a fotoakusztikus jelet.

2.1.3. Mikrofon és vezérlő elektronika

A fotoakusztikus mérőműszerekben a modulációs frekvencia általában néhány 100 Hz és néhány 10 kHz közötti tartományba esik [1]. Alapvetően mikrofonokat használnak detektorként, amelyek ebben a frekvenciatartományban nagy érzékenységet biztosítanak és széles választékban kaphatók. Az ún. kondenzátormikrofonban a kondenzátor egyik fegyverzete egy diafragma, amely rezgése megváltoztatja a lemezek közötti távolságot, és a változó kapacitás mérésével mérhető a hang. Az elektrét mikrofonokban a kondenzátormikrofonra adott külső feszültséget az elektrét anyag remanens (megmaradó) elektromos polarizációja helyettesíti. (Az elektrétek ferroelektromos anyagok, amelyek tartós elektromos polarizációval rendelkeznek.) A fotoakusztikus mérőrendszerek detektoraként

használt mikrofonok tipikusan kis méretűek, érzékenyséjük a $10\text{-}50 \text{ mV}\cdot\text{Pa}^{-1}$ nagyságrendben van [1].

A Szegedi Tudományegyetem Fotoakusztikus Kutatócsoportjának munkatársai a Videoton Holding Zrt.-vel együttműködésben fejlesztettek egy integrált elektronikát a fotoakusztikus mérőrendszerek teljes körű működtetéséhez [5]. A fotoakusztikus mérőrendszer vezérlő elektronikája működteti a fényforrást (hőmérséklet-szabályzás, modulálás), erősíti és feldolgozza a mikrofon jelét. Továbbá az elektronika dolgozza fel a hőmérséklet- és nyomá szenzorok jeleit, amelyek alapján szabályozza a mérőrendszer elemeinek (pl. fotoakusztikus kamra) fűtését, valamint a gázkezelő rendszer működését (pl. mágnesszelepek, pumpák, tömegáramlás-szabályzók). Emellett az integrált, programozható elektronika automatikus méréseket tesz lehetővé. A mért adatok különféle kommunikációs csatornákon (RS232/RS485, 4-20 mA, Modbus) továbbíthatók számítógépre, illetve az elektronika belső memóriájában is tárolhatók, így hosszú távú terepi mérések során számítógép nélkül is üzemeltethetők a mérőműszerek.

2.1.4. Fotoakusztikus kamra

Ha egy megfelelő hullámhosszú periodikusan modulált fényforrással, nyílt térben gerjesztünk molekulákat, akkor a keletkezett akusztikus hengerhullámok amplitúdója gyenge. Ha a gázminta zárt kamrában van, akkor az amplitúdó jelentősen növekedhet a határfelületeken kialakuló konstruktív interferencia miatt [14]. Ennek megfelelően a fotoakusztikus gerjesztés általában egy kamrában történik, amely több akusztikus sajátfrekvenciával rendelkezik. Ha a modulációs frekvencia sokkal kisebb, mint a legkisebb sajátfrekvencia, akkor a kamra nem-rezonáns módban működik. Ebben az esetben a keletkező hang hullámhossza sokkal nagyobb, mint a kamra mérete, így nem alakul ki rezonancia. Emiatt a nyomás átlagértéke a modulációs frekvenciával fog oszcillálni a kamrában. A keletkező nyomás az alábbi képlettel írható le [4]:

$$S(\omega) = \frac{(\gamma - 1) \cdot \alpha \cdot l \cdot P}{i \cdot \omega \cdot V}, \quad (1)$$

ahol α az elnyelő komponens optikai abszorpciós együtthatója a beeső sugárzás hullámhosszán, l az optikai úthossz, P a beeső sugárzás teljesítménye, i az imaginárius egység, ω a moduláció körfrekvenciája, V a kamra térfogata és γ jelöli a gáz adiabatikus kitevőjét. A periodikusan változó nyomás amplitúdója (azaz a fotoakusztikus jel) egyenesen arányos α -val, l -lel és P -vel, valamint fordítva arányos ω -val és V -vel. Az (1) összefüggés

alapján kis kamratérfogat és kis modulációs körfrekvencia esetén nagy jel keletkezik, azonban figyelembe kell venni azt is, hogy ω és V csökkentésével növekszik a zaj. Összességében a jel-zaj viszony általában csökken a térfogat és a modulációs körfrekvencia növelésekor. A fotoakusztikus jel 90°-os fáziskésésben van a beeső sugárzási teljesítményhez képest.

Sokkal hatékonyabb a jelkeltés az ún. rezonáns kamra alkalmazása során. Ekkor a jelkeltés egy – tipikusan henger vagy gömb alakú – akusztikus rezonátorban történik [14]. Az akusztikus rezonátorok számos sajátmódussal rendelkeznek, amelyek sajátfrekvenciáit a kamra alakja és mérete határozza meg. Rezonáns kamrával történő mérés esetén a fényforrás modulációs frekvenciája megegyezik a rezonátor egy sajátfrekvenciájával. A keletkező fotoakusztikus jel függ az átfedési integráltól, vagyis attól, hogy a gerjesztő fényforrás nyálábja milyen mértékben esik egybe a sajátmódushoz tartozó nyomáseloszlással; valamint függ a mikrofon rezonátorbeli elhelyezkedésétől és az adott sajátfrekvencia jósági tényezőjétől (Q_j). A rezonáns fotoakusztikus jel az alábbi képlettel közelíthető [4]:

$$S(\omega) \approx \frac{(\gamma-1) \cdot C_j \cdot Q_j}{2\pi \cdot f_j \cdot V} \alpha \cdot P, \quad (2)$$

amelyben C_j az a tényező, amely a lézernyaláb és a mikrofon j -edik sajátmódushoz viszonyított helyzetétől függ. Q_j és f_j a (gerjesztett) j -edik sajátmódushoz tartozó jósági tényező és sajátfrekvencia. Az $\alpha \cdot P$ szorzat előtti tényező – amely független az optikai abszorpciók együtthatótól és a fényforrás teljesítményétől –, a mérőrendszerre jellemző mennyiség, az ún. kamrakonstans. Érdeemes megjegyezni, hogy a kamra paraméterein kívül a lézer modulációs frekvenciájától és a kamrát kitöltő gáz anyagi minőségétől is függ. A kamrakonstans csak egyszerű geometria esetén számolható, egyéb esetekben standard gázkeverékekkel történő kalibrálással határozható meg. A rezonáns kamrák legfőbb előnye, hogy a keletkező fotoakusztikus jelet Q_j -szorosára növelik, amely akár 1000-szeres szorzófaktor is jelenthet [14]. A fotoakusztikus jel maximalizálásának érdekében a fényforrás modulációs frekvenciáját úgy kell beállítani, hogy egyenlő legyen a rezonátor sajátfrekvenciájával. Az erősítés nagyságát a rezonátor jósági tényezője (Q_j) adja meg, amely a rezonátorban tárolt összenergia (E) és az egy periódusban történő energiaveszteség hányadosaként definiálható:

$$Q_j = 2\pi \cdot f_0 \cdot \frac{E}{\sum_k W_k} \equiv \frac{f_j}{\Delta f}, \quad (3 \text{ a-b})$$

ahol f_0 a gerjesztett rezonanciafrekvencia, W_k a k -edik periódusban bekövetkező energiaveszteség. Többféle különböző energiaveszteséggel kell számolni, továbbá a jósági

tényező bonyolult frekvenciafüggését is figyelembe kell venni [14, 15]. A jósági tényező gyakorlati úton meghatározható a (3b) egyenlet felhasználásával: mérjük a mérőrendszer választ a rezonanciafrekvencia környezetében, majd vesszük a rezonanciafrekvencia (f_j) és a rezonanciagörbe félértékszélességének (Δf) hányadosát.

2.1.5. Akusztikus rezonátorok

Egyszerű akusztikus rezonátor alatt egy szabályos üreget értünk, amely ideális esetben zárt. Fotoakusztikus mérések esetén azonban az akusztikus rezonátorok több helyen nyitottak a mikrofonok és a gázvezetés elhelyezése miatt. A fotoakusztikus mérés technikában széleskörűen három különböző típusú akusztikus rezonátor terjedt el: a Helmholtz-rezonátor, a longitudinális (orgonasíp típusú, egydimenziós) rezonátor és az üregrezonátor (háromdimenziós) [14]. Ezek közül az alábbiakban részletesebben a longitudinális és üregrezonátorokkal foglalkozom.

Ha egy rezonátor hosszmérete összemérhető az akusztikus hullámhosszal, azonban keresztmetszete sokkal kisebb annál, akkor a gerjesztett hangtér létrehoz egy térbeli ingadozást a rezonátor teljes hosszában, ily módon egydimenziós akusztikus mezőt generál [14]. Egy keskeny cső is tekinthető egydimenziós, longitudinális akusztikus rezonátornak. A csőben terjedő nyomáshullámok nyitott végről ellentétes, zárt végről azonos fázisban verődnek vissza, így többszörös reflexió esetén állóhullám alakul ki. Mindkét végén nyitott vagy zárt csőben akkor alakul ki rezonancia, ha a cső hossza egyenlő a fél hullámhossz egész számú többszörösével. Egyik végén nyitott, másik végén zárt csőben akkor lesz rezonancia, ha a cső hossza a hullámhossz negyedének páratlan egész számú többszöröse [14]. A megfelelő rezonanciafrekvenciák az alábbi összefüggések segítségével kaphatók meg:

$$f_n = \frac{nc}{2(l + \Delta l)}, \quad n = 1, 2, 3, \dots \quad (4)$$

$$f_{2m-1} = \frac{(2m-1)c}{4(l + \Delta l)}, \quad m = 1, 2, 3, \dots \quad (5)$$

ahol l a cső hossza, c a hangsebesség, f_n a mindkét végén nyitott vagy zárt, valamint f_{2m-1} , az egyik végén nyitott, másik végén zárt geometriához tartozik. A Δl mennyiség az ún. végkorrekció, amelyet nyitott végeknél hozzá kell adni a cső hosszához. Zárt végek nem igényelnek ilyen korrekciót. Ez a korrekció azzal magyarázható, hogy a cső belsejében kialakult egydimenziós akusztikus tér és a külső háromdimenziós tér nem illeszkedik egymáshoz, így amikor egy akusztikus hullám a cső nyitott végén kilép, akkor külön effektussal kell számolni [14]. A végkorrekció a

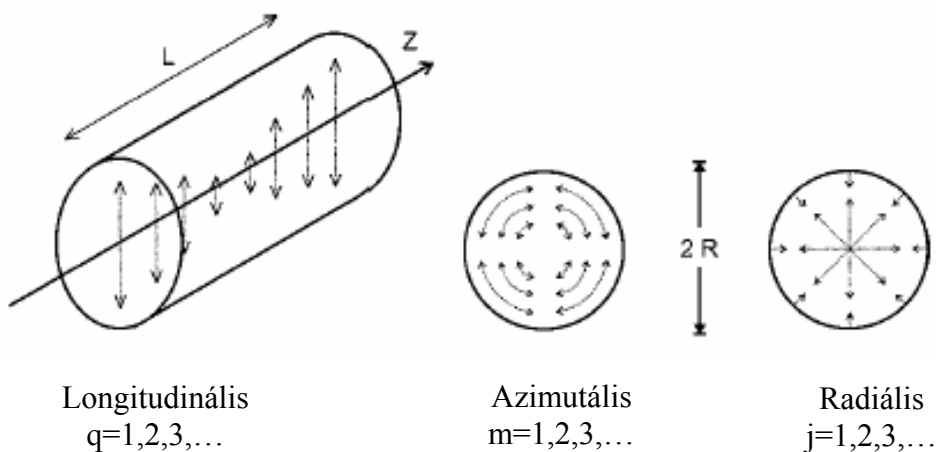
$$\Delta l \cong 0,6r \quad (6)$$

összefüggéssel közelíthető, ahol r a cső sugara. Az állóhullám alakja különböző mindkét végén nyitott, illetve mindkét végén zárt csőnél, az előbbinél nyomás csomópontok, az utóbbinál nyomás duzzadóhelyek vannak a végeken [14, 15].

Ha egy rezonátornak nemcsak a hossza, hanem a keresztmetszete is az akusztikus hullámhossz nagyságrendjében van, akkor több különböző sajátfrekvencia keletkezhet (üregrezonátor). Az állóhullám alakja és a sajátfrekvenciák az üreg alakjától és méreteitől függenek. Analitikus leírás csak néhány szabályos formára adható, ilyenek például a gömb, henger és kocka alakú rezonátorok. A fotoakusztikus spektroszkópiában a henger alakú rezonátorok a legelterjedtebbek, ezekben a lézernyaláb általában a henger hossz tengelyén halad keresztül. Egy veszteségmentes hengerrezonátor sajátfrekvenciái a következőképpen adhatók meg:

$$f_{jmq} = \frac{c}{2} \left[\left(\frac{\alpha_{jm}}{R} \right)^2 + \left(\frac{q}{L} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (7)$$

ahol R és L a henger sugara és hossza, jmq indexek (nem negatív egészek) utalnak rendre a radiális, azimutális és longitudinális módusok sajátértékeire, α_{jm} arányos az m -edik Bessel-függvényből számítható és c a hangsebesség az adott közegben [14, 16]. Megkülönböztetünk továbbá kevert sajátmódusokat, ekkor egyszerre több módus lép fel. Az egyes módusokat röviden a (j,m,q) jelöléssel írjuk fel (például az $(1,0,2)$ kifejezés az első radiális és a második longitudinális módusból álló kevert módust jelenti). A hengerrezonátor különböző sajátmódusait az 1. ábra szemlélteti [14].



1. ábra: A hengerrezonátor különböző sajátmódusai [14].

Az akusztikus rezonátorokban három főbb veszteség lép fel: térfogati veszteségek, felületi veszteségek és a rezonátor nyílásain kisugárzódó energiából származó veszteség. A térfogati és felületi veszteségek csak nagy jósági tényezőjű rezonátoroknál (tipikusan $Q > 100$) jelentősek, kis jósági tényezőjű rezonátoroknál a nyitott végeken bekövetkező energiaveszteség dominál. A kisugárzott energia a következőképpen írható fel:

$$W_0 = \frac{1}{Z} \cdot \int_A |p|^2 dA, \quad (8)$$

ahol W_0 a nyíláson kisugárzott energia, Z a nyílás akusztikus impedanciája, A a nyílás keresztmetszete, p a nyílás különböző pontjaiban mérhető nyomás. A teljes kisugárzott energiát az egyes nyílásokon kisugárzott energiaértékek összegéből kapjuk meg. A fotoakusztikus rezonátor szilárd falának akusztikus impedanciája legalább három nagyságrenddel nagyobb, mint a levegőé, így gyakorlatilag teljesen megakadályozza az energiaveszteséget [17].

A (8) összefüggés alapján három főbb lehetőség van egy nyitott rezonátor akusztikus energiaveszteségének redukálására: (i) csökkentjük a kamra nyitott felületeinek nagyságát, (ii) növeljük az akusztikus impedanciát vagy (iii) minimalizáljuk a nyomást a nyílásoknál.

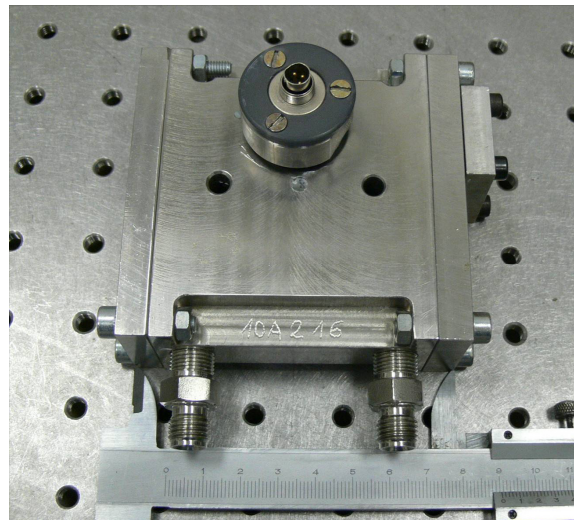
Az első lehetőség, a keresztmetszet csökkentése valójában inkább csak elméleti megoldásnak tekinthető, mivel az akusztikus energia jelentős része még a hang hullámhosszánál kisebb átmérőjű nyíláson is kisugárzódik. Továbbá kis keresztmetszetű nyílásokon kis térfogati áramlási sebesség jelentős turbulenciát okozhat, amely a nagymértékű áramlási zaj miatt csökkenti a mérés pontosságát.

A fotoakusztikus kamrák készítésénél általában arra törekszenek, hogy a nyitott végek akusztikus impedanciája nagy legyen, azáltal, hogy akusztikus szűrőket illesztenek a rezonátor két oldalára [14, 17]. Ezek az akusztikus szűrők különböző hosszúságú és átmérőjű hengerekből épülnek fel, amelyeket arra terveztek, hogy a rezonátor végeinél elhelyezkedő szabad tér kis akusztikus impedanciáját magasabbá alakítsák át. Ezzel a módszerrel sikeresen növelhető a rezonátor jósági tényezője ($Q > 100$), azonban az akusztikus szűrők nagy térfogata és bonyolult geometriája miatt a kamra átöblítéséhez szükséges idő megnő, mivel adszorpció-deszorpció lép fel a kamra és a gázkezelő rendszer falain [18]. Az adszorpció-deszorpció jelensége különösen jelentős poláros molekulák, például vízgőz és ammónia esetén.

A harmadik lehetőség a nyitott végeken kisugárzott energia mérséklésére az, hogy olyan akusztikus rezonanciára optimalizáljuk a mérést, amelynek a rezonátor két végén nyomás-minimuma (csomópontja) van. Ennek megfelelő nyomáseloszlás alakul ki, ha egy hengerrezonátor első longitudinális módusát gerjesztjük. Ez a megoldás gyakori a

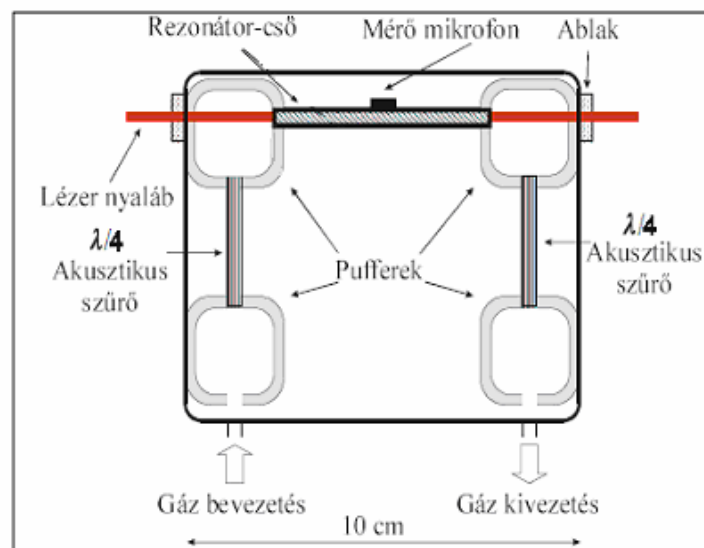
fotoakusztikus mérőrendszerekben, azonban általában az ilyen rezonátorral ellátott kamrák még nem tekinthetők gázvezetés szempontjából nyitottnak, mert a hengerrezonátor két nyitott vége zárt térfogatokba, akusztikus szűrőkbe nyílik.

A Szegedi Tudományegyetem Fotoakusztikus Kutatócsoportja által készített fotoakusztikus kamrák (2. ábra) tervezésekor az utóbbi két módszert alkalmazták. A rezonátor általában egy kb. 4 cm hosszú, 5 mm átmérőjű henger, egy longitudinális rezonátor, amelyben a gerjesztő lézernyaláb a hossz tengellyel párhuzamosan halad, és az első longitudinális módust gerjeszti.



2. ábra: Egy tipikus, a Szegedi Tudományegyetem Fotoakusztikus Kutatócsoportja által készített zárt fotoakusztikus kamra.

Az első longitudinális módus sajátfrekvenciája kb. 4000 Hz, a nyomás maximuma a rezonátor hosszának felénél van, a rezonátor végeinél a nyomás minimális. A rezonátor pufferekbe nyílik, amelyekbe $\lambda/4$ -es akusztikus szűrőkön keresztül jut a mérendő gázminta (3. ábra). Ezeket a kamrákat zártnak tekintjük, mivel gázkezelést igényelnek (a gázminta-vételezés és a mérés helye nem esik egybe), vagyis a mérendő gázt a fotoakusztikus kamrába kell vezetni, és szükséges az áramlási sebesség szabályozása is. Ez korlátozza a mérőrendszer válaszidejét, valamint a gázkezelő rendszer és a kamra falain fellépő abszorpció-deszorpció jelentős mérési hibát okozhat [18].



3. ábra: A 2. ábrán látható fotoakusztikus kamra sematikus ábrája [4].

2.2. Fotoakusztikus detektorok fejlesztése kilélegzett levegő gázösszetételének vizsgálatához

A fotoakusztikus spektroszkópia nagy szelektivitású és pontosságú, széles dinamikus tartományú gázkoncentráció-mérést biztosító módszer, amely folyamatos, rövid válaszidejű méréseket tesz lehetővé. A Szegedi Tudományegyetem Optikai és Kvantumelektronikai Tanszékén az elmúlt két évtizedben több tucat olyan fotoakusztikus mérőberendezés készült, amelyek laboratóriumi körülményeken kívül, környezetkutatási és ipari projekteken bizonyították alkalmazhatóságukat. Ipari alkalmazásokhoz fejlesztettek kén-hidrogén (H_2S), vízgőz, szén-dioxid, metán, valamint benzol és toluol mérésére alkalmas berendezéseket [19-21]. Ezek közül több jelenleg is a világ számos pontján szolgáltat adatot a földgáz- és kőolajipar számára, a személyzetnek és a műszereknek is nagy kihívást jelentő *off-shore* platformokon [22]. Környezetkutatási feladatokhoz légköri vízgőz, ammónia (NH_3) és aeroszolok terepi mérését valósította meg a szegedi Fotoakusztikus Kutatócsoport [23-25].

2009-ben merült fel először, hogy a fotoakusztikus spektroszkópia előnyös tulajdonságai az orvosi kutatásokkal kapcsolatos gázkoncentráció-mérésekben is hasznosíthatók lehetnek. A Fotoakusztikus Kutatócsoport a Szegedi Tudományegyetem több orvosi kutatócsoportjával működik együtt, a közös munkában a kezdetektől részt vettem.

2.2.1. Orvosi kutatások – kilélegzett levegő analízis

A modern orvostudomány egyik alappillére, hogy diagnosztikai célra, illetve a beteg állapotának és kezelésének ellenőrzésére vér-, vizelet-, szövet- és egyéb testnedvmintát gyűjtenek és analizálnak. Ezekhez hasonlóan a kilélegzett levegő gázösszetétele is információt hordoz a szervezet anyagcseréjéről, illetve biológiai állapotáról, ezért *in vivo* detektálásuk az orvosi diagnosztikai kutatások egyik dinamikusan fejlődő területe. Már Hippokratész is feljegyezte, hogy bizonyos betegségek esetén jellegzetes szaga van a kilélegzett levegőnek. Az első kvalitatív analízist Antoine Lavoisier végezte el 1784-ben, amikor megállapította, hogy légzés során szén-dioxid keletkezik. Az első kvantitatív vizsgálatok az 1960-as évek végétől kezdődtek a modern analitikai kémia vívmányainak köszönhetően. Többek között Linus Pauling és munkatársai gázkromatográf segítségével több mint 200 vegyületet mutattak ki a kilélegzett levegőben [26].

A módszer egyik legfontosabb előnye, hogy non-invazív vizsgálatot tesz lehetővé. A mintavételezés egyszerű – kortól, egészségügyi állapottól függetlenül bárkitől (akár gépi lélegeztetés esetén is) vehető kilélegzett levegő minta. A mintát gyűjtő személy számára minimális a fertőzésveszély. További előny, hogy tetszőleges gyakorisággal gyűjthető minta, amelyet nem szükséges preparálni. A módszer valós idejű és költséghatékony vizsgálatokat biztosít, amelyek során nem keletkezik veszélyes hulladék. Napjainkban rutinszerűen az asztma vizsgálatában, transzplantált szervek kilökődésének megfigyelésében, *Helicobacter pylori* fertőzés diagnosztizálásában, véralkohol-koncentráció megállapításában, valamint anesztézia során és intenzív osztályon ápolt betegek állapotának megfigyelésében alkalmaznak különböző gázkoncentráció-mérőket [27, 28]. Egyre elterjedtebb – és az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelet (FDA) által bejegyzett – módszer a fruktóz és laktóz felszívódási zavar (malabszorpció) diagnosztizálásához a kilélegzett levegő hidrogén- (H₂) és (gyakran) metánkoncentrációjának mérése [29].

Nyilvánvaló előnyei ellenére a módszer még nem terjedt el széleskörűen a klinikai gyakorlatban. Ezt Risby és Solga az alábbi okokkal magyarázták [27]:

- nem kaphatók a célnak megfelelő, hordozható, könnyen kezelhető, valós idejű mérést biztosító mérőberendezések;
- a kilélegzett gázminták gyűjtésére és tárolására nincs egységes, kritikus paramétereket (pl. a belélegzett levegő szennyezéseit, az alany dohányzási szokásait, illetve aktuális ventilációs és keringési paramétereit) is figyelembe vevő mintavételi protokoll;

- gyakran túlságosan összetett vagy olyan (kór)állapot biomarkereit keresik, amely biokémiai alapjai nem elég pontosan ismertek;
- kevés nagy esetszámot és hosszú távon mért eredményeket bemutató tanulmány jelent meg eddig az irodalomban; sok esetben még nincs igazán meggyőző adat egy-egy komponens (vagy több komponens kombinációjának) és kórállapot korrelációjára;
- ahhoz, hogy egy új módszer széles körben elterjedhessen, az egyértelmű korrelációkon kívül szükséges, hogy „megtérülő befektetés” is legyen.

A fenti okok miatt a kilélegzett levegő analízisével kapcsolatos kutatások jelentős része a mérőműszerek és a mintavételi eljárások, mérési protokollok fejlesztésével foglalkozik. A klinikai gyakorlatban elsősorban gázkromatográfokat alkalmaznak. A kromatográfiás elemzés során a gáz- vagy folyadékminta komponenseinek elválasztása egy nagy felületű álló fázis és egy azon keresztül haladó mozgó fázis közötti megoszlás alapján jön létre [30]. A gázkromatográfok különböző detektorokkal rendelkezhetnek. A kilélegzett levegő analíziséhez leggyakrabban az általánosan elterjedt lángionizációs detektort alkalmazzák, amely bár megbízható és pontos technika, de kutatási célokra korlátozottan alkalmas [31]. Az összetettebb, több 10 vagy több 100 komponenst érintő vizsgálatok esetén tömegspektrométerrel kombinált gázkromatográfokat (GC-MS) alkalmaznak [31]. A megfelelő – ppbV, pptV (*parts per trillion by volume, azaz 10^{-12} térfogatrész*) – kimutatási határ elérése érdekében a GC-MS analízist megelőzően gyakran a gázminta prekoncentrációja szükséges – például szilárd fázisú mikroextrakcióval [32].

Az utóbbi két évtizedben több új, rendkívül nagy érzékenyséű, gyors, prekoncentrációt nem igénylő tömegspektrometriai módszert is kidolgoztak, amelyeket elterjedten alkalmaznak orvosi kutatási célokra. A kilélegzett levegő vizsgálatokhoz használt két legfontosabb módszer a *proton-transfer-reaction* (PTR-MS) és a *selected-ion-flow-tube* (SIFT-MS) tömegspektrometria [31, 33]. A PTR-MS és SIFT-MS ppbV, illetve akár pptV koncentrációtartományú kimutatási határt, néhány másodperces időfelbontást és sokféle illékony szerves vegyület egyidejű mérését teszik lehetővé, azonban nagy méretük és (rendkívül) magas költségük határt szab a klinikai alkalmazási lehetőségeiknek.

Intenzíven kutatott téma a kémiai szenzorok alkalmazása orvosi diagnosztikai feladatokhoz, mivel kompakt és olcsó megoldást nyújthatnak [34]. A kilélegzett levegő analízis területén ígéretes lehet az elektronikus orr (*electronic nose*), amely különböző (egymástól eltérő) karakterisztikájú és szelektivitású szenzorokból, jelfeldolgozó és adatgyűjtő rendszerből, valamint alakzatfelismerő algoritmusból áll [35]. Magyarországon a Semmelweis Egyetemen végeznek elektronikus orr készülékekkel kutatásokat [36].

A lézerspektroszkópai eljárásokon alapuló gázkoncentráció-mérők – a kémiai szenzorokhoz hasonlóan – a tömegspektrometriai módszerekhez képest alapvetően kevésbé elterjedtek a kilélegzett gázok vizsgálatában. Mindazonáltal a lézerspektroszkópai eljárások rendelkeznek ugyanazokkal az előnyökkel, mint a PTR-MS és SIFT-MS technikák (valós idejű, preconcentráció nélküli, nagy szelektivitású mérések) [31]. Emellett a kereskedelmi forgalomban is kapható, hangolható, közép-infravörös tartományban emittáló lézerek – és más nem lineáris optikai elvű fényforrások – elterjedésének köszönhetően ezekkel az eljárásokkal is ppbV, pptV koncentrációtartományban mutathatók ki különböző gázok.

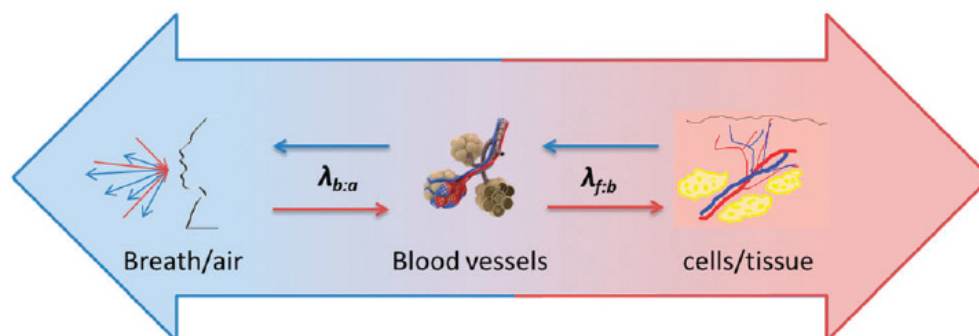
Az utóbbi évtizedben egyre több lézerspektroszkópai elven alapuló mérőrendszert készítettek, amelyek lehetséges felhasználási területének a kilélegzett levegő analízist is megadták [37, 38]. Különböző élettani és orvosi kutatásokhoz fotoakusztikus spektroszkópai elven alapuló gázkoncentráció-mérőket is alkalmaztak már [39-41]. Az élettani kutatásokkal kapcsolatos, lézerspektroszkópián (többek között fotoakusztikus spektroszkópián) alapuló gázkoncentráció-mérésekkel foglalkozó egyik legnagyobb kutatóintézet a hollandiai *Life Science Trace Gas Facility* [42]. Közép-infravörös fényforrásokkal (OPO, szén-dioxid lézer, kvantum kaszkád lézer) rendkívül nagy érzékenységu laboratóriumi mérőrendszereket készítettek. Például egy nagy teljesítményű OPO (3,24 μm) és fotoakusztikus spektroszkópia kombinálásával növények $^{12}\text{CH}_4$ és $^{13}\text{CH}_4$ emisszióját vizsgálták, a kimutatási határ mindkét molekulára 0,1 ppbV volt [39]. Az intézetben egy olyan nitrogén-oxid detektort is elkészítettek, amely kvantum kaszkád lézerrel kombinált hullámhossz modulációs spektroszkópián alapult. A mérőrendszert összehasonlították egy kereskedelmi forgalomban kapható (légúti gyulladáscsökkentő megbetegedések vizsgálatához használt) nitrogén-oxid detektorral, a két mérőműszer eredményei jó egyezést mutattak és válaszütemük is hasonló volt [43].

A mérőműszerek sokfélesége, a klinikai tanulmányok eltérő céljai (kvalitatív, kvantitatív analízis, időprofil meghatározás), valamint a mérendő komponensek változatossága és eltérő koncentrációtartománya (az utóbbi kettő gyakran nem is ismert egy-egy kísérletsorozat elején) miatt a standard mintavételezési és mérési eljárások kidolgozása nehézkes. Összességében azt lehet megállapítani, hogy egy-egy mérőműszer, mérendő komponens (és a hozzá tartozó koncentrációtartomány) saját mintavételezési és mérési protokollt igényel [44]. A kilélegzett levegő analízishez használt mérőrendszereknél a kiváló szelektivitás és reprodukálhatóság alapkövetelmény, valamint alapvető, hogy megfelelő koncentrációfelbontással és koncentrációtartományban történjenek a mérések. Emellett a mérés céljától függően fontos paraméter lehet a folyamatos mintavételezés lehetősége, a rövid

válaszidó és a multikomponens analízis lehetősége. Nem elhanyagolható tulajdonságok még a hordozhatóság, könnyű kezelhetőség (például ne igényeljen prekoncentrációt, speciális vivőgázt) és a költséghatékonyság.

2.2.2. Kilélegzett gázok koncentrációjának függése a légzési és keringési paramétereiktől

Az egységes mintavételi protokoll hiányának jelentős szerepe van abban, hogy a kilélegzett levegő analízis rutinszerű alkalmazása lassan terjed el. A mintavétel során figyelembe kell venni a belélegzett levegő szennyezéseit (ez általában háttérkoncentráció-méréssel megoldható), valamint az alany dohányzási, alkoholfogyasztási stb. szokásait. Az utóbbiak hatását a kilélegzett levegő összetételére több tanulmány is vizsgálta [45-47]. Az alanyok aktuális ventilációs és keringési állapota is befolyásolja a kilélegzett levegő összetételét [27]. A kilélegzett gázok koncentrációja arányos a ventilációval, valamint a szervezetben képződő gázok emissziója arányos a perctérfogattal (vagyis a szív által percenként továbbított vér mennyiségével) is. Emellett a gázok fizikai és kémiai tulajdonságaitól is függ az, hogy milyen mennyiségben jutnak a kilélegzett levegőbe [48].



4. ábra: Illékony szerves vegyületek diffúziója a keletkezési helyüktől (szövetektől) a kilélegzett levegőbe. A folyamatot jellemző két fő termodinamikai paraméter: $\lambda_{f:b}$ – szövet-vér partíciós koefficiens, amely az illékony szerves vegyület diffúzióját jellemzi a szövetből a vérig; $\lambda_{b:a}$ (a szövegben $\lambda_{v:l}$) – vér-levegő partíciós koefficiens, amely az illékony szerves vegyület diffúzióját jellemzi a vértől a kilélegzett levegőbe [49].

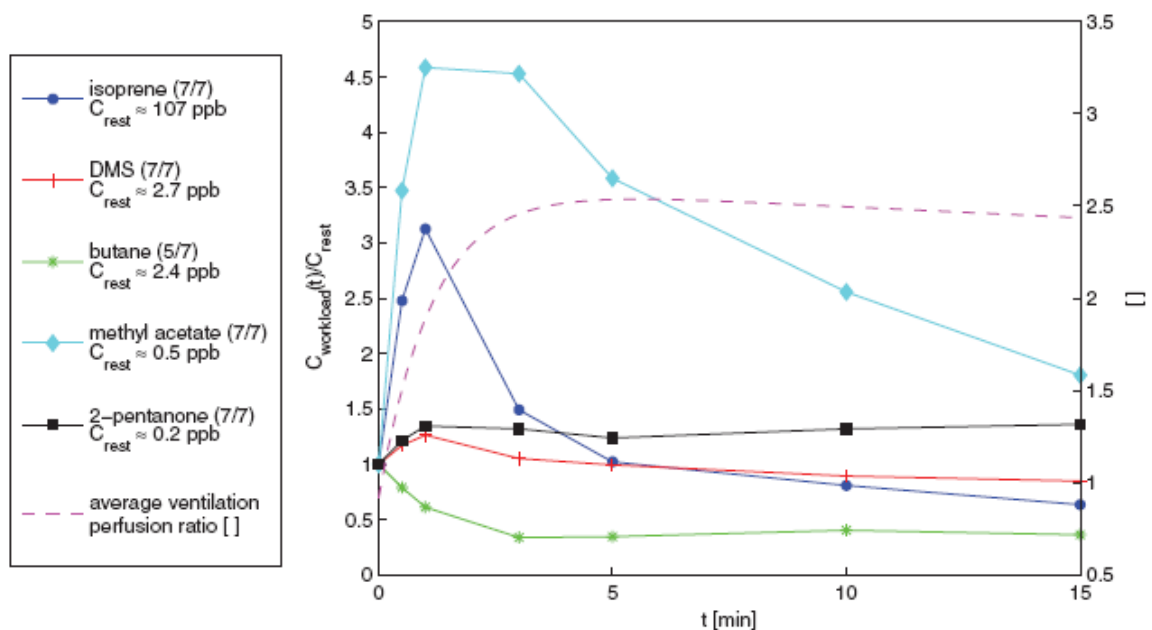
A Farhi-egyenlet az első fontos lépés a kilélegzett gázok koncentrációprofiljának megismerésében, amely megadja, hogy egy adott illékony szerves vegyület koncentrációja a vénás vérben (C_v) és az alveoláris levegőben (C_{alv}) milyen arányban van:

$$C_{alv} = \frac{C_v}{\lambda_{v:l} + \frac{V_{alv}}{Q_{pt}}}, \quad (9)$$

ahol \dot{V}_{alv} az alveoláris ventiláció (azaz a tüdőben egységnyi idő alatt ténylegesen kicserélt gáz térfogata liter/perc egységben), \dot{Q}_{pt} a perctérfogat (a szív által percenként szállított vér mennyisége liter/perc egységben), $\lambda_{v:l}$ pedig a vér-levegő partíciós koefficiens [48, 50]. Tehát a Farhi-egyenlet alapján a növekvő (csökkenő) alveoláris ventiláció csökkenti (növeli) a kilélegzett gáz koncentrációját a növekvő (csökkenő) hígítás miatt. Ezenkívül a perctérfogattal arányos a kilélegzett gáz koncentrációja, minél nagyobb a perctérfogat, annál nagyobb a kilélegzett koncentráció. A perctérfogat definíció szerint a szívfrekvencia és a pulzustérfogat (egy összehúzódás alatt kipumpált vér mennyisége – *stroke volume*) szorzata.

Egy endogén (szervezeten vagy szöveteken belül keletkező) vegyület koncentrációja a vérben megbecsülhető az alveoláris koncentrációja és vér-levegő partíciós koefficiense alapján [48]. A vér-levegő partíciós koefficiens jellemzi a vegyület diffúzióját a vér és a kilélegzett levegő között (4. ábra). Kísérleti és elméleti eredmények alapján a vérben gyengén oldódó ($\lambda_{v:l} < 10$, például izoprén) – általában apoláros – molekulák gázcsereje az alveoláris térben történik. A vérben jól oldódó ($\lambda_{v:l} > 100$, például acetaldehid) – általában poláros – molekulák gázcserejére a légutakban fellépő adszorpció-deszorpció jelentős hatással van [51].

Az 5. ábra néhány komponens fizikai terhelés során bekövetkező relatív koncentrációváltozásait szemlélteti [52]. Az egyes komponensek 15 percig tartó mozgás során mért koncentrációértékeit ($C_{\text{workload}}(t)$) a nyugalmi helyzetben mért (C_{rest}) – jó közelítéssel – konstans koncentrációértékkel normalva adták meg.



5. ábra: Néhány komponens relatív koncentrációváltozása önkéntesek kilélegzett levegőjében fizikai terhelés során a nyugalmi koncentrációhoz képest. Az ábra hét önkéntes adatainak

mediánját mutatja. A mozgás $t=0$ időpillanatban indult. A bal oldali ordinátatengelyhez a fizikai terhelés során mért koncentrációk és a nyugalmi helyzetben mért (konstans) koncentráció hányadosa, a jobb oldali tengely pedig az alveoláris ventiláció és a perctérfogat hányadosa (szaggatott vonal) tartozik [52].

Az 5. ábra bemutatja, hogy a különböző vegyületek koncentrációprofilját mennyire eltérő módon befolyásolják a mozgás hatására létrejövő fiziológiai változások (például a ventiláció emelkedése). A koncentrációprofilok eltérése elsősorban a komponensek különböző fizikai és kémiai tulajdonságaival magyarázható. A bemutatott koncentrációmérés szilárd fázisú mikroextrakcióval kombinált GC-MS berendezéssel történt, amely nem tett lehetővé folyamatos mintavételezést, így a kapott időprofil sem elég nagy felbontású ahhoz, hogy a változások részletesen vizsgálhatók, modellezhetőek legyenek.

Ahhoz, hogy pontosan megismerjük a kilélegzett gázok koncentrációváltozásainak függését a ventilációs és keringési paraméterektől rövid válaszidejű mérésekre van szükség [52, 53].

2.2.3. Rövid válaszidőt igénylő mérések – nyitott rezonátor alkalmazása fotoakusztikus kamraként

A rövid válaszidejű gázkoncentráció-méréseknek jelentős szerepe van a kilélegzett levegő vizsgálatokban. Az egyes komponensek időprofiljának felvétele különböző időfelbontást igényel. Például ételintolerancia vizsgálatok során, a tesztanyag beadása után 20 percenként történik mintavételezés, ezekhez a mérésekhez több perces válaszidő is elegendő. Valamilyen folyamatos terhelés vagy kezelés során bekövetkező koncentrációváltozások nyomon követéséhez általában (legalább) néhány másodperces válaszidő szükséges [54]. Egyetlen légzési ciklus komponenseinek időprofil-meghatározása pedig másodpercnél rövidebb válaszidőt igényel [55]. A standard módszernek tekintett gázkromatográfiával, illetve GC-MS-sel szemben az optikai abszorpciós módszerek – többek között a fotoakusztikus spektroszkópia – válaszideje másodperc alatti is lehet.

Az optikai abszorpciós elvű mérőrendszerek mintavételezésük alapján két csoportra oszthatók: a zárt fényúttal (*closed path system*) és a nyitott fényúttal (*open path system*) rendelkező műszerekre [56]. Az előbbi esetén a gázminta pumpa segítségével jut el a mérőkamrába, ahol az infravörös nyalábbal kölcsönhat. Az utóbbi esetben pedig az infravörös nyaláb nyitott téren halad keresztül, így a mintavételezés és a mérés helye ugyanaz. A nyitott

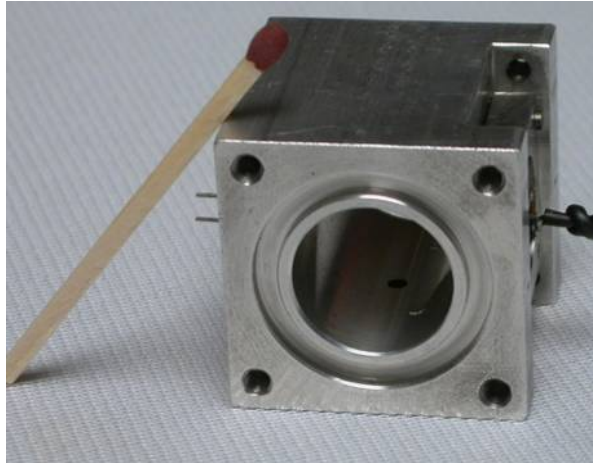
fényúttal rendelkező, gázkezelés nélküli mérőrendszerek a közvetlen detektálás miatt rövid válaszütemet biztosítanak.

A Szegedi Tudományegyetemen az elmúlt két évtizedben készült mérőrendszerek zárt fotoakusztikus kamrájuk miatt külön gázkezelést, meghatározott gázáramot igényelnek. Válaszütemük koncentrációtartománytól függ, magasabb koncentráció esetén kb. 10 másodperc, kisebb koncentrációknál ez az idő több mint 10 perc is lehet a zárt mérőrendszerben fellépő adszorpció-deszorpció miatt [18]. Az adszorpció-deszorpció hatása csökkenthető a gázkezelő egység hosszának rövidítésével vagy az áramlási sebesség növelésével, amelynek azonban felső határt szab a nagy áramlási sebességnél keletkező turbulencia, amely radikálisan megnöveli a mérés zaját. A válaszütem csökkentésének egyik kézenfekvő lehetősége, hogy minimalizáljuk a gázkezelő rendszer hosszát, akár azáltal, hogy teljesen kiiktatjuk a fotoakusztikus mérőrendszerből a gázkezelést, azaz gázmintavételezés nélkül, vagyis nyitott kamrával mérünk.

A nyitott fotoakusztikus kamrával rendelkező mérőrendszerek gondos akusztikai tervezést igényelnek, ugyanis a nagy nyitott felületeken keletkező energiavesztés miatt csökken a jel-zaj arány (2.1.5. alfejezet).

A nyitott fotoakusztikus kamrák tervezésekor, nemcsak a kiszökő hasznos energia visszatartása a cél, hanem a kamra nyílásain keresztül a rezonátorba jutó külső zaj csökkentése is. A zaj részben kompenzálható differenciális mérés alkalmazásával, amely során két – a rezonátorban kialakuló akusztikus hullámnak megfelelően elhelyezett – mikrofon jelének különbségét mérjük. A differenciális mérési eljárást korábban sikerrel alkalmazták fotoakusztikus mérések jel-zaj viszonyának növeléséhez [57, 58]. Érdeemes megemlíteni egy Brand és munkatársai által tervezett hengerrezonátoros kamrát, amelyben a második azimutális módust gerjesztették és a hengerpaláston úgy helyeztek el két mikrofont, hogy az általuk mért nyomásváltozások egymáshoz képest 180° -os fáziskülönbségben voltak [59]. Majd a két mikrofon jelét egy differenciális erősítőbe továbbították, amely azokat kivonta egymásból. Az így keletkezett fotoakusztikus jel a rezonanciafrekvencián növekedett, míg az attól különböző frekvenciákon csökkent.

Egy svájci kutatócsoport fotoakusztikus elven működő füstmérő (tűzjelző) mérőrendszert készített, amelynek kamrája egy mindkét végén teljesen nyitott hengerrezonátor (6. ábra), így a füst gázkezelő rendszer nélkül, diffúzióval jut a kamrába [60].



6. ábra: Egy svájci kutatócsoport által készített fotoakusztikus elven működő tűzjelző berendezés nyitott hengerrezonátoron alapuló fotoakusztikus kamrája. A kamra nyitottsága lehetővé teszi, hogy a tűz esetén keletkező füst (diffúzióval) azonnal a kamrába jusson [60].

A mérőrendszer gyakorlati alkalmazhatóságát azonban nehezítette, hogy olyan módusra (első azimutális) optimalizálták a kamra gerjesztését, amelynek a rezonátor nyitott végénél nem csökken (nem minimális) a nyomáseloszlása, ezért nem megfelelő hatásfokkal gerjeszhető. Rossz hatásfoka miatt ez a nyitott kamra a gyakorlatban nehezen használható, ezt bizonyítja az is, hogy készítői a füstdetektor kalibrálását úgy végezték el, hogy a kamra mindkét végét lezárták mérés közben, vagyis az eredetileg nyitott helyett, zárt kamra konfigurációban mértek [60]. Megfelelő akusztikus módus gerjesztésével azonban nyitott konfigurációban is hatékony jelkeltésű fotoakusztikus kamra is tervezhető.

Az általam fejlesztett – a Keller és munkatársai által készített kamrához hasonlóan kompakt – nyitott kamrával rendelkező, rövid válaszidejű, gázkezelés nélküli mérőrendszert a 4.1. fejezetben mutatom be.

2.2.4. Fotoakusztikus gázkoncentráció-mérés változó gázösszetételben – kén-hidrogén detektálás

A kilélegzett levegő egy összetett gázelegy, amely nitrogénből, oxigénből (O_2), szén-dioxidból, vízgőzből, (légkörből származó) nemesgázokból áll, valamint még több százféle egyéb komponenst tartalmaz, amelyek koncentrációja összességében kb. 100 ppmV-nél kevesebb. Az olyan összetett és változó gázelegyekben, mint a kilélegzett levegő egy-egy komponens koncentrációjának mérése is kihívást jelent. A kilélegzett levegőhöz hasonlóan a földgáz is általában jelentős mennyiségű (több V/V%-nyi) szén-dioxidot és vízgőzt tartalmaz.

A gázelegy nagy széndioxid-tartaloma mérési hibát okozhat például a kénhidrogén-koncentráció spektroszkópiai elvű meghatározásában.

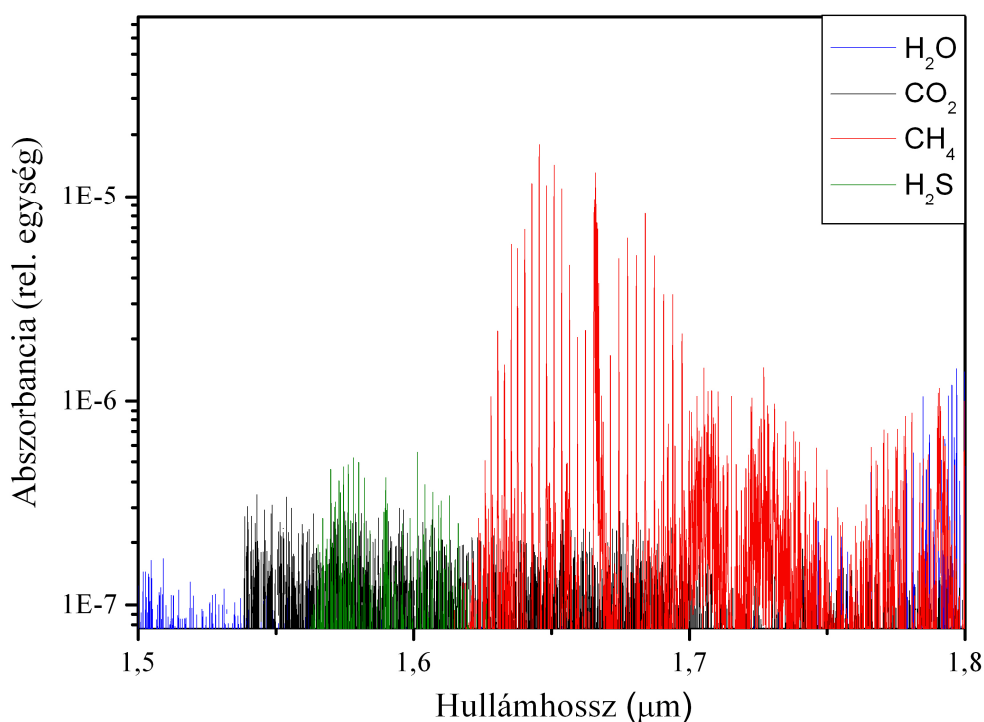
A gázminta összetétele, összetételének változása többféle módon befolyásolhatja a vizsgált komponens által keltett fotoakusztikus jelet: (i) molekuláris relaxáció, (ii) spektrális keresztérzékenység, (iii) a hangsebesség megváltozása, illetve ezek kombinációja által.

Bizonyos gázkeverékekben a detektálandó molekulák relaxációja lassul, amely csökkenti a fotoakusztikus jelet. A fotoakusztikus jel keletkezése során, a molekulák gerjesztett rezgési-forgási átmeneteinek többletenergiája ütközéses relaxáció során hővé alakul [5]. Általában a dezaktiváció sokkal rövidebb idő alatt következik be (tipikusan 10^{-9} - 10^{-5} s tartományba esik), mint a gerjesztés modulációjának periódusideje ($\sim 10^{-3}$ - 10^{-4} s) [61]. Egyes gázkeverékekben azonban a molekuláris relaxáció sokkal lassabb, ugyanis a gerjesztett molekulák többletenergiája ütközések során más molekulák (hosszú élettartamú) rezgési energiájává alakulhat, amely folyamat késlelteti a hővé alakulást. A fotoakusztikus jel csak akkor független a relaxációhoz szükséges időtől, ha a folyamat elég gyors, vagyis ha $\omega\tau \ll 1$ (ω a moduláció körfrekvenciája; τ a relaxációs idő) [61]. Amennyiben a relaxáció nem elég gyors, tehát az $\omega\tau \ll 1$ feltétel nem teljesül, akkor a fotoakusztikus jel fordítottan arányos lesz a relaxációs idővel, vagyis csökkeni fog. Ez a jelcsökkenés olyan katalizátormolekulák hozzáadásával küszöbölhető ki, amelyek gyorsítják a rezgési-transzlációs átmeneteket [61]. A jelenség gyakorlati szerepére szolgáltat példát a 4.3. fejezetben bemutatott metánkoncentráció-mérő rendszer.

A gázösszetétel nemcsak a molekulák kölcsönhatásán, hanem a hangsebesség megváltozásán keresztül is befolyásolja a fotoakusztikus jelet. A 2.1.4. alfejezetben bemutatottaknak megfelelően a fotoakusztikus jel függ a modulációs frekvenciától, továbbá rezonáns kamrák alkalmazásával növelhető a hasznos jel. Fontos kiemelni azt, hogy a gyakorlatban általában változó összetételű gázelegyeket kell mérni (légköri levegő, földgáz, egyéb ipari gázok). A különböző gázelegyekben a hangsebesség változhat, amely a rezonátor sajátfrekvenciáinak eltolódását okozza ((7) egyenlet). Az optimális jel elérése érdekében tehát a lézer modulációs frekvenciáját hangolni kell a rezonanciafrekvencia változásának megfelelően. Mindemellett figyelembe kell venni, hogy a fotoakusztikus mérőrendszer érzékenysége erősen függ a rezonanciafrekvenciától (modulációs frekvenciától). Tehát szükség lehet a rezonanciafrekvencia folyamatos monitorozására és a modulációs frekvencia hangolására.

A különböző gázok molekuláinak infravörös tartománybeli spektrumvonalai gyakran mutatnak átfedést. Sok esetben a gerjesztési hullámhossz és félértékszélesség gondos

megválasztása ellenére is jelentős háttérjelet, keresztjeffektust okoznak a különböző komponensek spektrális átfedései. Például a légkörben, ipari gázokban és a kilélegzett levegőben is nagy mennyiségben megtalálható vízgőz és szén-dioxid infravörös abszorpciós vonalai gyakran okoznak mérési hibát különböző gázkomponensek vizsgálata során. A 7. ábra a közeli infravörös tartomány egy szakaszán (1,5-1,8 μm között) a vízgőz és szén-dioxid, valamint két – a kilélegzett levegő vizsgálatok szempontjából is fontos – nyomgáz, a metán és a kén-hidrogén abszorpciós spektrumainak átfedései figyelhetők meg (normál nyomáson, azonos koncentrációban) [62]. A keresztérzékenységből származó hiba az effektust okozó anyag eliminálásával, több hullámhosszon történő jelgeneráláson alapuló háttérjel-korrekciónal, valamint differenciális mérési elrendezés (nullgáz generálás) alkalmazásával küszöbölhető ki.



7. ábra: Vízgőz, szén-dioxid, metán és kén-hidrogén abszorpciós spektrumai 1,5-1,8 μm közötti hullámhossztartományon, a PNNL adatbázis alapján [62].

A közeli infravörös tartományú gerjesztéssel történő kénhidrogén-koncentrációmérés során a mérendő gázminta széndioxid-tartalma jelentős keresztjeffektust okoz, mivel a kénhidrogén 1,6 μm körüli elnyelési spektrumát a szén-dioxid gyakorlatilag teljesen lefedi (7. ábra). Napjainkra számos, különféle spektroszkópiai módszereken alapuló, valós idejű mérésekre képes kén-hidrogén detektort készítettek [63-67], amelyek fényforrása gyakran egy 1,57 μm körüli hullámhosszon emittáló diódalézer volt. Ezek a mérőrendszerek elsősorban

különböző ipari – elsősorban földgázipari – gázok vizsgálatához készültek, amelyek általában legalább néhány V/V%-nyi szén-dioxidot tartalmaznak, a kénhidrogén-koncentráció pedig jellemzően néhány ppmV és több ezer ppmV között változhat.

A kénhidrogén-koncentráció mérésének az orvosi kutatásokban is jelentős szerepe van, korrelációt mutattak ki a kilélegzett kén-hidrogén és több különböző kórállapot között (például krónikus obstruktív légúti betegség esetén) [67]. Emellett a szájüregben keletkező kén-hidrogén – a metil-merkaptán és dimetil-szulfid mellett – az egyik fő oka a halitózisnak (kellemetlen leheletnek) [68]. A halitózis a nemzetközi irodalom alapján az emberek mintegy 30-50%-át tartósan érinti. Kialakulásában elsősorban a szájüregi eredetű megbetegedések, másodsorban pedig a szisztémás megbetegedések játszanak szerepet [68]. A halitózis műszeres diagnosztizálása kénvegyületek szájüregi koncentrációjának mérésével történik [69]. A klinikai gyakorlatban ehhez a feladathoz általában kereskedelmi forgalomban kapható gázkoncentráció-mérőket alkalmaznak, amelyek közül az egyik legelterjedtebb és legjobb szelektivitást biztosító egy gázkromatográf (*OralChroma™*) [70, 71]. Az *OralChroma™* készülék könnyen kezelhető, kis méretű, a halitózis detektálásában fontos három kénvegyületet (kén-hidrogén, metil-merkaptán, dimetil-szulfid) külön-külön detektálja néhány ppbV felbontással és költségei jóval kisebbek, mint egy standard gázkromatográfnek. Mindazonáltal a klinikai tapasztalatok azt mutatták, hogy a kromatogramok kiértékelései gyakran hibásak, ezért manuális korrekciót alkalmaznak a klinikusok [69, 71, 72].

A kilélegzett és szájüregi kénhidrogén-koncentráció meghatározása spektroszkópiai elvű mérőrendszerekkel még nem megoldott, mivel a kívánt legalább 10 ppbV felbontás nem érhető el [67]. A közeli infravörös diódalézerek teljesítményének növelésével [66], valamint új közép-infravörös fényforrásokkal (2,6 μm körüli gerjesztéssel) a legkisebb kimutatható koncentráció jelentősen csökkenthető [73]. A kilélegzett levegő kb. 4-5 V/V%-os széndioxid-koncentrációjának abszorpcióját azonban a közép-infravörös hullámhossz-tartományon is figyelembe kell venni [62].

A földgáz- és kőolajipar ppmV koncentrációtartományú monitorozási feladataihoz már számos diódalézer alapú szenzort fejlesztettek, amelyek versenyképesek és több szempontból felülmúlják a napjainkban használatos módszereket. A legkisebb kimutatható kénhidrogén-koncentráció jellemzően ppmV körüli, amely ipari célokra megfelelő, a tipikusan perc alatti (akár néhány másodperces) válaszidő pedig sokkal jobb, mint a többi iparban alkalmazott eljárás esetén (pl. gázkromatográfia, ólom-acetát szalagos módszer) [67]. A földgázkutakból nyert, kezeletlen földgáz nagy mennyiségben tartalmaz kéntartalmú vegyületeket, elsősorban kén-hidrogént, amely erősen mérgező, és a földgázban jelen lévő vízgőzzel együtt korrodálja

a gázvezetékeket. Emiatt a kén-hidrogént kénmentesítő anyag (*H₂S scrubber*) segítségével eltávolítják a földgázból. A kénmentesítő anyag mennyiségének optimalizálása érdekében a kezeletlen és a kezelt gáz kénhidrogén-koncentrációját folyamatosan ellenőrizni kell.

A földgáz- és kőolajipari gázdetektoroknak automatikus működésűnek, kompakt kivitelűnek kell lenniük, valamint a szennyezések, zajok és rezgések nem befolyásolhatják a mérést. A fotoakusztikus spektroszkópián alapuló szenzorok számos esetben bizonyították terepi körülmények közötti alkalmazhatóságukat [19-25, 74, 75]. Kosterev és munkatársai 2010-ben egy (hangvilla alakú) kvarc detektoron alapuló multikomponens analízisre alkalmas fotoakusztikus mérőrendszert fejlesztettek, amely olaj- és földgázipari mérési célokra készült [65]. A jelkeltés két közeli infravörös tartományban működő diódalézerrel történt; 1,65 µm körüli metán és 1,57 µm körüli szén-dioxid és kén-hidrogén abszorpciós vonalak gerjesztésével. A műszer képes volt 0 és 3500 ppmV közötti kénhidrogén-koncentrációk detektálására, azonban azt tapasztalták, hogy a legkisebb kimutatható koncentráció erősen függ a gázkoncentráció összetételétől, amely figyelembevételéhez komplex adatelemzésre volt szükség. A mérőrendszer ipari körülmények közötti alkalmazhatósága azonban korlátozott.

Az ipari körülmények közötti kénhidrogén-koncentrációmérés továbbra is kihívást jelent a vizsgálandó gázok szennyezései, változó összetétele, valamint a környezeti zajok és rezgések miatt. Az összetett optikai rendszereket tartalmazó műszerek például nehezen alkalmazhatók a földgáziparban – többek között az optikai elemeken kiülepedő szennyezések miatt.

A szegedi Fotoakusztikus Kutatócsoport munkatársai 2006-ban publikálták egy kétsatornás (kétkamrás), 1,57 µm-en emittáló diódalézer alkalmazó, folyamatos kénhidrogén-koncentrációmérő fotoakusztikus mérőrendszer leírását [20]. A kén-hidrogén és szén-dioxid abszorpciós vonalak átfedése miatt több hullámhosszon is történt mérés, amely segítségével háttérjel-korrekción végeztek. Emellett a pontos méréshez szükség volt még nullgáz, azaz kén-hidrogén mentesített gáz generálásra is. A nullgáz előállítása során a mérendő gázt cink-oxid (ZnO) abszorberen átvezetve annak kén-hidrogén tartalma megkötődik, míg a többi komponense nem változik. A kamrákba a mérendő gáz és a nullgáz felváltva érkezik, és a két gázban több hullámhosszon mért fotoakusztikus jel különbsége szolgál a kénhidrogén-koncentráció számítás alapjául. A Varga és munkatársai által fejlesztett fotoakusztikus mérőberendezéshez hasonló [20], Szegeden gyártott műszerek már nemcsak Magyarországon, hanem a világ több pontján is felváltották a földgáziparban korábban alkalmazott berendezéseket [22].

A 4.2. fejezetben ismertetem azokat az új eredményeket, amelyekkel hozzájárultam a szegedi fotoakusztikus kénhidrogén-mérő rendszerek fejlesztéséhez.

2.2.5. Metánkoncentráció mérése kilélegzett levegőben

Számos tanulmány igazolta, hogy a kilélegzett levegő metánkoncentrációja alapvetően a bélrendszerben élő metanogénektől (mikroorganizmusok, melyek anyagcseréjük folyamán anaerob körülmények között metánt állítanak elő) származik. A metán a bél nyálkahártyáján keresztül diffundál a keringési rendszerbe, majd – mivel kevésbé oldható a vérben – a légúti csőcskákon keresztül a kilélegzett levegőbe kerül. Egy embert *metántermelőnek* (*methane-producer*) tekintünk, ha normál légzés (7-8 l/perc) esetén a kilélegzett levegőjében a metánkoncentráció legalább 1 ppmV-vel meghaladja a belélegzett levegő metánkoncentrációját [29]. Különböző populációkban, számos tanulmány vizsgálta a metántermelők arányát, amely felnőttek körében kb. 30-60%. A kutatások szerint a metántermelők arányát befolyásolja a kor, a nem és az etnikai különbségek [76]. Mindemellett gyakran figyelhetők meg jelentős metánkoncentráció-változások napról napra a metántermelőknél. A metanogének számát és az általuk termelt metán mennyiségét befolyásoló tényezők azonban még nem ismertek. A kilélegzett metánkoncentráció és különböző gasztrointesztinális betegségek (például irritábilis bél szindróma, vastagbél daganat) közötti összefüggést számos klinikai tanulmányban vizsgálták már, azonban az eredmények gyakran ellentmondásosak [29, 77, 78]. A klinikai gyakorlatban jelenleg az ételintolerancia és a vékonybél-baktériumok túlszaporodásának diagnosztizálásában van szerepe a kilélegzett metánkoncentráció mérésének [29]. Táplálék felszívódási zavarok (például laktóz, fruktóz intolerancia) diagnosztizálása során a páciens tesztanyagot fogyaszt, amely ha a vékonybélből rosszul, vagy nem felszívódik fel, akkor emésztetlenül kerül tovább a vastagbélbe, ahol a bélbaktériumok által különböző gázok, többek közt hidrogén és metán fejlődik. Korábban csak a hidrogént mérték, azonban napjainkra elfogadott, hogy a kombinált hidrogén- és metánkoncentráció-mérés pontosabb, megbízhatóbb eredményt biztosít [29, 79]. Ennek megfelelően a klinikai gyakorlatban is olyan kereskedelmi forgalomban kapható műszereket alkalmaznak, amelyek mindkét gáz mérésére alkalmasak. Széles körben elterjedt például a *Quintron BreathTracker*TM [80], amely egy kompakt, speciális vivőgázt nem igénylő gázkromatográf. Más műszerekben a hidrogénmérés elektrokémiai szenzorokkal, a metánmérés pedig infravörös detektorral történik [81, 82]. A gázminta gyűjtése során a páciens egy speciális zacskóba fújja a levegőt, amelyet a mintagyűjtés után mérnek meg. A

kereskedelmi forgalomban kapható készülékek közül csak egy alkalmas a közvetlen mintavételre [82]. Az emésztőrendszerbeli képződés mellett, egyre több publikáció támasztja alá a kilélegzett (vagy növények esetén kibocsátott) metánkoncentráció és az oxido-reduktív stressz kapcsolatát [76, 83]. A témával kapcsolatban jelentős eredményeket értek el a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti és Műtéttani Intézetének kutatói is [84-86].

A metánkoncentráció-mérések általában gázkromatográfokkal, szilárdtest szenzorokkal és infravörös spektroszkópiai elvű módszerekkel történnek, a mérőműszerek leggyakrabban környezetkutatói vagy ipari (például szivárgás keresési) célokra készülnek [87]. Kifejezetten humán kilélegzett levegő metánkoncentrációjának mérésére csak kevés mérőrendszer készült [29].

A kisebb költségű, lángionizációs vagy hővezetőképességi detektorral rendelkező gázkromatográfok metán kimutatási határa gyakran 1 ppmV feletti, és nem tesznek lehetővé folyamatos mintavételezést. Egy kifejezetten metán és hidrogén kilélegzett levegőből történő méréshez fejlesztett gázkromatográf speciális detektorával 0,3 ppmV kimutatási határt értek el [88].

SIFT-MS készüléket először 2010-ben tettek alkalmassá metánkoncentráció meghatározásra. Egy lehetséges alkalmazásnak a kilélegzett levegő analízist tekintették, így a metántermelők felmérésnek céljával önkénteseket is vizsgáltak [89]. A metán kimutatási határa 0,2 ppmV volt, ami jelentősen rosszabb a SIFT-MS-sel általánosan mért nagy molekulatömegű illékony szerves vegyületek ppbV, pptV kimutatási határához képest.

A lézeres spektroszkópiai elven alapuló eljárások valós idejű és nagy pontosságú metánkoncentráció-mérést tesznek lehetővé [37]. Fotoakusztikus spektroszkópiai elven alapuló metánkoncentráció-mérőket közeli és közép-infravörös fényforrások alkalmazásával építenek. Besson és munkatársai 0,5 ppmV metánkoncentráció kimutatási határt értek el (1 s integrálási idővel) egy 1651 nm-en emittáló (10 mW kimeneti teljesítményű) diódalézerrel [90]. Ebben a mérőrendszerben a rezonátor jósági tényezője 28 volt, amely szükségessé tette a rezonanciafrekvencia nyomon követését. Egy másik kutatócsoport metán, etilén és ammónia méréséhez készített laboratóriumi mérőrendszert, amely 1621 és 1661 nm között hangolható fényforráson (0,3 W) alapult [91]. A metán kimutatási határ 6 ppmV volt, azonban a mérésekhez alacsony nyomásra volt szükség.

A metánmolekulák rezgési-forgási átmeneteinek alapharmonikusai a közép-infravörös tartományban találhatóak, amelyek diódalézerekkel nem érhetők el. Grossel és munkatársai azt vizsgálták, hogy hogyan változik egy fotoakusztikus metánkoncentráció-mérő kimutatási határa, ha különböző fényforrásokat (diódalézert és kvantum kaszkád lézert) alkalmaznak

[92]. A kimutatási határ közeli (1,65 μm) és közép-infravörös (7,9 μm) sugárzással rendre 0,15 ppmV és 3 ppbV volt (1 s integrációs idővel). Az utóbbi években a fotoakusztikus jel optikai elvű detektálásával és közép-infravörös fényforrások (elsősorban OPO) alkalmazásával finn kutatók nagy pontosságú fotoakusztikus mérőrendszereket készítettek; 65 pptV (30 s integrálási idővel) metán kimutatási határt értek el [93]. Ngai és munkatársai 2,75-3,83 μm között hangolható OPO-n alapuló mérőrendszerrel mérték fotoakusztikus elven két önkéntes kilélegzett levegőjében a metán, vízgőz és etán koncentrációt [94].

Mindazonáltal a közeli infravörös lézerek stabilitásuk, egyszerű hőmérséklet-szabályzásuk (szobahőmérsékleten működtethetők), hosszú élettartamuk és költséghatékonyságuk miatt megfelelő fényforrások a terepi mérésekhez készült optikai elvű gázkoncentráció-mérők. Annak ellenére, hogy az irodalomban számos fotoakusztikus elven alapuló fotoakusztikus metánkoncentráció-mérő rendszert publikáltak, ezek alkalmazására a kilélegzett levegő metánkoncentráció-mérésére alig találni példát [94]. Bár a közép-infravörös fényforrások egyre stabilabbak és már szobahőmérsékleten is működtethetők, azonban gyakorlati alkalmazásuk a magas költségeik miatt ritka. Emellett érdemes megjegyezni, hogy a közép-infravörös fényforrásokat célszerűbb olyan komponensek detektálásához alkalmazni, amelyek ppbV (vagy pptV) koncentrációtartományban vannak jelen. Metán esetén közeli infravörös tartományban emittáló diódalézerrel rendelkező fotoakusztikus mérőrendszerrel is elérhető a kilélegzett levegő analízishez szükséges ppmV alatti pontosság.

A Szegedi Tudományegyetem Sebészeti és Műtéttani Intézetének munkatársai új kutatásaikhoz egy folyamatos mintavételezésű, megfelelő érzékenységű, hordozható metánkoncentráció-mérőrendszert igényeltek. A fotoakusztikus spektroszkópia különösen előnyösnek bizonyult a kilélegzett levegőből történő metánkoncentráció-meghatározáshoz, így vizsgálataim középpontjába ez a téma került. A klinikusokkal közös munka eredményeit a 4.3. és 4.4. fejezetekben mutatom be.

3. Célkitűzések

A kilélegzett levegő analízis lehetőséget nyújt arra, hogy bizonyos szervezetben lejátszódó folyamatokat non-invazív módon, valós időben vizsgálhassunk. Az utóbbi évtizedekben a témával kapcsolatos kutatások száma jelentősen növekedett, és több módszert rutinszerűen is alkalmaznak páciensek vizsgálatában. Számos fejlesztés irányul új, rendkívül nagy pontosságú és sok komponens szimultán meghatározására képes mérőberendezések megépítésére, azonban ezek klinikai alkalmazása költségük, méretük és nehézkes használatuk miatt korlátozott. A Szegedi Tudományegyetem különböző orvosi kutatócsoportjai is foglalkoznak a kilélegzett (illetve szájüregi) levegő bizonyos komponenseinek vizsgálatán alapuló diagnosztikai eljárások fejlesztésével. A koncentrációmérésekhez használt műszereik általában nem elég pontosak, nem alkalmasak folyamatos mérésre, nem hordozhatók, valamint adaptálásuk a különböző kísérletekhez nehezen kivitelezhető.

A Szegedi Tudományegyetem Fotoakusztikus Kutatócsoportjának korábbi eredményei bizonyítják, hogy a diódalézeres fotoakusztikus spektroszkópia alkalmas nagy pontosságú és szelektivitású, folyamatos mérésekre változó összetételű gázmintákban is, méretüknek köszönhetően könnyen szállíthatók és nem igényelnek speciális vivőgázt. Ezek a tulajdonságok alkalmassá tehetik ezeket a mérőrendszereket az orvosi célú gázkoncentrációmérésekre is.

Célul tűztem ki, hogy orvosi kutatásokhoz olyan fotoakusztikus spektroszkópián alapuló gázkoncentráció-mérő berendezéseket tervezek és építsek, amelyek a kilélegzett levegő gázösszetételének vizsgálatában alkalmazhatók.

A kitűzött cél elérése érdekében vizsgálni kell a szegedi orvosi kutatócsoportok számára jelentős gázok – a metán és a kén-hidrogén –, kilélegzett levegőben történő, fotoakusztikus detektálásának lehetőségét. Majd metodikai fejlesztés, mérőműszerek megépítése, gázmintavételezési eljárások kidolgozása és a koncentrációméréseket befolyásoló tényezők vizsgálata szükséges. Ehhez az alábbi részfeladatok elvégzését terveztem:

1. Nyitott kamrával rendelkező fotoakusztikus mérőrendszer megtervezése és megépítése, amely másodperc alatti válaszidejű mérésekre alkalmas.

2. Fotoakusztikus kénhidrogén-koncentrációmérő rendszer mérési ciklusának és kalibrációjának optimalizálása nagy széndioxid-koncentrációjú gázelegyekben történő méréshez.
3. Fotoakusztikus spektroszkópiai elven alapuló hordozható, könnyen kezelhető metánkoncentráció-mérő rendszer megépítése, majd optimalizálása kisállat- és humánmodellekben történő mérésekhez.
4. Önkéntesek kilélegzett metánkoncentráció-változásainak vizsgálata a légzési és keringési paraméterek függvényében (fizikai terhelés során).

4. Új tudományos eredmények

4.1. Nyitott kamrás fotoakusztikus mérőrendszer rövid válaszidejű mérésekhez

4.1.1. Nyitott fotoakusztikus kamra tervezése

A nyitott fotoakusztikus kamra alapkonceptiója egy mindkét végén nyitott hengerrezonátor volt, amelynek paramétereit (átmérőjét és hosszát) egy 10 kHz-nél nagyobb sajátfrekvenciájú kevert sajátmódusra optimalizáltam [95]. A kamra rezonancia-frekvenciáját azért célszerű az általánosan alkalmazott néhány kHz-es mérésekhez képest magasabb értéknek választani, mert magas frekvenciatartományban a természetes zajok, – amelyek 1/f-es függést mutatnak – kevésbé jelentősek. A gerjesztendő módus a (0,2,1) módus, – a második azimutális és első longitudinális módus kevert módusa – amely biztosítja, hogy nyomáscsomópont legyen a rezonátor végein, minimalizálva így a szabad végeken kisugárzott akusztikus energiát. Emellett a második azimutális módus lehetővé teszi a differenciális mérési elrendezés használatát. A megfelelő henger méreteinek (sugár, hossz) meghatározásához a (7) összefüggést használtam, feltétel volt, hogy a kiválasztott (0,2,1) módust ne fedjék a tiszta módusok, vagyis a sajátfrekvenciák között megfelelő különbség legyen (a számításoknál legalább 500 Hz-es különbségekre törekedtem). A számításhoz a (7) összefüggést α_{jm} alábbi értékeivel alkalmaztam:

$$\alpha_{0,1} = 0,57, \quad \alpha_{0,2} = 0,97, \quad \alpha_{1,0} = 1,22 .$$

A hangsebesség levegőben (25°C-on): $c = 346 \frac{\text{m}}{\text{s}}$, R a henger sugara és

$$L' = L + 2 \cdot \Delta l \quad (10)$$

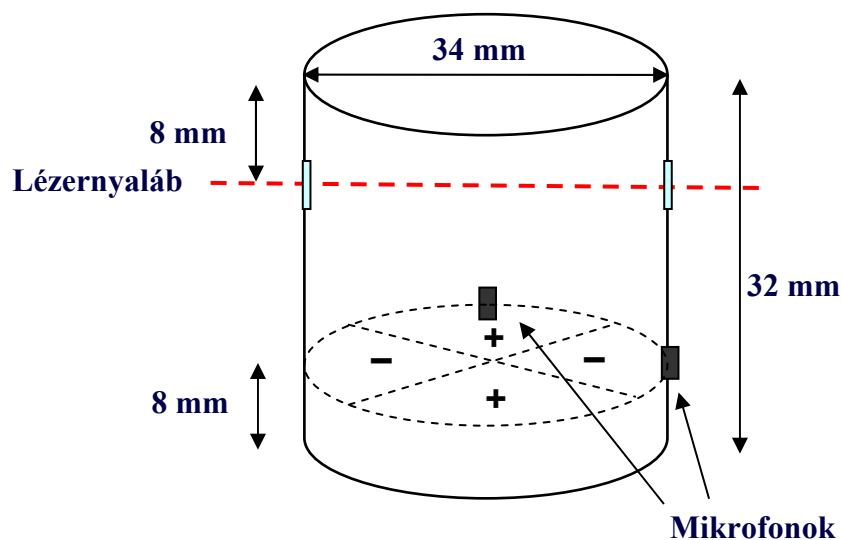
a kétszeres végkorrekció miatt módosított hengerhossz, ahol L az eredeti hossz és Δl a (6) képlet alapján számított korrekciós tag.

A számítások alapján a hengerrezonátor optimális sugara 17 mm, hossza pedig 32 mm. Az ezekhez a paraméterekhez tartozó sajátfrekvenciákat az 1. táblázat tartalmazza.

kevert (0,2,1)	1. azimutális (0,1,0)	2. azimutális (0,2,0)	1. radiális (1,0,0)	1. longi- tudinális (0,0,1)	2. longi- tudinális (0,0,2)	3. longi- tudinális (0,0,3)	4. longi- tudinális (0,0,4)
10410 Hz	5800 Hz	9870 Hz	12410 Hz	3300 Hz	6600 Hz	9900 Hz	13200 Hz

1. táblázat: A hengerrezonátor számított sajátfrekvenciái.

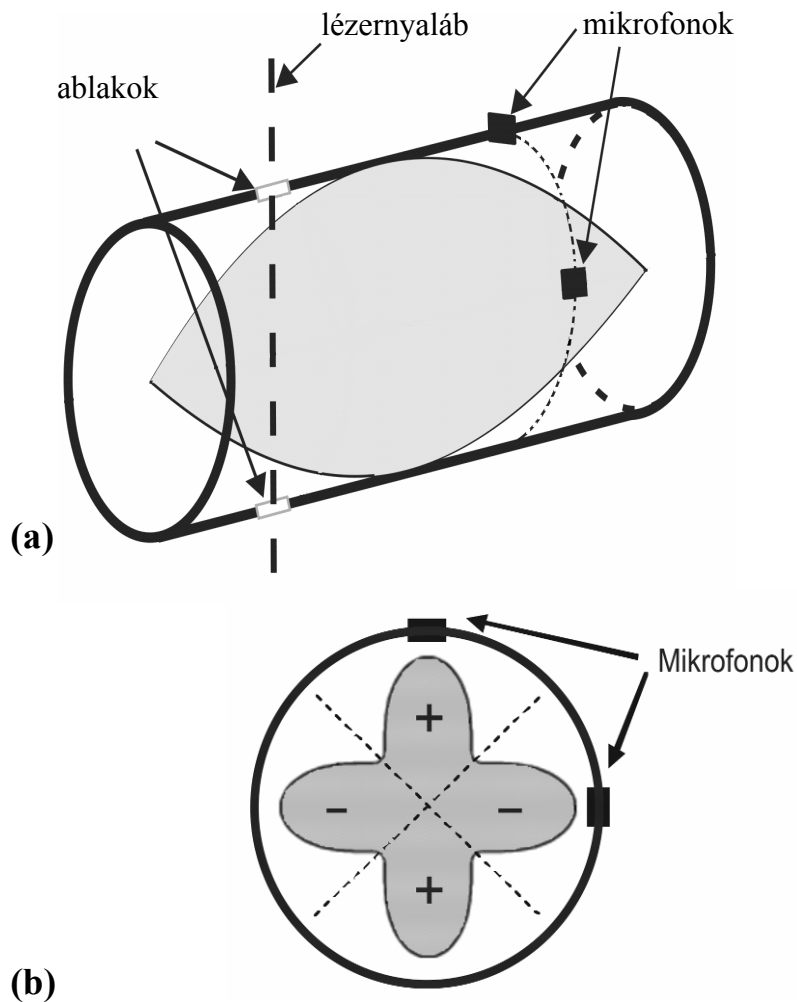
A 34 mm átmérőjű és 32 mm hosszúságú henger egy alumíniumtömbből (58mm×58mm×32mm) készült. A kamra terveit akusztikus és fotoakusztikus szempontokat figyelembe véve, a (0,2,1) kevert akusztikus módusra optimalizálva készítettem el. Az alumíniumtömbben kialakított két furatban, a hengerrezonátor egyik végétől 8 mm-re (a teljes hossz 1/4 részénél), egymással 90°-os szöget bezárva helyezkedik el két elektrét mikrofon (Knowles Acoustics EK-3029). Két, egymással szemben elhelyezkedő mikroszkóp fedőlemezből készült ablakon keresztül halad át a fényforrásként használt lézernyaláb. Az ablakok a hengerpaláston, a rezonátor másik végétől 8 mm-re (a rezonátor teljes hosszának 3/4 részénél) helyezkednek el. A fényforrás mikrofonokhoz jutó szórt fénye háttérjelet okozhat, ezért a mikrofonok és az ablakok a rezonátor két különböző végén foglalnak helyet (8. ábra).



8. ábra: A nyitott fotoakusztikus kamra sematikus ábrája.

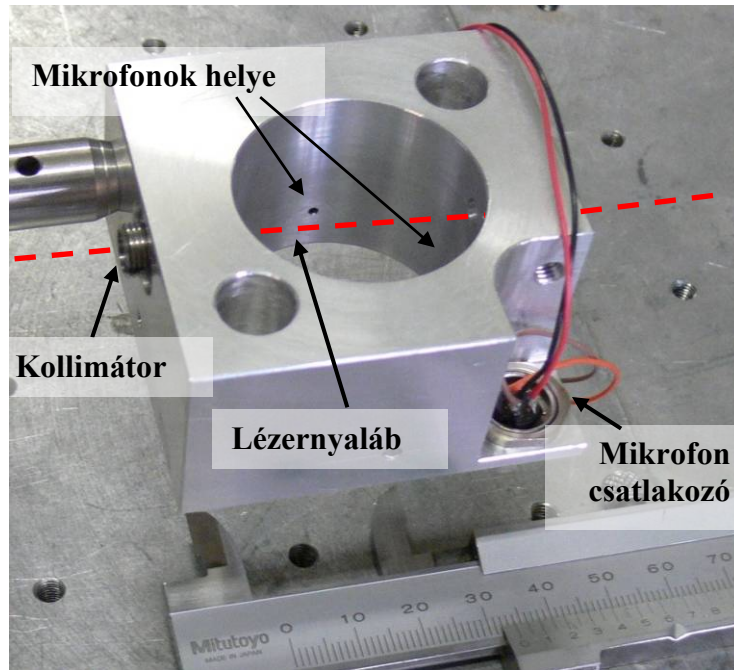
A rezonátorban kialakuló kevert sajátmódusnak nyomáscsomópontjai vannak a nyitott végeknél, amely csökkenti a végeken kisugárzott energiát (9.a. ábra). Továbbá az alkalmazott második azimutális módus jellege lehetővé teszi a differenciális mérés alkalmazását, mivel a

két mikrofon által mért nyomásváltozások egymáshoz képest 180° -os fáziskülönbségben vannak (9.b. ábra). Tehát, ha a két mikrofon jelét egy differenciális erősítő két bementére kötjük, akkor a hasznos akusztikus jelek összeadódnak, míg az alacsony frekvenciás zajok, – amelyek közelítőleg azonos fázisúak – csökkennek.



9. ábra: A rezonátorban kialakuló $(0,2,1)$ módus oldalnézeti (a) és keresztmetszeti (b) ábrája. A szürkével sátrózott rész mutatja a létrejövő longitudinális (a) és azimutális (b) nyomáseloszlást. Az (a) ábrán a vastag szaggatott vonal jelöli a lézernyaláb útvonalát. A (b) ábrán vékony szaggatott vonalak jelölik az akusztikus nyomáscsomópontokat, a „+” és „-” jelek a relatív fázisváltozásokat jelölik.

A fentiekben ismertetett tervezés alapján elkészített kamra a 10. ábrán látható.



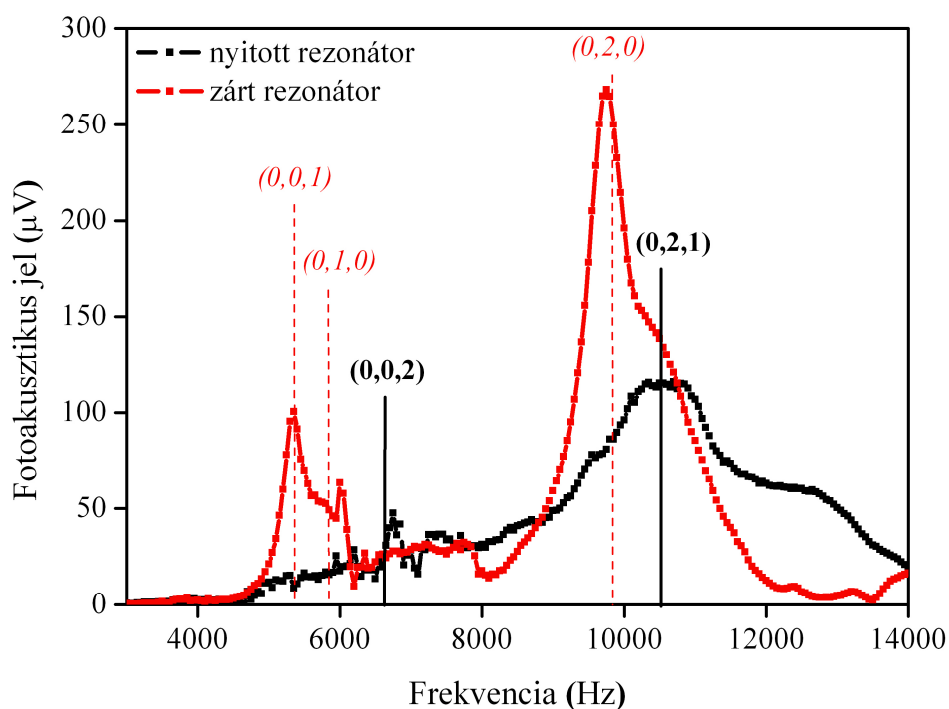
10. ábra: A nyitott fotoakusztikus kamra fényképe.

A nyitott kamra teszteléséhez egy $1,37\ \mu\text{m}$ körüli vízgőz abszorpciós vonalra hangolt, hullámhosszmodulált, $\sim 20\ \text{mW}$ kimenő teljesítményű DFB diódlézert (NTT Electronics) használtam. A különböző tesztek elvégzése érdekében az egyes eszközöket és a mérést vezérlő elektronika nem a 2.1.3. alfejezetben bemutatott integrált elektronika volt. A lézer áramát egy LDC500 (Thorlabs Inc.) típusú lézermeghajtó, hőmérsékletét egy TEC2000 (Thorlabs Inc.) típusú hőmérséklet-szabályozó egység biztosította. A lézernyalábot egy lencse kollimálta (F230FC-C, Thorlabs Inc.), majd a nyaláb az ablakokon keresztül haladt át a rezonátoron. A mikrofonok jelét egy differenciális erősítő (PA-2-Lab, Gáspár System) vonta ki egymásból és erősítette fel. A továbbított jelet egy digitális *lock-in* erősítő dolgozta fel (SR830, Stanford Research Systems), amely biztosította a lézer modulálásához szükséges (szinusz) jelet is. A mérések vezérlése, az adatok feldolgozása és rögzítése egy LabView (National Instruments) mérőprogrammal történt, amely elkészítésében részt vettem.

4.1.2. Nyitott kamra sajátmódusai

A 11. ábra a fotoakusztikus kamra mért rezonanciagörbéit ábrázolja, és tartalmazza a (7) egyenletből számolt sajátfrekvenciák alapján azonosított sajátmódusokat. A mérés során 3000 Hz-től 14000 Hz-ig, 50 Hz-es lépésközzel változtattam a lézer modulációs frekvenciáját. Az így kapott fotoakusztikus jel-frekvencia grafikonon látható (11. ábra), hogy a rezonátor egyes sajátmódusai különböző hatásfokkal gerjeszthetők.

A mérést mindkét végén nyitott és mindkét végén zárt (két végét egy-egy fém lappal lezárt) rezonátorral is elvégeztem, a két mérést rendre a fekete és piros színű görbék ábrázolják. A 11. ábrán a függőleges vonalak és a módus-feliratok jelölik a számított rezonancia-frekvenciákat nyitott (fekete színű vonal, a módusok félkövér betűtípussal szedve) és zárt (piros színű vonal, a módusok dőlt betűvel szedve) esetben. A grafikonnál egyértelműen leolvasható, hogy teljesen nyitott rezonátor esetén – a vártnak megfelelően – a $(0,2,1)$ kevert módus gerjeszhető a legjobb hatásfokkal, ezen módus rezonancia-frekvenciája közelítőleg 10650 Hz – a lézer modulációs frekvenciáját is erre az értékre állítottam a további mérések során.

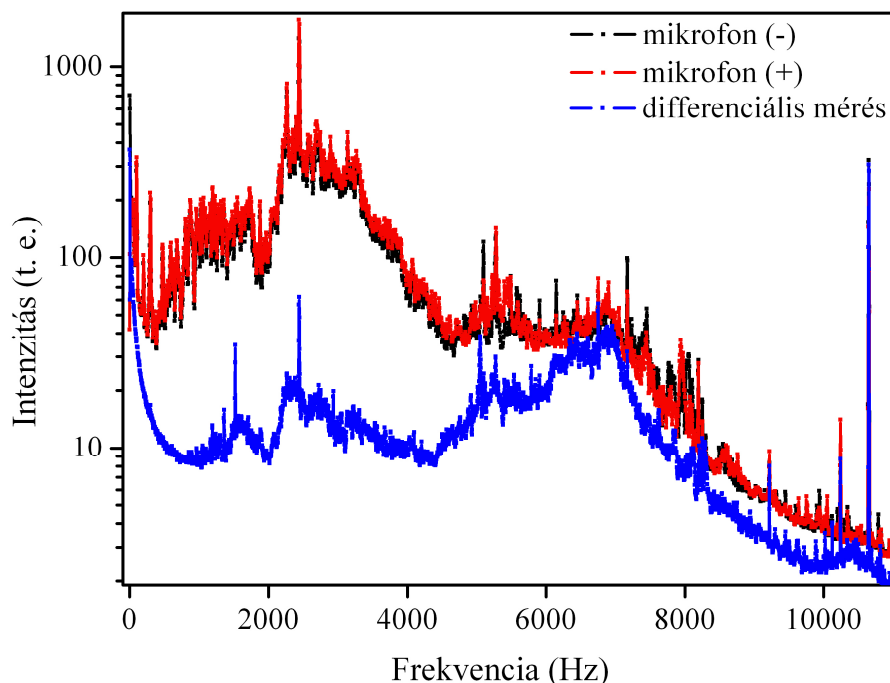


11. ábra: Fotoakusztikus jel a lézer modulációs frekvenciájának függvényében. A fekete színű görbe a mindkét végén nyitott, a piros színű görbe a mindkét végén zárt rezonátorhoz tartozik.

A függőleges vonalak és a hozzájuk tartozó módus-feliratok jelölik a számított sajátfrekvenciákat nyitott (fekete, folyamatos vonal, félkövér betűvel szedett) és zárt (piros, szaggatott vonal, dőlt betűvel szedett) rezonátor esetén.

Mindkét végén zárt rezonátor esetében több erős módus is látható, azonban ezek nyitott kamra esetén eltűnnek, mivel az akusztikus energia jelentős része ilyenkor távozik a szabad végeken. A nyitott rezonátor jósági tényezője a (3b) egyenlet alapján $Q_{nyitott}=7$, amely a szegedi Fotoakusztikus Kutatócsoport mérőrendszereiben használt longitudinális rezonátor $Q_{zárt}=12,5$ jósági tényezőjével összevetve megfelelően hatékony erősítést mutat [5].

A differenciális mérés hatékonyságának bizonyítására egy másik mérési elrendezést alkalmaztam: a két mikrofon párhuzamosan mért jeleinek spektrumát és a két mikrofon jeleinek különbségéből képzett differenciális jel spektrumát vizsgáltam. Ezekhez a mérésekhez a kétcsatornás mikrofonerősítő jelét egy számítógépbe integrált hangkártyába (A/D konverterbe) továbbítottam. A hangkártya a két mikrofon időjelét párhuzamosan rögzítette és egy saját készítésű LabView program tetszőleges számú időjel átlagából, FFT-vel (*Fast Fourier Transformation*) spektrumot számolt. A mérés során 10650 Hz-cel modulált lézernyaláb haladt keresztül a kamrán, a program 16384 pontból álló, 22050 Hz-es mintavételezési frekvenciával, 250-szeres átlagolással felvett időjelekből határozta meg a jel frekvenciaeloszlását. A 12. ábrán láthatók a két mikrofonnal egy időben felvett (piros és fekete görbék) és a differenciális méréssel felvett (kék görbe), átlagolt időjelek spektrumai. A két egymikrofonos mérés spektrumai jól fedik egymást a teljes frekvenciatartományon. Ellenben a differenciális mérés csak 6000 Hz felett egyezik meg az egymikrofonos mérésekkel, 1000-6000 Hz között átlagosan egy nagyságrenddel kisebb a spektrális intenzitása az egymikrofonos mérésekéhez képest. Tehát az alacsony frekvenciás, nem hasznos jeleket, zajokat a differenciális mérés kiszűri, megakadályozva így a mérés során a *lock-in* erősítő túlvezérlődését. Ezáltal nagyobb erősítés alkalmazható túlvezérlődés nélkül.

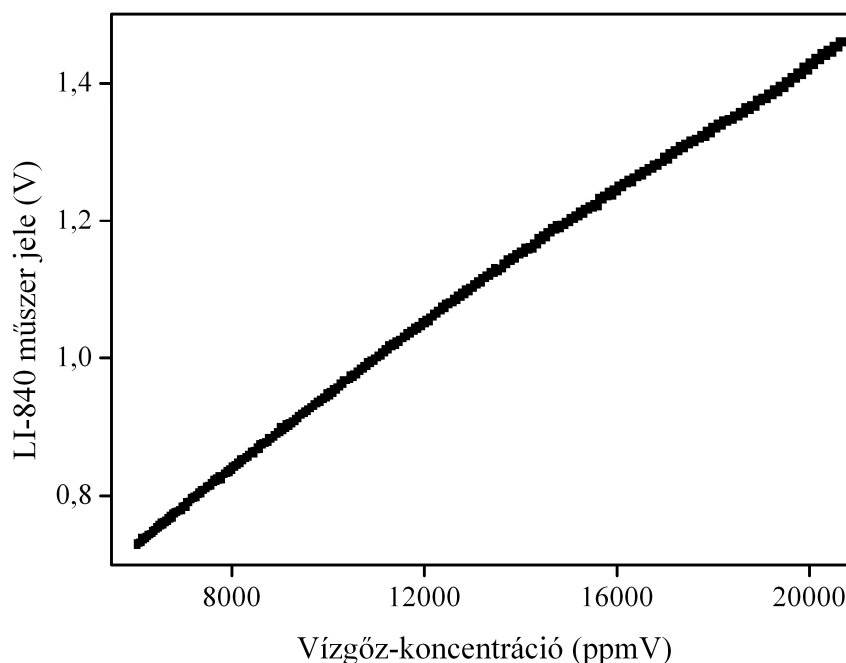


12. ábra: A mikrofonok jeleinek intenzitáseloszlása a frekvencia függvényében differenciális (két mikrofonnal történő, kék színű görbe) és egymikrofonos mérési elrendezésben (fekete és piros színű görbék). A fekete görbe jelöli a negatív, a piros görbe a pozitív fázisban (lásd 8. és 9.b. ábrák) elhelyezkedő mikrofon jelét.

A további mérések során a korábban bemutatott *lock-in* erősítőt tartalmazó mérési elrendezést alkalmaztam, mivel pontosabb és gyorsabb mérésekre képes, mint a hangkártyával történő jelfeldolgozás.

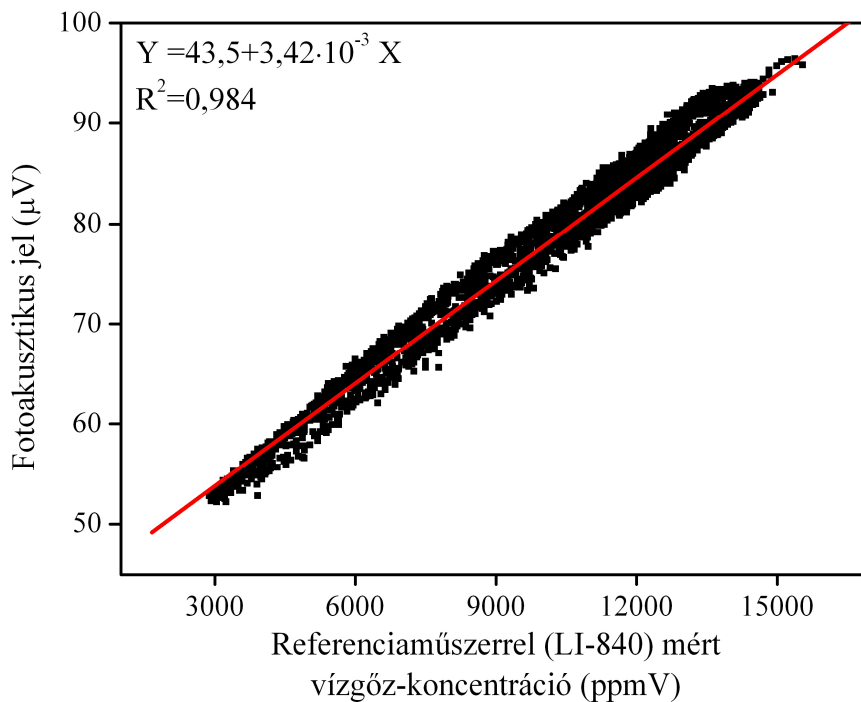
4.1.3. Vízgőzkoncentráció-mérés nyitott kamrával – kalibráció, összehasonlítás referenciaműszerrel

A zárt gázkezeléssel rendelkező mérőrendszerek esetében alkalmazott kalibráció elvégzése – vagyis különböző, ismert koncentrációjú gázok átáramoltatása a kamrán – gyakorlati akadályokba ütközik a nyitott kamrás mérőrendszer esetén, ugyanis ehhez a nyitott kamra zárt térfogatba helyezése szükséges. Így a kalibrálást referenciaműszerrel végeztem, egy LI-840 CO₂/H₂O (LI-COR Biosciences Inc.) optikai abszorpciós elven működő, széndioxid és vízgőz folyamatos mérésére alkalmas műszer felhasználásával [96]. A detektor terepi körülmények közötti, rövid válaszidejű, széles koncentrációtartományú mérésekre alkalmas, ezért nemcsak a nyitott kamrás fotoakusztikus mérőrendszer kalibrálásához, hanem dinamikai tulajdonságainak vizsgálatához is használtam. Az összehasonlító mérések megkezdése előtt a referenciaműszert kalibráltam (13. ábra) egy a Szegedi Tudományegyetem Optikai és Kvantumelektronikai Tanszékén készített, az Országos Mérésügyi Hivatal által hitelesített levegőharmatpont-mérővel [97].



13. ábra: A vízgőzméréshez használt referenciaműszer (LI-840) kalibrációja.

A további mérések során a fotoakusztikus detektor és a referenciaműszer egymással párhuzamosan működött, adatrögzítésük szinkronizált volt. A referenciaműszer mintavételező csövét közvetlenül a nyitott fotoakusztikus kamrához illesztettem (15. ábra). Az LI-840 által kiadott feszültségértékeket a digitális *lock-in* erősítő A/D konverterére továbbítottam, így biztosítva a fotoakusztikus és a referenciaműszer jeleinek egyidejű mintavételezését. A fotoakusztikus mérőrendszer és az LI-840 detektor párhuzamosan mérte néhány napon keresztül a laboratóriumi levegő vízgőz-koncentráció változásait. A mérés során a *lock-in* erősítő átlagolási ideje 10 másodperces volt, és a két műszer jelét 10 másodpercenként mintavételezte a mérőprogram. A mért fotoakusztikus jel nagysága egyenesen arányos a referenciaműszer által mért vízgőz-koncentrációval. A kapott fotoakusztikus jel–vígőz-koncentráció grafikont és az arra illesztett egyenest a 14. ábra mutatja.



14. ábra: Fotoakusztikus jel a vízgőz-koncentráció függvényében, a mért pontokra illesztett egyenessel.

Az egyenes illesztés a következő összefüggésre vezet:

$$S = 43,5 + 3,4 \cdot 10^{-3} \cdot c, \quad (11)$$

ahol S a fotoakusztikus jel (μV -ban), c a vízgőz-koncentráció (ppmV-ben) (az illesztési együttható $R^2 = 0,9836$; $n = 5677$ pontra).

A koncentrációmérő-műszerek jellemzésére használt egyik általános mennyiség a legkisebb kimutatható koncentráció (MDC). A mérőrendszer érzékenysége (m , általában

mV·ppmV⁻¹ mértékegységben) a kalibrációs egyenes (vagyis a mért jelnek a koncentráció függvényében ábrázolt pontokra illesztett egyenes) meredeksége. A legkisebb kimutatható koncentráció a háttérzaj (azaz a háttérjel szórásának) háromszorosának és az érzékenységnek a hányadosa:

$$MDC = \frac{3\sigma}{m}. \quad (12)$$

Definíció szerint σ a mért jel szórásának (standard deviációjának) értéke, amikor a fotoakusztikus kamrában a vízgőz-koncentráció nulla. Egy ilyen mérés gyakorlati megvalósítása azonban nyilvánvalóan nehézségekbe ütközik, ehelyett σ -t úgy határozzuk meg, hogy a vízgőz abszorpciós vonalról elhangoljuk a lézert, és ekkor mérjük a jel szórását. Ez az érték 0,1 másodperces átlagolási időnél 0,093 μ V volt a mérések során. Ezekből az adatokból a nyitott kamrás fotoakusztikus mérőrendszer által kimutatható legkisebb vízgőz-koncentráció érték kb. 80 ppmV.

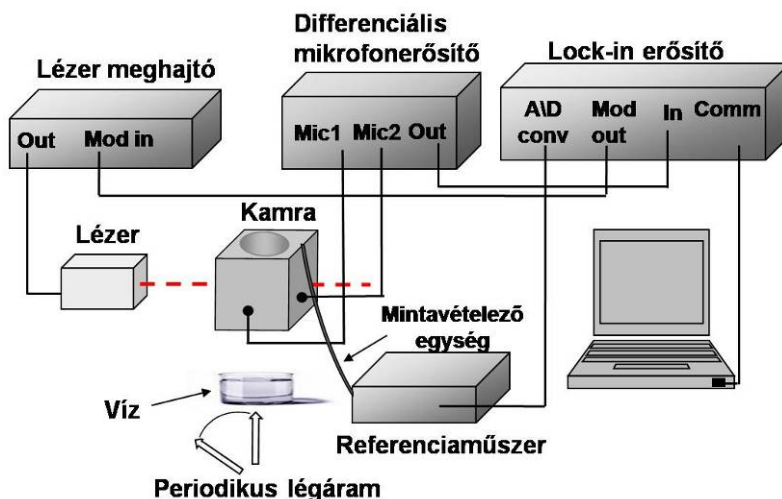
Ez az érték közelítőleg 2,5 nagyságrenddel nagyobb, mint az longitudinális rezonátort tartalmazó, zárt kamrával rendelkező fotoakusztikus mérőrendszerek által tipikusan mérhető legkisebb kimutatható koncentráció [25]. Egy nagyságrendnyi különbség abból az összefüggésből következik, hogy a fotoakusztikus mérések zaja (σ) fordítottan arányos a mérés átlagolási idejének (τ) négyzetgyökével, azaz:

$$\sigma \propto \frac{1}{\sqrt{\tau}}. \quad (13)$$

Az átlagolási idő 0,1 másodperc a nyitott kamrás mérőrendszerénél, és 10 másodperc nagyságrendű az összehasonlításban szereplő zárt kamrás fotoakusztikus mérőrendszereknél. A további nagyságrendi különbség a fotoakusztikus jel és a rezonátor keresztmetszetének (V/l) fordított arányosságából következik ((7) egyenlet). A nyitott kamra keresztmetszete 75-ször nagyobb, mint a zárt kamrában alkalmazott longitudinális rezonátoré (kb. 9 és 0,12 cm²-es keresztmetszetűek).

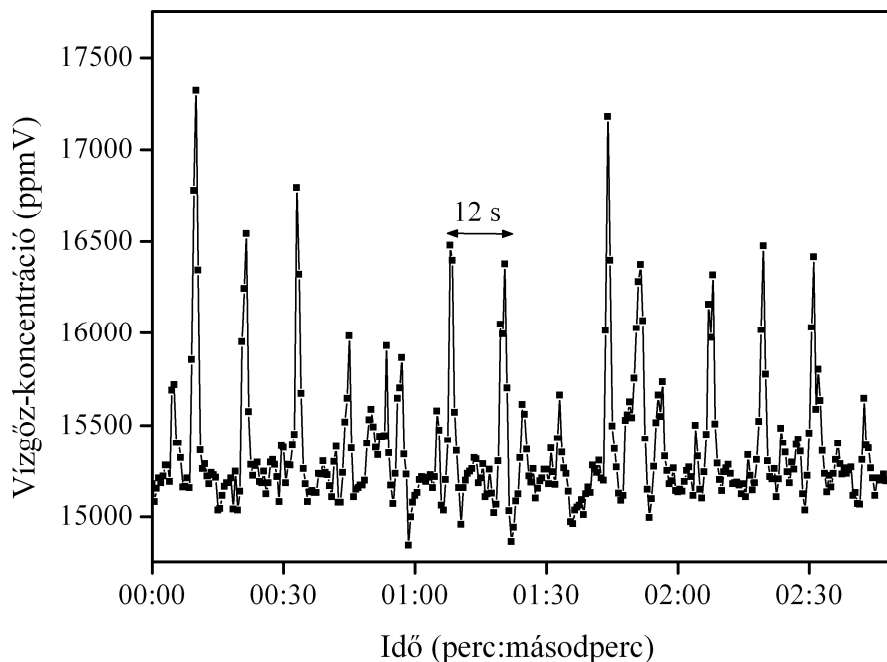
4.1.4. Nyitott kamrás mérőrendszer dinamikai tulajdonságai

A nyitott kamrás fotoakusztikus mérőrendszer kalibrálását követően dinamikai tulajdonságait tanulmányoztam a referenciaműszer segítségével, a kísérleti elrendezés a 15. ábrán látható. Adott periódusidővel forgó ventilátor légáramába helyeztem a két műszert, valamint a ventilátor és a kamra közé meleg vizet tartalmazó edényt tettem.



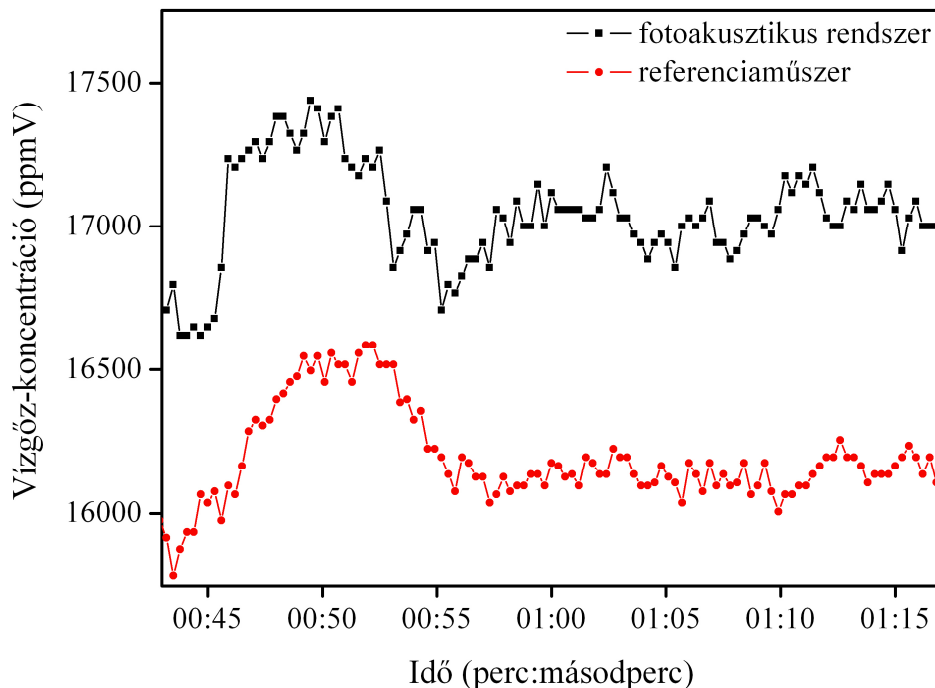
15. ábra: Nyitott kamrás mérőrendszer dinamikai tulajdonságainak vizsgálatához használt kísérleti elrendezés.

A mérés grafikonjáról (16. ábra) leolvasható, hogy a fotoakusztikus jel periodikusan változik, a periódusidő megegyezik a ventilátor körbefordulási idejével (12 másodperc). Tehát amikor a ventilátor által keltett légáram pontosan a víz és a kamra egyenesébe esik, akkor az edényben lévő víz fokozottan párolog, és ennek kimutatására képes a mérőrendszer.



16. ábra: Periodikus légáramban, fotoakusztikus mérőrendszerrel mért vízgőz-koncentráció az idő függvényében. Az egyes vízgőz-csúcsok között a ventilátor periódusidejével egyenlő, 12 másodperces időkülönbség van.

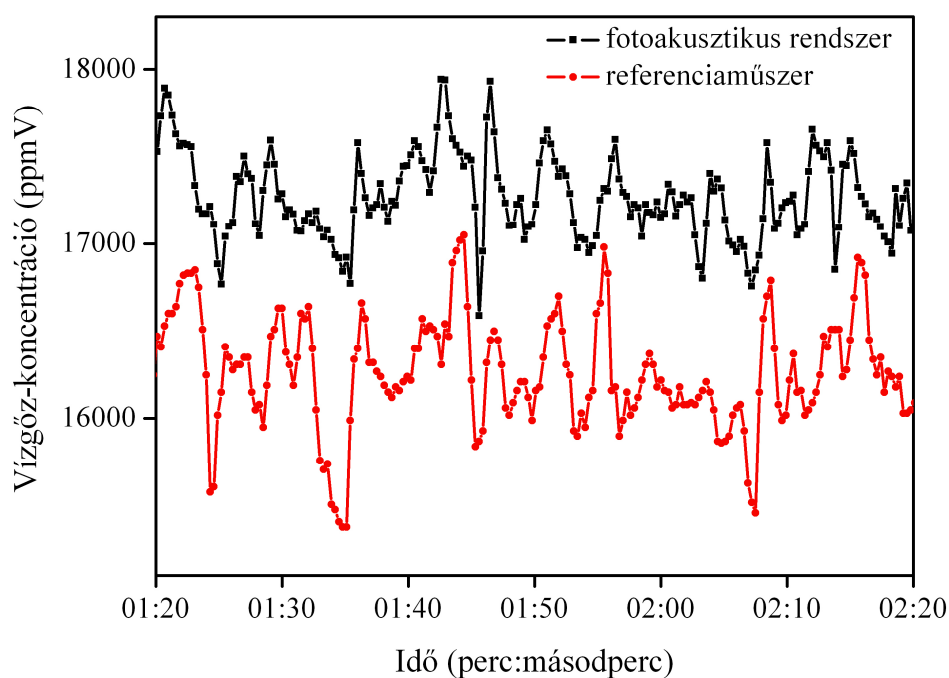
A 17. és 18. ábrákon a fotoakusztikus mérőrendszer és a referenciaműszer párhuzamosan felvett mérési adatai láthatók. A mérések során a *lock-in* erősítő átlagolási ideje 0,1 másodperc volt és a két műszert párhuzamosan, 0,3 másodpercenként mintavételezte a jelfeldolgozó elektronika. (A fentiekben említett módon a *lock-in* erősítő mintavételezte és továbbította a számítógépnek mindkét mérőeszköz adatát.) A grafikonok alapján megállapítható, hogy a két mérőműszer válaszjelének dinamikája jó egyezést mutat. A 17. ábrán megfigyelhető, hogy egy gyors vízgőz-koncentráció növekedésre, milyen válaszjelet adnak a műszerek. A fekete színnel jelölt fotoakusztikus jel kb. három mért pont után stabilizálódik egy magasabb értéken, míg a referenciaműszer jele (piros színnel), több mérési pont (kb. kilenc) – hosszabb idő – után éri el a nagyobb koncentráció értékét.



17. ábra: Vízgőz-koncentráció az idő függvényében. A nyitott kamrás fotoakusztikus mérőrendszer (fekete négyzettel jelölve) és a referenciaműszer (piros körrel jelölve) párhuzamosan mért vízgőz-koncentrációt.

Tehát időbeli eltolódás, késés figyelhető meg a referenciaműszer jelében a fotoakusztikus jelhez képest. Nagyszámú mérési adatot vizsgálva a két műszer jele közötti eltolódás hat mérési pontnak felel meg, amely a 0,3 másodpercenkénti adatkiolvasás mellett 1,8 másodperces időeltolással egyenlő. A 18. ábrán látható mérési adatokat ezt az időeltolódást figyelembe véve ábrázoltam, tehát a referenciaműszer adatait hat ponttal

eltoltam. Az így készült grafikonon megfigyelhető, hogy a műszerek nagyon hasonló jelet adnak a periodikusan változó vízgőz-koncentrációjú térben végzett mérések során.



18. ábra: A fotoakusztikus mérőrendszer és a referenciaműszer által mért vízgőz-koncentráció, periodikusan változó vízgőz-koncentrációjú levegőben. A referenciaműszer jele – a fotoakusztikus mérőrendszerhez viszonyított „késése” miatt – 1,8 másodperces időeltolással ábrázolt.

Az időeltolódás mért értéke jól egyezik azzal az idővel, amely ahhoz szükséges, hogy a mérendő gáz elérje (és átöblítse) az LI-840 mérőkamráját, amelynek térfogata a mintavételező csővel együtt kb. 10 cm^3 , amelyen keresztül a levegőt $700 \text{ cm}^3/\text{perc}$ nagyságú áramlási sebességgel szívta egy pumpa.

A 17-18. ábrákon megfigyelhető, hogy a két műszer által mért vízgőz-koncentrációk között kb. 5%-os relatív eltérés van. Ennek az eltérésnek az oka valószínűleg az, hogy a nyitott kamra hőmérséklet-stabilizálása nem volt megoldott, emiatt a mikrofonok érzékenységének hőmérsékletfüggése mérési pontatlanságot okozott. A nyitott kamrás fotoakusztikus vízgőzmérő-rendszer érzékenysége megfelelő a környezetkutatási mérésekhez, mindazonáltal további fejlesztésekkel várhatóan tovább növelhető a mérőrendszer pontossága. A bemutatott nyitott kamrás fotoakusztikus mérőrendszerrel igazoltam, hogy hatékony koncentrációmérés valósítható meg nyitott elrendezésben is. A fényforrás cseréjével és a gerjesztés optimalizálásával pedig más komponensek is mérhetővé válnak.

4.1.5. Az eredmények tézispontszerű megfogalmazása

Másodperc alatti időfelbontású koncentrációmérésekhez egy teljesen nyitott fotoakusztikus kamrát fejlesztettem, amely nem igényel gázvezetést. A fotoakusztikus kamra egy viszonylag nagy átmérőjű (34 mm), mindkét végén nyitott hengerrezonátor, amely paramétereit egy kevert akusztikus sajátmódus gerjesztésére optimalizáltam. A kevert sajátmódus gerjesztésével a szabad térbe nyíló végeken kisugárzott akusztikus energia minimalizálható, valamint differenciális mérést tesz lehetővé, amellyel csökkenthető a külső zajok zavaró hatása. Az alkalmazott differenciális elrendezés zajsűrésének hatékonyságát mérésekkel igazoltam. A nyitott kamrás fotoakusztikus rendszerrel a legkisebb kimutatható vízgőz-koncentráció ~80 ppmV [95].

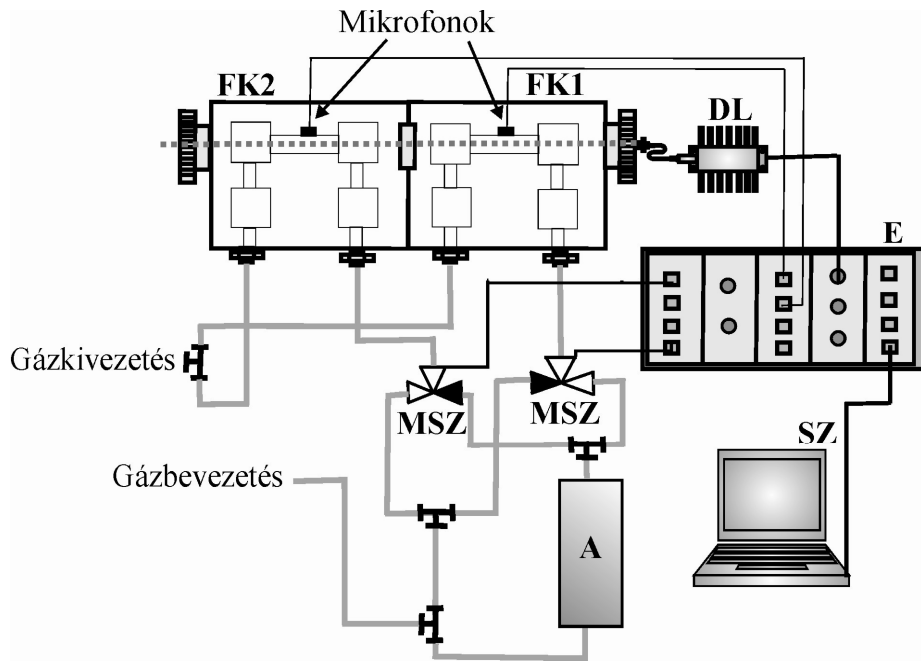
4.2. Kénhidrogén-koncentráció mérése változó gázösszetételben

A 2.2.4. alfejezetben bemutatottaknak megfelelően a változó gázösszetétel többféleképpen befolyásolhatja a fotoakusztikus jelet (keresztérzékenység, hangsebesség megváltozása, molekuláris relaxáció). A kilélegzett levegő vagy ipari gázok összetételét vizsgáló fotoakusztikus mérőrendszerek tervezésekor kulcsfontosságú ezeknek a folyamatoknak a figyelembevétele, amelyet ebben a fejezetben a földgáz példáján mutatok be.

A fejezetben egy olyan kénhidrogén-mérő rendszert ismertetek, amely ipari felhasználásra készült és pontos koncentráció-meghatározásra képes jelentősen változó összetételű gázelegyekben is [98]. A műszer a MOL Nyrt. megbízásából készült; feladata, hogy egy földgázfeldolgozó üzem mobil mérőállomásába építve az üzem különféle gázaiban (pl. Claus üzemi gáz, fűtőgáz) kénhidrogén-koncentrációt mérjen. A vizsgálandó gázok főbb komponenseinek jellemző (várható) koncentrációtartománya ismert: 2-18 V/V% szén-dioxid, 0-100 V/V% hidrogén, 0-80 V/V% metán, 0-85 V/V% egyéb szénhidrogének (például etán, propán, bután), 0-85 V/V% nitrogén, 0-15 V/V% oxigén, 0-1 V/V% vízgőz, egyéb komponensek (kén-dioxid, szén-monoxid, nitrogén-oxid) 0,1 V/V% alatt. A felsorolt komponensek közül a szén-dioxidnak és a nehezebb szénhidrogéneknek van abszorpciója a kénhidrogén-molekulák gerjesztéséhez használt 1574 nm környékén. A jelentős széndioxid-tartalom miatt gyakorlatilag mindig számolni kell keresztérzékenységgel. Emellett a mérendő gázelegyek jellemzően nagy hidrogén tartalma jelentősen növeli a hangsebességet, és ezáltal a rezonanciafrekvenciát, így annak nyomon követése, és a létrejövő kénhidrogén-érzékenység változás miatti korrekció elengedhetetlen.

4.2.1. A mérőrendszer felépítése

A fotoakusztikus mérőrendszer főbb részeit a 19. ábra mutatja be. A fényforrás egy optikai szálba csatolt diódalézer (Furukawa Inc.), amely emissziós tartománya $1574,5 \pm 1$ nm, a kimenő teljesítménye ~ 40 mW. A lézernyaláb két egymás után elhelyezett, azonos felépítésű fotoakusztikus kamrán halad át (19. ábrán FK1, FK2). A be- és kilépő, valamint a két kamrát elválasztó ablak is antireflexiós bevonattal ellátott. A kamrák felépítése megegyezik a 2.1.5. alfejezetben bemutatott fotoakusztikus kamráéval, hőmérsékletük 45 °C-ra stabilizált.



19. ábra: a kénhidrogén-mérő rendszer sematikus ábrája. Főbb részek: diódalézer (DL), fotoakusztikus kamrák (FK), vezérlő és jelfeldolgozó elektronika (E).

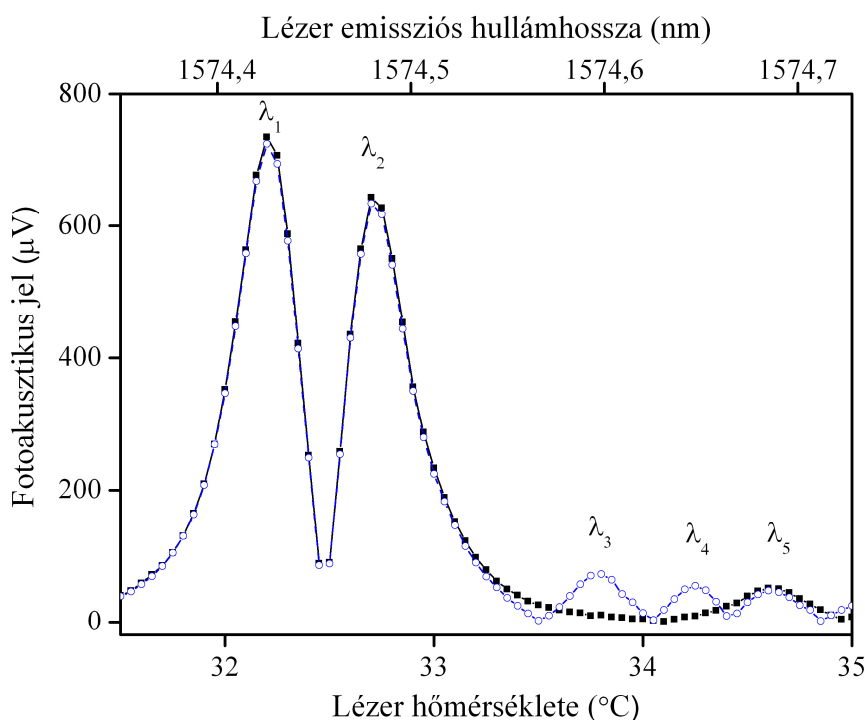
A kamrákon felváltva halad keresztül a kén-hidrogént tartalmazó, majd a kén-hidrogéntől mentesített gáz, az ún. nullgáz. A nullgáz egy ZnO granulátumot tartalmazó abszorber (A) segítségével állítható elő. A gázkezelő rendszer két ágból áll, az egyikben a mérendő gáz közvetlenül jut el az egyik fotoakusztikus kamrába, míg a másik fotoakusztikus kamrába az abszorberen keresztülhaladt, kénhidrogén-mentes gáz kerül. Két elektronikusan vezérelhető mágnesszelep (MSZ) segítségével felváltva juttatható a kamrákba a mérendő gáz és a nullgáz. A mágnesszelepek a 19. ábrán zárt helyzetben vannak, ekkor a fekete háromszöggel jelzett irányban nem halad gáz, tehát a mérendő gáz az FK2-be, míg a nullgáz az FK1-be jut. A mágnesszelepek bekapcsolásakor a nullgáz kerül az FK2-be és a kezeletlen gáz az FK1-be. A teljes mérőrendszer egy szabványos 19"12U műszerdobozban foglal helyet.

4.2.2. A modulációs mélység optimalizálása

A keresztérzékenységek meghatározása érdekében felvettem $1574,5 \pm 0,5$ nm hullámhossztartományban azoknak a gázoknak az abszorpciós spektrumát, amelyek a különböző mérendő gázelegyekben jelen lesznek. Szén-monoxid és metán abszorpciós vonal nem található a vizsgált hullámhossztartományban, azonban a nehezebb szénhidrogének (például a propán és a bután) közel konstans (nem vonalas), háttérjelszerű elnyeléssel rendelkeznek ebben a tartományban [20, 99]. A nehezebb szénhidrogének rotációs vonalai

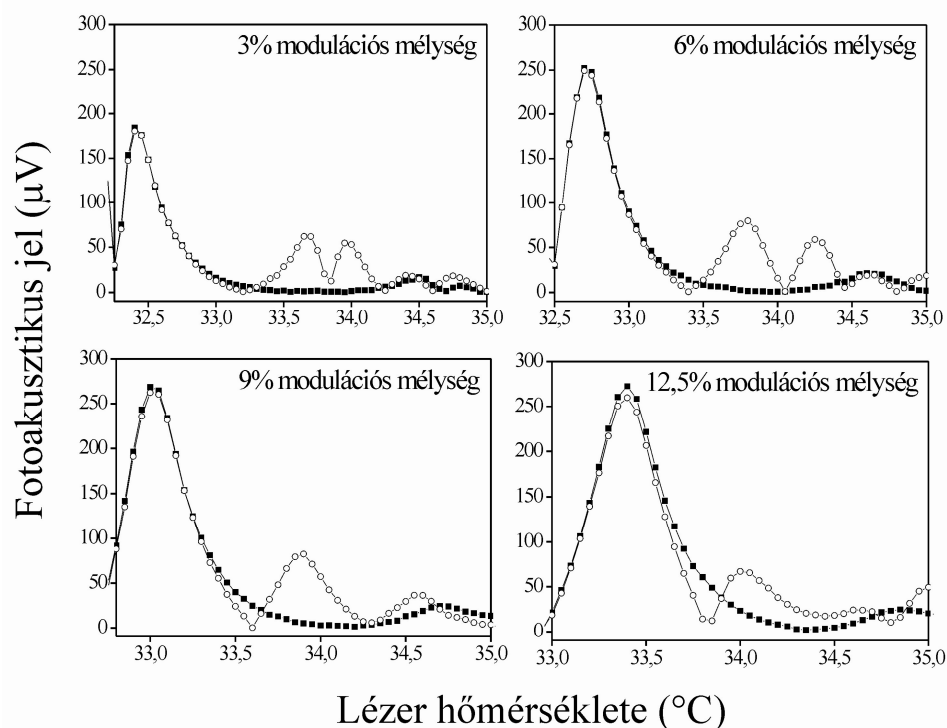
nem különíthetők el – csak Doppler-mentes spektroszkópiával –, így azoknak csak a burkolófüggvénye mérhető, amely csekély mértékben változik a vizsgált hullámhossztartományban [99]. Tehát ezek a komponensek csak hullámhossz független háttérjellel járnak hozzá a fotoakusztikus jelhez [20].

A korábban tapasztaltaknak megfelelően azonban a kén-hidrogén és szén-dioxid abszorpciós vonalak jelentős átfedést mutatnak 1574,5 nm körül [20], így ahhoz, hogy megfelelően elkülöníthető legyen a két komponens a modulációs mélység optimalizálására van szükség. A 20. ábra 10 V/V% szén-dioxid, 500 ppmV kén-hidrogén és nitrogén keverékének abszorpciós spektrumát (kék, nyitott körökkel jelölve), valamint az abszorberen áthaladt, kénhidrogén-mentes gázkeverék spektrumát (fekete négyzet) mutatja. A spektrumok felvétele hullámhossz-modulációval (6% modulációs mélység) történt, ennek megfelelően a hullámhosszhangolással az abszorpciós vonalak első deriváltját mértem, a 20-21. ábrákon ezek abszolút értéke szerepel. A 20. ábrán λ_1 , λ_2 egy szén-dioxid abszorpciós vonal; λ_3 , λ_4 pedig egy kén-hidrogén abszorpciós vonal derivált spektrumának központi hullámhosszait jelölik. λ_5 egy újabb szén-dioxid abszorpciós vonalhoz tartozik.



20. ábra: Fotoakusztikus jel a lézer hőmérsékletének, illetve emissziós hullámhosszának függvényében 10 V/V% CO₂, 500 ppmV H₂S és nitrogén keverékében mérve (kék színnel, nyitott körökkel). H₂S-mentes gázkeverékben (fekete négyzet). Az ábra a spektrumvonalak első deriváltjának abszolút értékét mutatja. A hullámhosszskálát a HITRAN adatbázis alapján illesztettem az abszorpciós vonalakhoz.

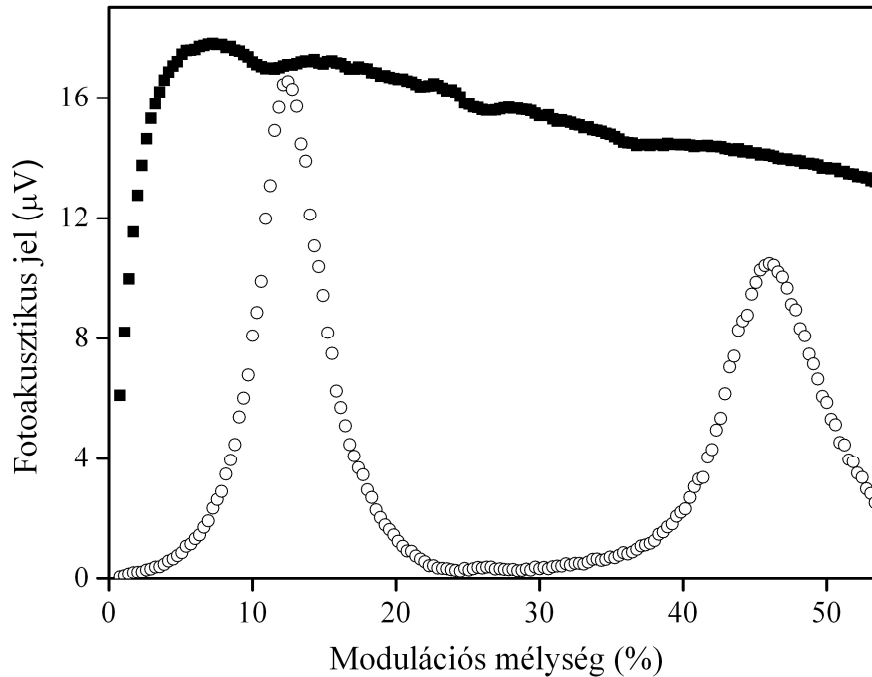
A spektrumvonalak alakja függ a modulációs mélységtől, ezáltal a szén-dioxid és kénhidrogén abszorpciós vonalak átfedésének mértéke is csökkenthető a modulációs mélység optimalizálásával. A 21. ábra négy különböző modulációs mélység esetén, 500 ppmV kénhidrogén, 5 V/V% szén-dioxid és nitrogén keverékében felvett (nyitott körök), illetve az abszorberen áthaladt, kénhidrogén-mentes gázkeverékben felvett (fekete négyzetek) spektrumokat mutatja. Megfigyelhető, hogy λ_3 hullámhossznál 6%-os modulációs mélység esetén érhető el maximális különbség a kénhidrogén- és széndioxid-molekulák által keltett fotoakusztikus jelek között.



21. ábra: Fotoakusztikus jel a lézer hőmérsékletének függvényében különböző modulációs mélységek esetén, 500 ppmV H₂S, 5 V/V% CO₂ és nitrogén keverékében (nyitott körök), illetve az abszorberen áthaladt, kénhidrogén-mentes gázkeverékben (fekete négyzetek).

A 22. ábra mutatja be, hogy hogyan változik a modulációs jel függvényében λ_3 hullámhossz esetén a kénhidrogén- és széndioxid-molekulák által keltett fotoakusztikus jel. A diódalézert λ_3 hullámhosszra hangolva, a modulációs mélység változtatása mellett 100 ppmV kénhidrogén metán vivőgázban (fekete négyzetek) és 1 V/V% szén-dioxid metán vivőgázban (nyitott körök) vettem fel spektrumokat. Fontos megjegyezni, hogy adott lézerhőmérséklet esetén a modulációs mélység változtatása az emissziós hullámhossz eltolódását okozza (20. ábra), így a 22. ábrán bemutatott mérés esetén a lézer hőmérsékletét folyamatosan állította egy

program annak érdekében, hogy λ_3 hullámhosszon (a kén-hidrogén vonal maximumán) történjen a gerjesztés. Kis modulációs mélység esetén (<6%) a jel csökken, míg nagy értékeknél a nehezebb szénhidrogének által keltett háttérjel nő meg. Tehát a további mérések esetén az optimálisnak talált 6%-os modulációs mélységet alkalmaztam, amelyhez tartozó spektrumok a 20. ábrán már szerepeltek.



22. ábra: A modulációs mélység optimalizálása. Fotoakusztikus jel 100 ppmV H_2S metán vivőgázban (fekete négyzetek) és 1 V/V% CO_2 metán vivőgázban (nyitott körök) mérve, a lézer hullámhosszát λ_3 hullámhosszra (H_2S vonal maximumára) hangolva.

Mindazonáltal a mérendő gázok széndioxid-koncentrációja elérheti a 18 V/V%-ot is, ami – az optimalizált modulációs mélység ellenére is – jelentős spektrális átfedést, tehát hibát okoz a kén-hidrogén mérésében. Emiatt szükség van a nullgáz generáláson alapuló differenciális mérésre, vagyis arra, hogy a mintagázban és a nullgázban keletkező fotoakusztikus jelek különbségét meghatározzuk [20].

A mérőrendszer kalibrálásához tömegáramlás-szabályzókat és hitelesített kalibráló gázokat (200 ppmV kén-hidrogén nitrogénben és 8000 ppmV kén-hidrogén metánban), vivőgázként nitrogént, héliumot (He), szén-dioxidot, valamint hidrogént használtam. Az áramlásszabályzókat a különböző gázokhoz buborékos gázáramlásmérővel kalibráltam.

4.2.3. A mérés menete

Egy mérési ciklus a rezonanciafrekvencia meghatározásával és beállításával kezdődik. Majd a mintagáz és a nullgáz felváltva kerül a kamrákba. A mérendő gázban és a nullgázban felvett fotoakusztikus jel különbségét kamránként határoztam meg „fázishelyesen”. A kamrákban mért fotoakusztikus jel amplitúdóját (X) és fázisát (Y) a kétféle gáz esetén az alábbi módon jelölve: FK1: X_{1n} , Y_{1n} – nullgáz; X_{1m} , Y_{1m} – mérendő gáz; FK2: X_{2n} , Y_{2n} – nullgáz; X_{2m} , Y_{2m} – mérendő gáz; a különbségi fotoakusztikus jel (R) az alábbi összefüggés alapján számítható:

$$R_i = \sqrt{(X_{im} - X_{in})^2 + (Y_{im} - Y_{in})^2}, \quad (14)$$

ahol i a kamra számát jelöli.

A mérőrendszert többféle folyamat során keletkező ipari gázok kénhidrogén-koncentrációjának mérésére terveztem, így amellet, hogy a különböző üzemi gázok összetétele nagymértékben különbözik, egy-egy gázkeverék időbeli változása is jelentős. Emiatt a rezonanciafrekvencia folyamatos meghatározása és állítása elengedhetetlen a pontos koncentrációméréshez. A vizsgálandó üzemi gázok mindegyike tartalmaz legalább 2 V/V% szén-dioxidot, amely a keresztérékenység miatt hátrányt jelent, azonban előnyös a rezonanciafrekvencia nyomon követése során. Ugyanis az előző alfejezetben bemutatott spektrumok alapján erős szén-dioxid abszorpciós vonalak esnek a diódalézer működési tartományába. A lézer hőmérsékletét $T_{\lambda 2}$ -re hangolva a széndioxid-molekulák által keltett fotoakusztikus jel mérhető, és a lézer modulációs frekvenciájának hangolásával a szoftver megkeresi, majd beállítja az aktuális rezonanciafrekvenciát. A 2 V/V% feletti széndioxid-koncentráció minden esetben biztosítja a pontos rezonanciafrekvencia meghatározást – így előnyösebb, mint a gyakran kis koncentrációjú kén-hidrogén mérésével történő rezonanciagörbe felvétel. A modulációs frekvencia beállítása után a program a lézer hullámhosszát a kén-hidrogén abszorpciós vonalra hangolja, vagyis a lézerhőmérsékletet $T_{\lambda 3}$ -ra állítja; majd adott számú (programmal szabályozható) mérési pontot átlagolva számítja ki a fotoakusztikus jelet a (14) összefüggés alapján.

4.2.4. Kalibrációs eljárások és eredmények

Az első („hagyományos”) kalibráció során egy-egy vivőgázkeverékben változtattam a kénhidrogén-koncentrációt több lépésben. A kalibráció során olyan gázkeverékeket mértem, amelyekben a hidrogénkoncentráció 0 V/V%-tól 95 V/V%-ig emelkedett (12 lépésben),

ezáltal a kamrák rezonanciafrekvenciája is folyamatosan nőtt, 4280 Hz-től 13300 Hz-ig. Ez a rezonanciafrekvencia-tartomány lefedi az üzemben várható legszélsőségebb gázösszetételekhez tartozó értékeket is. Minden egyes gázkeverékben a kénhidrogén-koncentrációt 0-7200 ppmV között változtattam 13 lépésben. Tehát a kén-hidrogén kalibrációs görbéket – és azok meredekségét – a különböző vivőgázok (vagyis rezonanciafrekvenciák) esetén külön-külön határoztam meg.

A fenti folyamat időigényes, valamint nagy mennyiségű mérgező (kén-hidrogén) és gyúlékony gázt (hidrogén) igényel, ezáltal költséges és biztonsági kockázattal is jár. Emiatt egy olyan egyszerűsített kalibrációt dolgoztam ki, amely során a fotoakusztikus jel rezonanciafrekvencia függését szén-dioxid mérésével határoztam meg. Nitrogén és hélium változó arányú keverékében mértem szén-dioxidot. A héliumkoncentrációt 0 V/V%-tól 5 V/V%-os lépésközzel növeltem 70 V/V%-ig, a széndioxid-koncentráció folyamatosan 5 V/V% volt. A rezonanciafrekvencia keresés és a fotoakusztikus jel mérése is a λ_2 hullámhosszhoz tartozó szén-dioxid abszorpciós vonalra hangolt lézerrel történt. A széndioxid-molekulák által generált fotoakusztikus jelet 15 különböző vivőgáz-összetételben mértem (a rezonanciafrekvencia 4600 és 12000 Hz között változott), majd az 5100 Hz-nél mért értéket egységnek tekintve normáltam az adatokat.

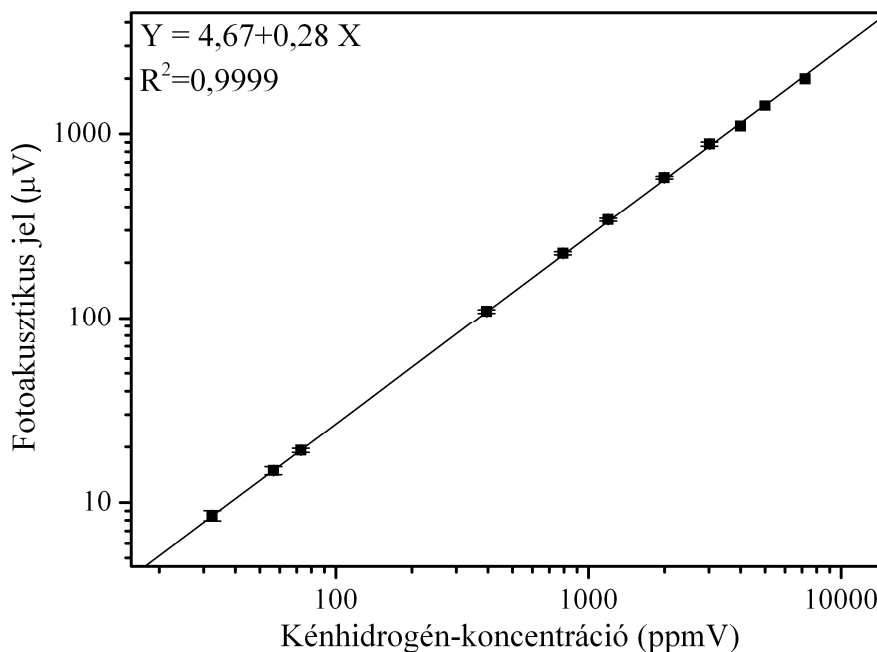
Majd egy vivőgáz-összetétel mellett vizsgáltam a fotoakusztikus jel kénhidrogén-koncentráció függését λ_3 hullámhosszra hangolt lézerrel. Az egyszerűsített kalibráció során a kénhidrogén-koncentráció 0-7200 ppmV között változott, a vivőgáz-összetételt pedig úgy szabályoztam, hogy a rezonanciafrekvencia 5100 Hz körül maradjon. A normált szén-dioxid jel–rezonanciafrekvencia görbe és az 5100 Hz-es rezonanciafrekvencián (vivőgáz-összetételben) mért kén-hidrogén kalibrációs egyenes meredekségének szorzata segítségével határoztam meg a kénhidrogén-molekulák által keltett fotoakusztikus jel frekvenciafüggését.

A kalibrációk során az áramlási sebesség kamránként 500-500 cm³/perc volt, amely áramlási sebesség még nem okoz turbulens áramlási zajt a kamrában. A mérések – a későbbi terepi mérési körülményeknek megfelelően – atmoszférikus nyomáson történtek.

A fotoakusztikus jel és a kénhidrogén-koncentráció között bármilyen gázkeverékben három nagyságrenden keresztül lineáris összefüggés volt. A 23. ábra példaképpen az 5100 Hz-es rezonanciafrekvenciához tartozó CO₂-H₂-CH₄-N₂ gázkeverékben mért kalibrációs görbét és a rá illesztett egyenest mutatja.

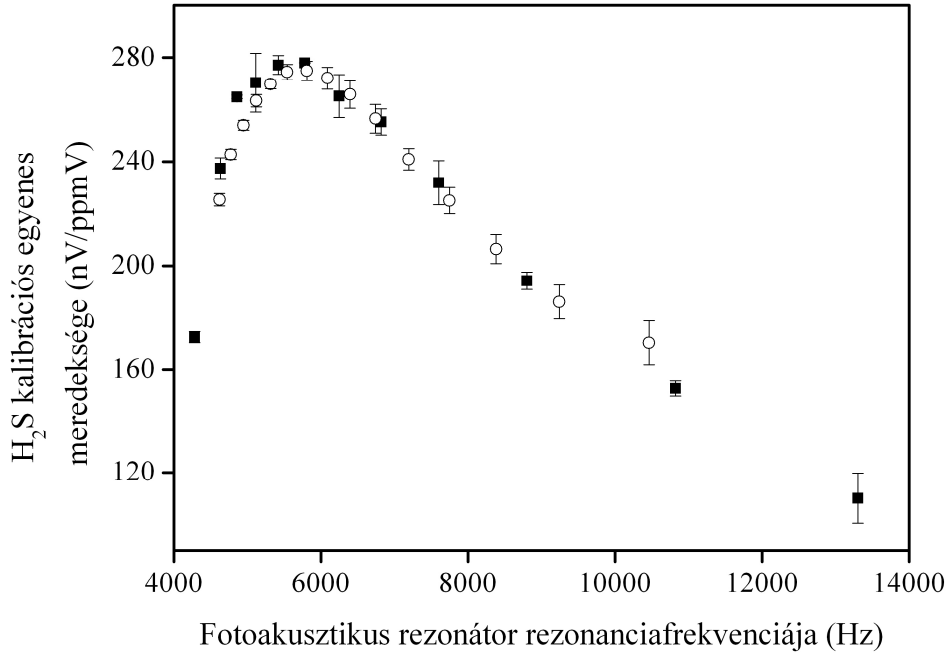
A kalibráció során kapott eredmények a két fotoakusztikus kamra esetén 10% belül egyeztek, az átláthatóság érdekében csak az egyik kamra (FK1) eredményeit mutatom be. A mérőrendszer működése során a (14) képlet alapján számolt koncentrációértékek kamránként

külön-külön kerülnek meghatározásra. A kamrák közötti különbség miatt a differenciális jel csak kamránként számolható, ugyanis jelentős hibát okozna, ha például az első kamrában mért gázminta jeléből a második kamrában (ugyanabban az időben) mért nullgáz jelét vonnánk ki. Mindazonáltal a két kamra alkalmazása folyamatos mérést biztosít, mivel kiküszöböli a nullgázmérés alatti adathiányt, amely egy kamrás mérés esetén lépne fel.



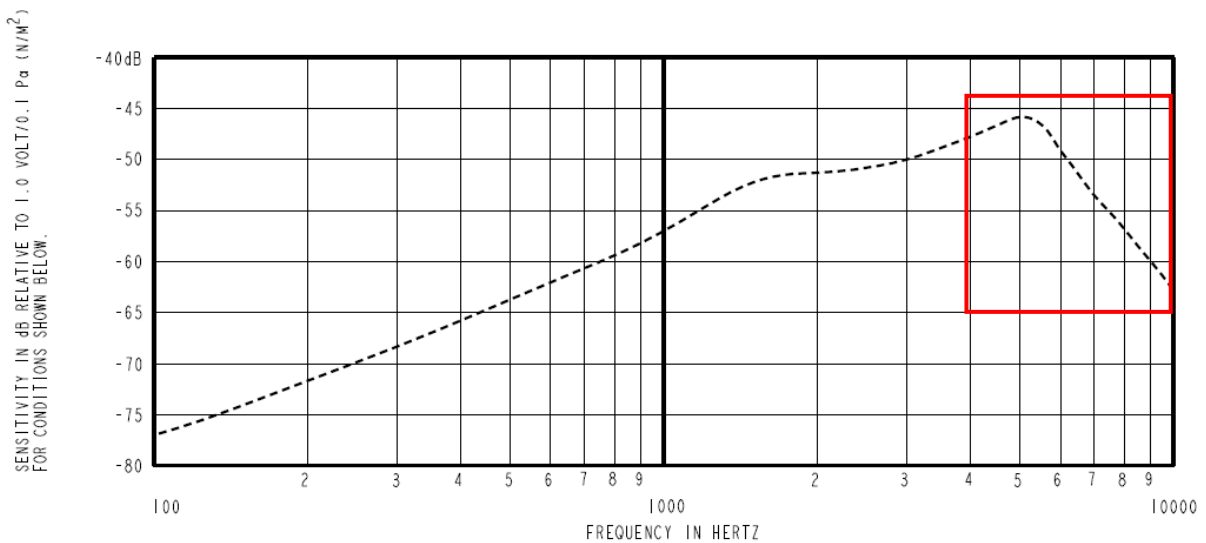
23. ábra: Fotoakusztikus jel a kénhidrogén-koncentráció függvényében $CO_2-H_2-CH_4-N_2$ vívőgázban. A rezonátorok rezonanciafrekvenciája (és a lézer modulációs frekvenciája) 5100 Hz volt. A hibasávok a háromszoros szórást (3σ) szemléltetik.

Természetesen az eltérő rezonanciafrekvenciákhoz tartozó kalibrációs görbékre illesztett egyenesek különböznek. A hagyományos kalibráció alapján készített kén-hidrogén kalibrációs egyenes meredekség–rezonanciafrekvencia függvény a 24. ábrán látható, az ábra feltünteti az egyszerűsített kalibrációval kapott eredményeket (nyitott körök) is. A kétféle eljárással kapott eredmények jó egyezést mutatnak, amely alátámasztja, hogy az egyszerűsített kalibráció pontos eredményeket szolgáltat, amellet, hogy kevesebb időt és kén-hidrogént igényel. Az egyszerűsített kalibráció során hidrogén helyett héliumot alkalmaztam, amellyel a rezonanciafrekvencia jól szabályozható, és a hidrogénnel ellentétben nem tűz- és robbanásveszélyes.



24. ábra: A kénhidrogén-mérés érzékenysége a rezonanciafrekvencia függvényében. A fekete négyzetek a hagyományos, csak kénhidrogén-mérésen alapuló, míg a nyitott körök az egyszerűsített, szén-dioxid és kén-hidrogén mérésén alapuló kalibráció adatait mutatják. A hibásávok a szórást (1σ) jelölik.

A frekvenciafüggés aszimmetrikus alakja alapvetően a detektor (mikrofon) érzékenységeinek frekvenciafüggésével magyarázható. A bemutatott mérőrendszerben alkalmazott Knowles EK-23028-000 típusú mikrofon érzékenységeinek frekvenciafüggését a 25. ábra tünteti fel [100].

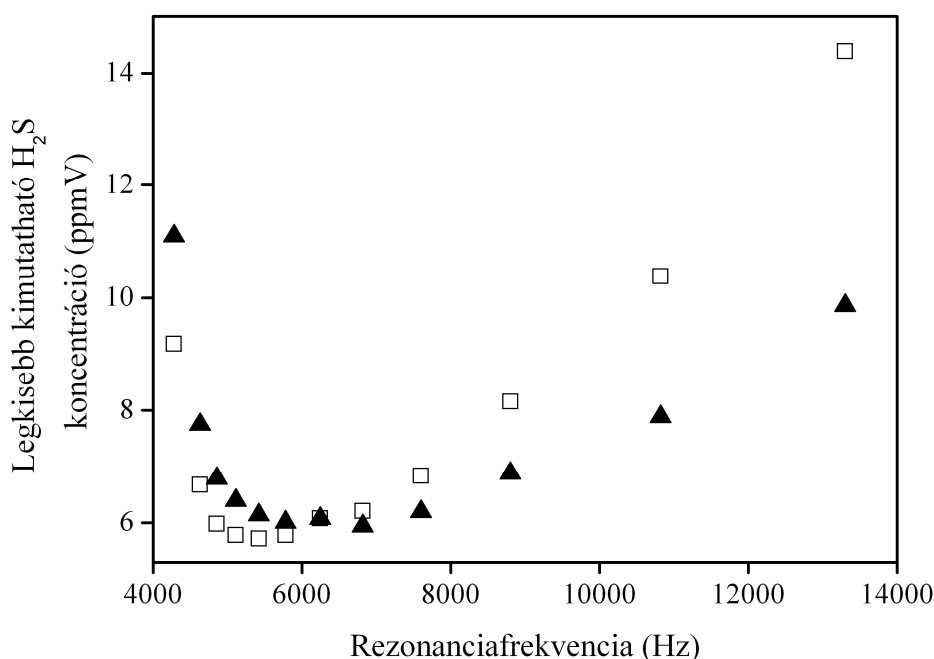


25. ábra: Knowles EK-23028-000 típusú mikrofon érzékenység (dB) – frekvencia (Hz) karakterisztikája [100]. A vizsgált 4-10 kHz-es tartományt piros téglalap jelöli.

A megfelelő frekvenciatartományon a két karakterisztika (24. és 25. ábra) egyezést mutat, mindazonáltal az erősítő és a rezonátor jósági tényezőjének modulációs frekvencia függése is befolyásolja a fotoakusztikus jel frekvenciafüggését.

A legkisebb kimutatható koncentrációt – a (12) összefüggéshez hasonlóan – a szórás háromszorosának és a kalibrációs egyenes meredekségének hányadosával határoztam meg. Természetesen a legkisebb kimutatható koncentrációértékek is frekvenciafüggést mutatnak, amelyet a 26. ábra szemléltet.

A fotoakusztikus háttérjel meghatározásához a jelet kén-hidrogént nem tartalmazó gázokban vettem fel. A szórás vivőgáztól – vagyis rezonanciafrekvenciától – függetlenül $0,53 \mu\text{V}$ volt. Emellett figyelembe kell venni azt, hogy a jel integrálási ideje egyenesen arányos a modulációs frekvenciával, ugyanis a jel-mintavételezési frekvenciája függ a modulációs frekvenciától (az adott kísérleti elrendezésben a mintavételezési frekvencia a modulációs frekvencia 32-szerese volt).



26. ábra: Legkisebb kimutatható koncentráció kén-hidrogénre a rezonátor rezonanciafrekvenciájának függvényében (nyitott négyzetek). A háromszögek a 10,2 másodperces átlagolási időre korrigált értékeket mutatják.

A legkisebb kimutatható koncentrációkat átszámítottam, hogy egységesen 10,2 másodperces integrálási időhöz tartozzanak (6250 Hz-es modulációs frekvenciához tartozó integrálási idő). A számítás az alábbi összefüggés alapján történt:

$$MDC_{\text{kor}} = MDC \cdot \sqrt{\frac{t}{10,2\text{s}}}, \quad (15)$$

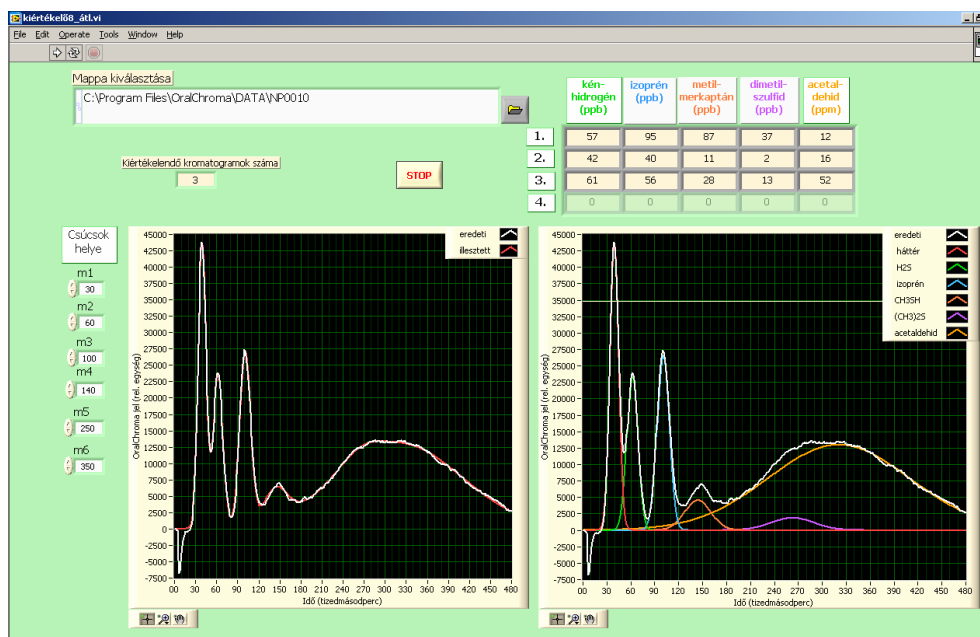
ahol MDC és MDC_{kor} az eredeti és a korrigált legkisebb kimutatható koncentráció, t a rezonanciafrekvencia függő integrálási idő. A korrigált értékek a 26. ábrán szerepelnek, amely jól szemlélteti a kénhidrogén-mérés érzékenységének függését a gázösszetételtől. A legkisebb kimutatható koncentráció kb. 6800 Hz-es modulációs frekvencia esetén minimális, ekkor 6 ppmV.

4.2.5. Kénvegyületek gázkromatográfiás detektálásának javítása

A 2.2.4. alfejezetben tárgyaltaknak megfelelően a ppmV koncentrációtartományú legkisebb kimutatható koncentráció nem megfelelő a kilélegzett vagy szájjüregi kénhidrogén-koncentráció méréséhez, azonban erősebb abszorbanációjú kén-hidrogén abszorpciós vonal gerjesztésével nagyságrendekkel csökkenthető a legkisebb kimutatható koncentráció [73]. A Fotoakusztikus Kutatócsoport terveit között szerepel egy közép-infravörös tartományban emittáló kvantum kaszkád lézer beszerzése, amely a kén-hidrogén ppbV koncentrációtartományú detektálását lehetővé tenné. A kutatócsoport számára az alacsonyabb kimutatási határú kénhidrogén-mérés egyik motivációja az, hogy a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Karának halitózis kutatásaihoz új fotoakusztikus mérőrendszert készítsünk. A Fogorvostudományi Karon 2011-ben indult kutatás, amely célja a csekély átfogó irodalommal rendelkező, mindazonáltal jelentős számú magyarországi populációt érintő betegség, állapot feltárása; korreláció keresése az egyes gázkomponensek és a szervezetben lezajló változások és betegségek között. A témával foglalkozó szegedi kutatók a projekt kezdete óta együttműködnek a Fotoakusztikus Kutatócsoporttal; az új készülékek és mérési protokollok bevezetésében jól hasznosíthatónak bizonyultak a korábbi gázkoncentráció-mérésben szerzett tapasztalataink. A Fogorvostudományi Karon jelenleg a kénvegyületek (kén-hidrogén, metil-merkaptán, dimetil-szulfid) detektálása a 2.2.4. alfejezetben említett, kereskedelmi forgalomban kapható, speciálisan halitózis vizsgálatokhoz fejlesztett OralChroma™ (CHM-1 típusú) gázkromatográfal történik. Az OralChroma™ vivógáza szobalevegő, detektora egy fém-oxid félvezető szenzor [70]. A készülék néhány ppbV kimutatási határt biztosít, azonban a felvett kromatogramok kiértékelése a nemzetközi irodalom, valamint a szegedi klinikusok tapasztalatai alapján is korrekcióra szorul [69, 71]. A problémát elsősorban az okozza, hogy a készülék detektora érzékeny a lehelet (szájüregi

levegő) izoprén és acetaldehid tartalmára, amelyet elhanyagolhatónak tekintettek, mégis a legtöbb mérésnél jelentős keresztteffektust okoznak, mivel átfednek a kénvegyületek kromatográfiás csúcsaival. A legtöbb kromatogramon hat csúcs jelenik meg, azonban a szoftver csak négyre illeszt görbét (egy „background peak” csúcsra és a három kénvegyülethez tartozóakra) [70]. Az átfedő csúcsok korrekcióját – amennyiben nem hanyagolják el – manuálisan végzik, a kromatogram csúcsainak magasságának mérésével [69, 72]. A folyamat időigényes és nem elég pontos, így a Fogorvostudományi Kar munkatársai számára az OralChroma™ által felvett kromatogramok kiértékeléséhez új módszert fejlesztettem. A készülék izoprén és acetaldehid keresztérzékenységét kalibráció segítségével meghatároztam. Majd LabView környezetben egy olyan programot írtam, amely hat csúcs illesztésével (az eddigi négy helyett), lehetővé teszi a kénvegyületek pontosabb meghatározását, és a kalibrációk alapján a gázminta izoprén- és acetaldehid-koncentrációját is kiszámítja [101]. Az új program az adatok egyszerű és gyors újraelértékelését teszi lehetővé, kezelőfelületének képe a 27. ábrán látható.

Az új programmal a Fogorvostudományi Karon végzett minden mérést újra kiértékelünk. A korrigált koncentrációértékekkel javult az egyes alanyok konszekutív méréseinek reprodukálhatósága [101]. Az új kiértékelő program iránt több európai kutatócsoport is érdeklődött, például egy belga kutatócsoport munkatársa számára több mint 60 kromatogramot értékeltem ki.



27. ábra: Az OralChroma™ műszerhez készített új kiértékelő program kezelőfelülete.

Érdemes megemlíteni, hogy az OralChroma™ fejlesztői is felismerték a problémát és 2014 óta kapható az új CHM-2 típusú OralChroma™ készülék [102], azonban az új műszer még nem szerepel az irodalomban, és az új modell elterjedése várhatóan hosszú ideig tart majd.

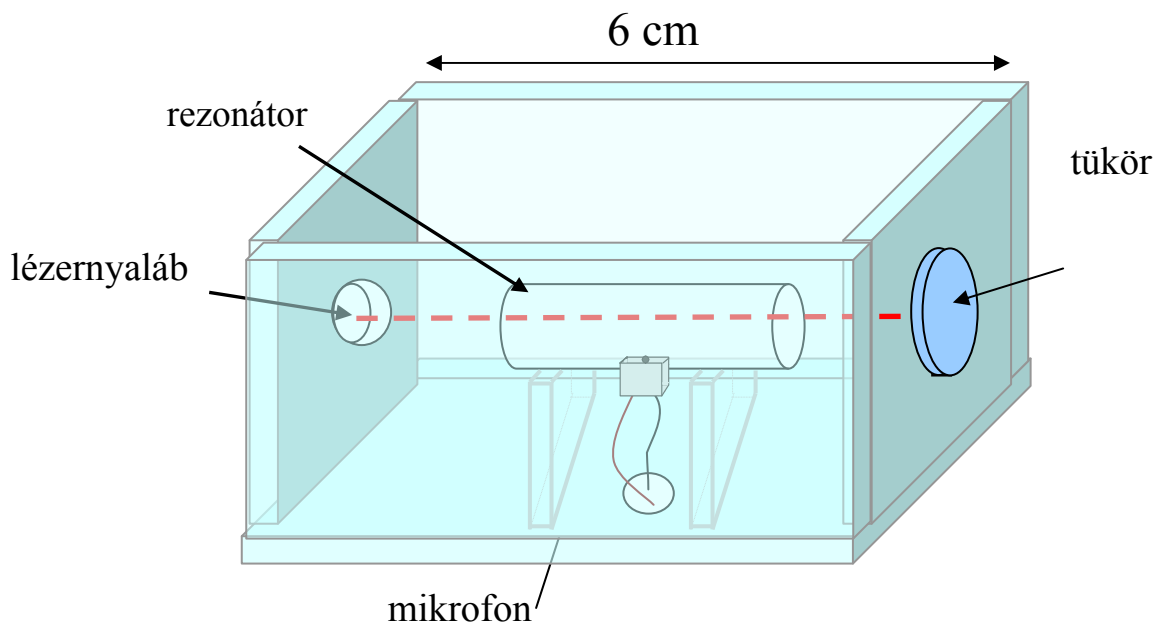
4.2.6. Az eredmények tézispontszerű megfogalmazása

Változó összetételű, nagy széndioxid-koncentrációjú (>2 V/V%) gázkeverékekben vizsgáltam a dióadalézeres fotoakusztikus kénhidrogén-detektálás lehetőségét. Egy földgázfeldolgozó üzemben működő mérőautóba készült, 6-7200 ppmV közötti kénhidrogén-koncentráció tartományban mérő fotoakusztikus berendezés mérési ciklusát optimalizáltam. Az optimalizált fotoakusztikus jelkeltés a változó összetételű ipari gázokban bekövetkező hangsebesség változás és keresztteffektusok hatásait küszöböli ki. Egyszerűsített kalibrációs eljárást dolgoztam ki, amely a szén-dioxid – egyébként zavaró – keresztteffektusának felhasználásával terepi körülmények közötti (kevesebb eszközt és időt igénylő) kalibrációt tesz lehetővé [98].

4.3. Orvosi kutatásokhoz fejlesztett fotoakusztikus mérőrendszerek

4.3.1 Együttműködések orvosi kutatócsoportokkal

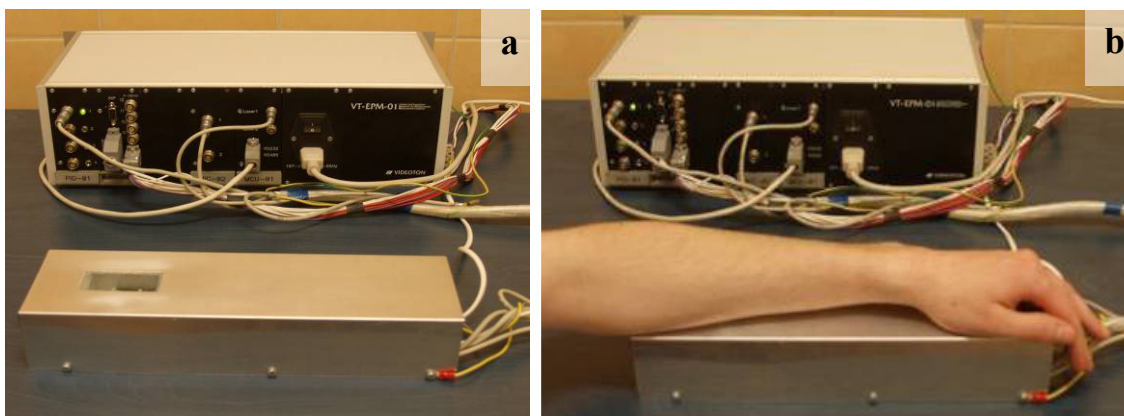
A szegedi Fotoakusztikus Kutatócsoport első orvosi kutatáshoz fejlesztett gáزدetektorát 2009-ben készítettem a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika számára. A mérőrendszer segítségével a klinika munkatársai a bőrből felszabaduló ammóniakoncentrációt mérték pikkelysömörös pácienseknél és kontrollcsoportban. A vizsgálatok célja az volt, hogy azonosítsuk, hogy a bőrgyógyászok által a pikkelysömörös pácienseknél megfigyelt „jellegzetes szagot” a bőrből felszabaduló ammónia okozza-e. Az emberi bőrből felszabaduló ammóniakoncentráció méréséhez olyan kamrát terveztem, amelyre közvetlenül illeszthető a vizsgálandó bőrfelület. A kamra teteje nyitott, a ráfektetett, vizsgálandó bőrfelület zárja le, így a rezonátorba – amelyben a jelkeltés történik –, diffúzióval jut be a mérendő gáz (28. ábra).



28. ábra: A bőrből felszabaduló ammóniakoncentráció-méréshez használt kamra sematikus ábrája.

A kamra alapja egy $6\text{cm} \times 3\text{cm} \times 3\text{cm}$ nagyságú, üveglapokból felépített téglatest. A téglatestnek nincs felső lapja, ez biztosítja a mintavételező felület, a kamra nyitottságát. A téglatest közepén, az alaplappal párhuzamosan helyezkedik el az akusztikus rezonátor, amelyen egy ammónia abszorpciós vonalra ($1,53\ \mu\text{m}$) hangolt lézer világít keresztül. A keletkező fotoakusztikus jelet a kamra közepén elhelyezkedő hengerrezonátor erősíti fel. A

rezonátor hossza 4 cm, az első longitudinális sajátmódus gerjesztődik, amelyhez kb. 4,0 kHz-es rezonanciafrekvencia tartozik. A mintavételező egység kiküszöbölése ammóniakoncentráció-mérés esetén különösen hasznos, hiszen a műszer válaszüzeje jelentősen csökken, ugyanis a gázkezelő rendszer csöveinek falán fellépő ammónia adszorpció-deszorpció nem okoz mérési hibát. A gázkezelés nélküli mérés további előnye, hogy az ammóniakoncentráció akkumulálódni tud a kamrában, így a bőr csekély emissziója is mérhető. A könnyebb kezelhetőség miatt a diódalézer és a fotoakusztikus kamrát alumíniumtokba helyeztem (29.a. ábra). A tokozás – a mérőrendszer mechanikai védelme mellett – biztosítja a fotoakusztikus kamra fűtését, amely szükséges ahhoz, hogy a külső hőmérsékletváltozások ne befolyásolják a kapott fotoakusztikus jelet (a mikrofon érzékenységének és a rezonátor rezonanciafrekvenciájának hőmérsékletfüggése által).

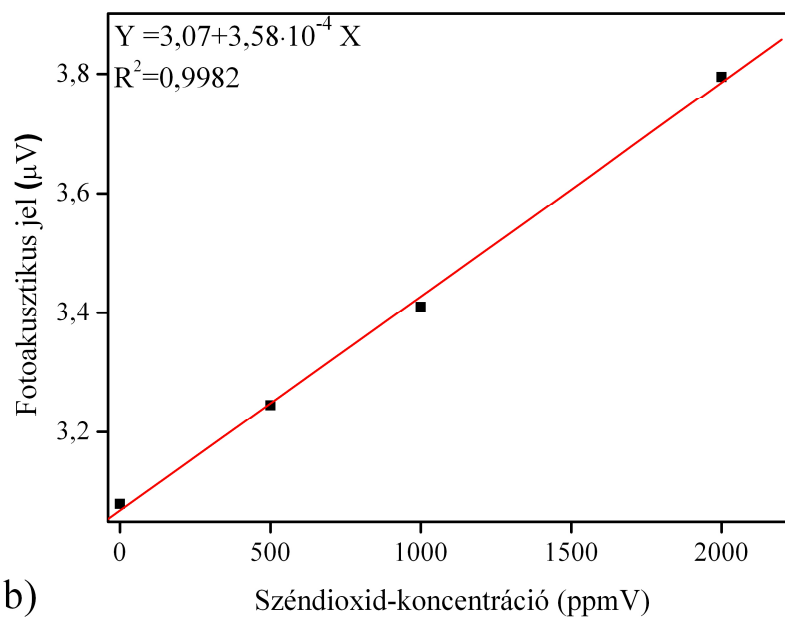
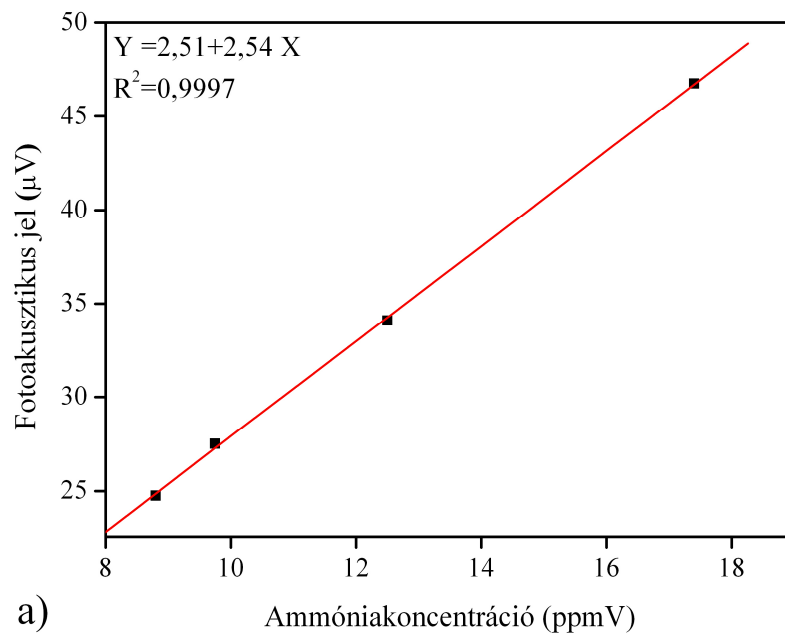


29. ábra: Bőrből felszabaduló ammóniakoncentráció-mérő fotoakusztikus mérőrendszer fényképe. (a) fotoakusztikus mérőrendszer elektronikája és mérőegysége, amely tartalmazza a hőmérséklet-stabilizált fotoakusztikus kamrát és az ammónia abszorpciós vonalra hangolt lézert, (b) mérés közben a vizsgált személy az alkarját a fotoakusztikus kamrára helyezi.

Az üveggamra egy fémfoglalatban helyezkedik el, amelyet két darab 50 W-os fűtőpatron tart állandó, kb. 45 °C-os hőmérsékleten, mivel szobahőmérsékletnél magasabb kamra hőmérséklet esetén csökken az ammónia adszorpciója-deszorpciója a falakon. A bőrből felszabaduló ammónia mérésekor, a vizsgált személy alkarját az alumínium-házra helyezve (29.b. ábra), kényelmesen tudja kivárni a méréshez szükséges 15-20 percet.

A mérendő nyomnyi ammónia koncentráció – jellemzően ppmV koncentrációsztint alatti – a műszerrel megfelelően detektálható volt. A mérőrendszert kalibráltam ammóniával és szén-dioxiddal (kereszteffektus miatt), a kalibrációs egyenesek a 29.a-b. ábrákon láthatók.

A mérőrendszer kb. 0,2 ppmV ammónia kimutatási határral rendelkezik, szén-dioxidra kb. 4 nagyságrenddel kisebb az érzékenysége.

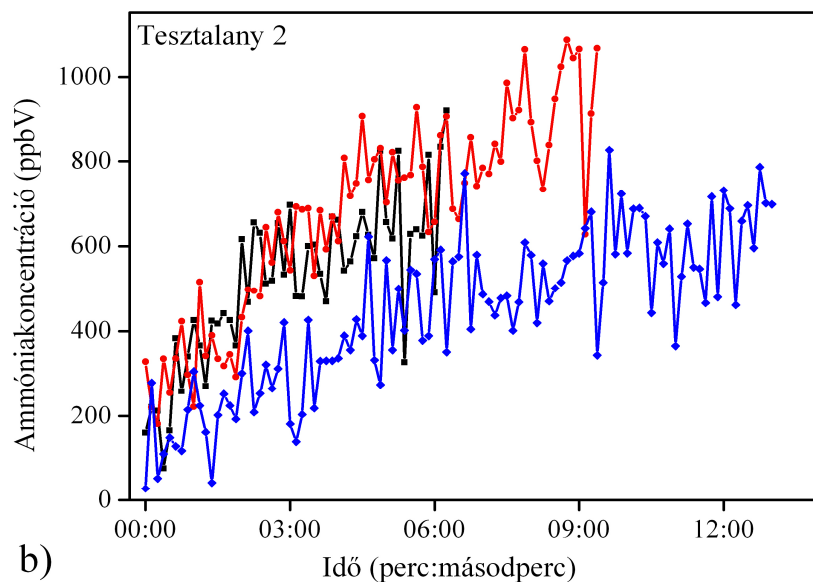
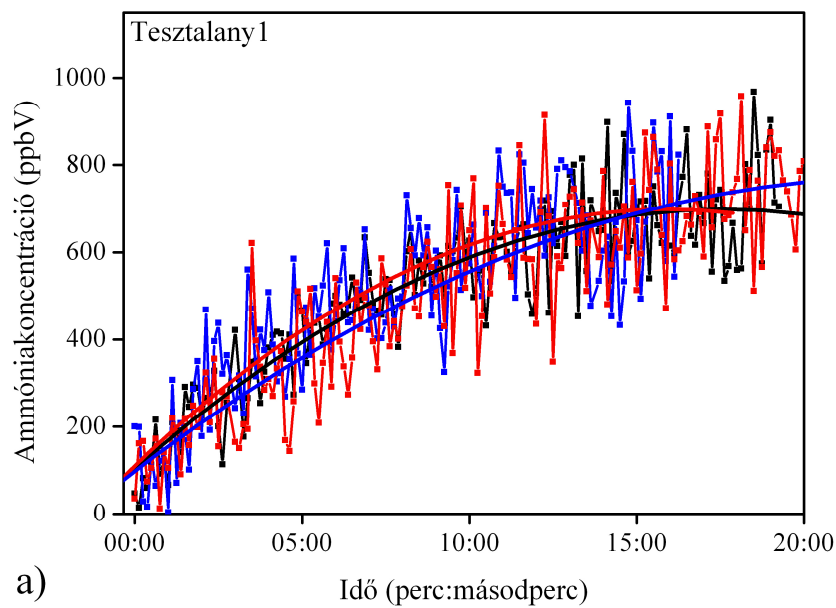


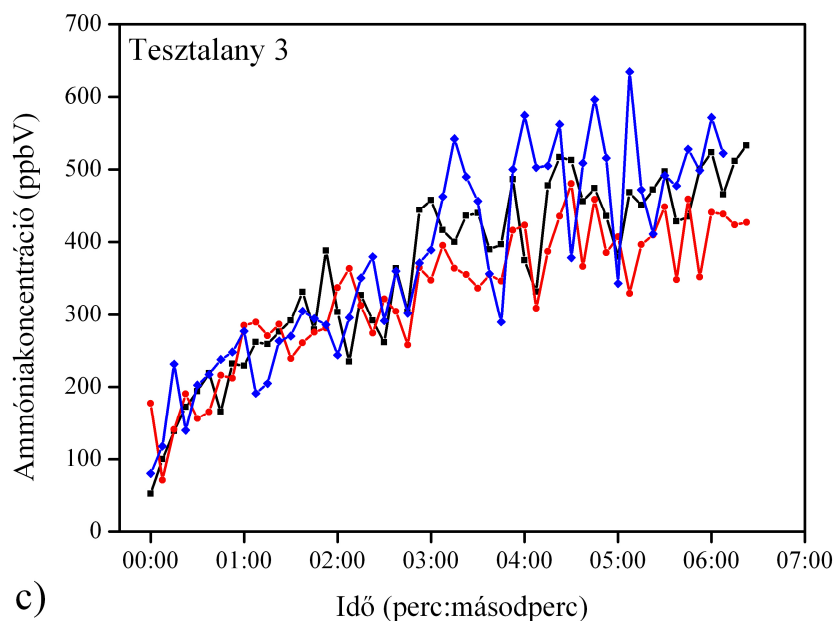
30. ábra: A bőrből felszabaduló ammónia méréséhez fejlesztett mérőrendszer kalibrációja; (a) ammóniával és (b) szén-dioxiddal. Az ábrákon az adatokra illesztett egyenesek és azok adatai is szerepelnek.

Az általunk vizsgált nagyságú bőrfelületről, még 25 perces mintavételezési idő után sem várható olyan mértékű széndioxid-felszabadulás, amely befolyásolná az ammóniamérést (Frame és munkatársai eredményei alapján ez az alkalmazott kamránál 800 ppmV körüli érték lehet [103]). Az alkalmazott hullámhosszon az ammónia és szén-dioxid vonalak

abszorbanciája közötti különbség [99] jól egyezik a kalibráció alapján kapott négy nagyságrendnyi különbséggel. Spektrális adatbázis segítségével megállapítottam, hogy az alkalmazott hullámhosszon a vízgőz abszorbanciája több mint hat nagyságrenddel kisebb az ammónia abszorbanciájánál, tehát a bőrből felszabaduló vízgőz sem okozhat jelnövekedést.

A 31.a-c. ábrák példaképpen egy-egy önkéntes (25 év körüli nők) különböző napokon mért, bőrből felszabaduló ammóniakoncentráció adatait mutatják.





31. ábra: Fotoakusztikus detektorral mért ammóniakoncentráció az idő függvényében. A grafikonok különböző személyekhez tartoznak. Az egyes grafikonokon látható (fekete, piros és kék) görbék különböző napokon történt méréseket mutatnak.

A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján páciensekkel és egészséges kontrollokkal végzett mérések alapján nem találtunk korrelációt a bőrből felszabaduló ammóniakoncentráció és a betegség között, így a keresett jellegzetes szagot okozó vegyület valószínűleg nem ammónia.

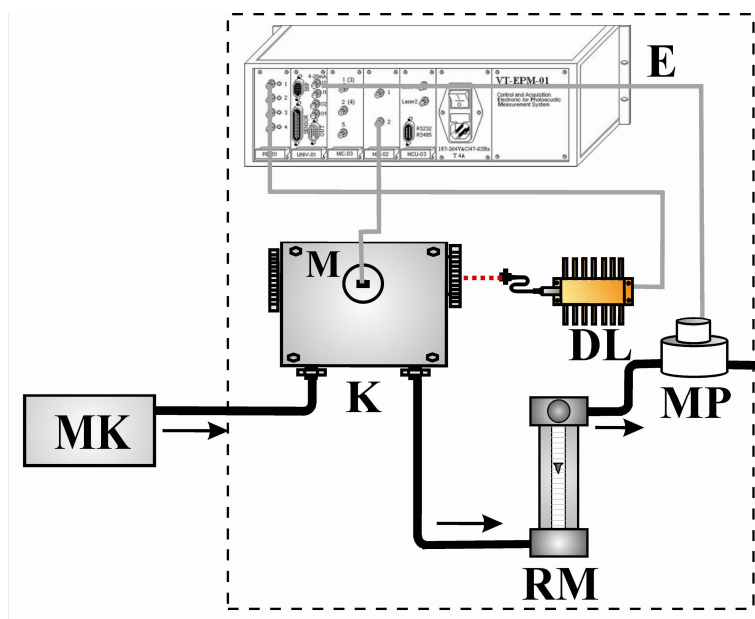
Ez az együttműködés és a könnyen használható, költséghatékony fotoakusztikus mérőrendszer felkeltette a Szegedi Tudományegyetem más orvosi kutatócsoportjainak érdeklődését is a módszer iránt. A Szegedi Tudományegyetem Sebészeti és Műtéti Intézetével közös mérések 2010-ben kezdődtek. A dolgozatban bemutatásra kerülő metánkoncentráció-mérők számos orvosi kísérletsorozatban bizonyították alkalmazhatóságukat [86, 104-106]. A mérőrendszer hordozható és válaszideje néhány másodperc körüli, így *in situ* és valós idejű méréseket tesz lehetővé, amit a hasonló kísérletekhez korábban használt gázkromatográfiás mérések nem tudnának biztosítani.

4.3.2. Hordozható fotoakusztikus metánkoncentráció-mérő rendszer megépítése

A fotoakusztikus metánkoncentráció-mérő rendszer fényforrása egy elosztott visszacsatolású diódalézer (NTT Electronics), amely hullámhossza 1650 ± 1 nm tartományban folyamatosan hangolható (kimenő teljesítménye ~ 15 mW). A lézer hőmérsékletének állításával az emissziós hullámhosszat a lézer működési tartományába eső legnagyobb

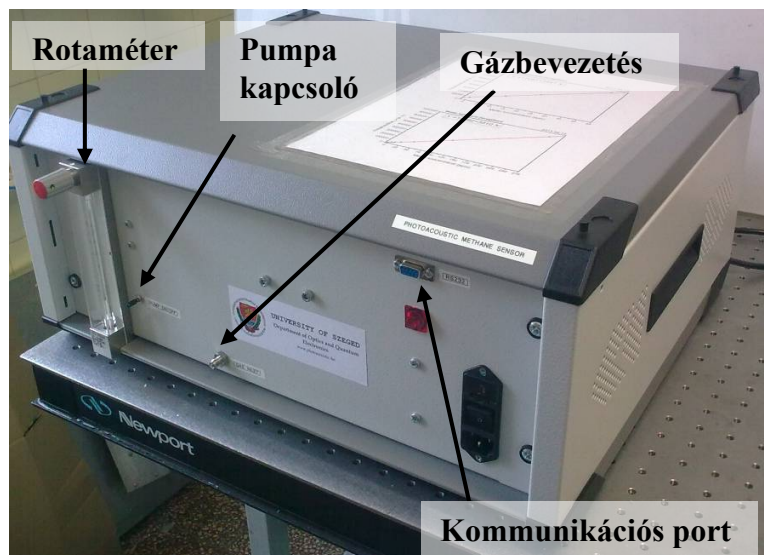
abszorbanciával rendelkező metán abszorpciós vonalra hangoltam (1650,9 nm). A lézer gyártó által megadott spektrális sáv szélessége 2 MHz (0,02 pm) [107], míg a metán abszorpciós vonal – amelyre a lézert hangoltam –, félértékszélessége 50 pm [99] tehát a lézer félértékszélessége több mint 3 nagyságrenddel kisebb, így jól meghatározható az abszorpciós vonal alakja és maximuma. A lézernyalábot egy lencse kollimálja, majd egy optikai ablakon keresztül belép a fotoakusztikus kamrába és áthalad a rezonátoron (32. ábra).

A fotoakusztikus kamra alapvetően megegyezik a 2.1.5. alfejezetben bemutatottal (3. ábra), azonban a mérendő gáz közvetlenül a rezonátor előtti pufferbe jut. A kamra ugyanis nem tartalmazza a 3. ábrán látható – a gázbevezetés felőli – első puffert és $\lambda/4$ -es akusztikus szűrőt a kamra térfogatának csökkentése érdekében [108]. A kilépő ablakot egy aranybevonatú tükör helyettesíti, amely visszaveri a lézernyalábot, ezáltal megkettőzi nyaláb útját, így a jel-zaj arány közel kétszeresére növekszik. A rezonátor hossza 3,0 cm, átmérője 0,43 cm. A lézer modulációs frekvenciája 5,2 kHz, amely megegyezik a rezonátor első longitudinális módusának sajátfrekvenciájával.



32. ábra: Fotoakusztikus metánkoncentráció-mérő sematikus ábrája. A mintavételező kamrából (MK) a fotoakusztikus kamrába (K) egy membrán pumpa (MP) szívja a gázt, az áramlási sebesség egy rotaméterrel (RM) szabályozható. A metánmolekulákat egy diódalézer (DL) gerjeszti, a keletkező fotoakusztikus jelet a kamrában található mikrofon (M) detektálja, amely jelét az elektronika (E) dolgozza fel. A szaggatott vonalon belüli egységek a műszerdobozon belül találhatóak.

A lézer hullámhosszának modulálásával keletkezik fotoakusztikus jel; a legjobb jel-zaj arányt 13,5%-os modulációs mélység (hullámhossz-moduláció) esetén értem el. A fotoakusztikus jelet az akusztikus rezonátor közepén (vagyis az első longitudinális módus nyomásmáximaánál) elhelyezkedő elektrét mikrofon (Knowles Electronics) detektálja. A mikrofon jelének erősítését és feldolgozását az integrált elektronikai egység (Videoton Zrt.) végzi. A fotoakusztikus kamra és a gázkezelés rozsdamentes acélból készült, valamint a kamra 40°C-ra hőmérsékletstabilizált, annak érdekében, hogy a kilélegzett levegő magas vízgőz-koncentrációja ne kondenzálódjon a falakon. A gázmintát egy membránpumpa (Rietschle Thomas GmbH) szívja keresztül a kamrán, az áramlási sebesség egy rotaméterrel (Yokogawa Electrical Corporation) szabályozható. A mérőrendszer elemeit egy 19"4U méretű műszerdobozba építettem be (33. ábra).

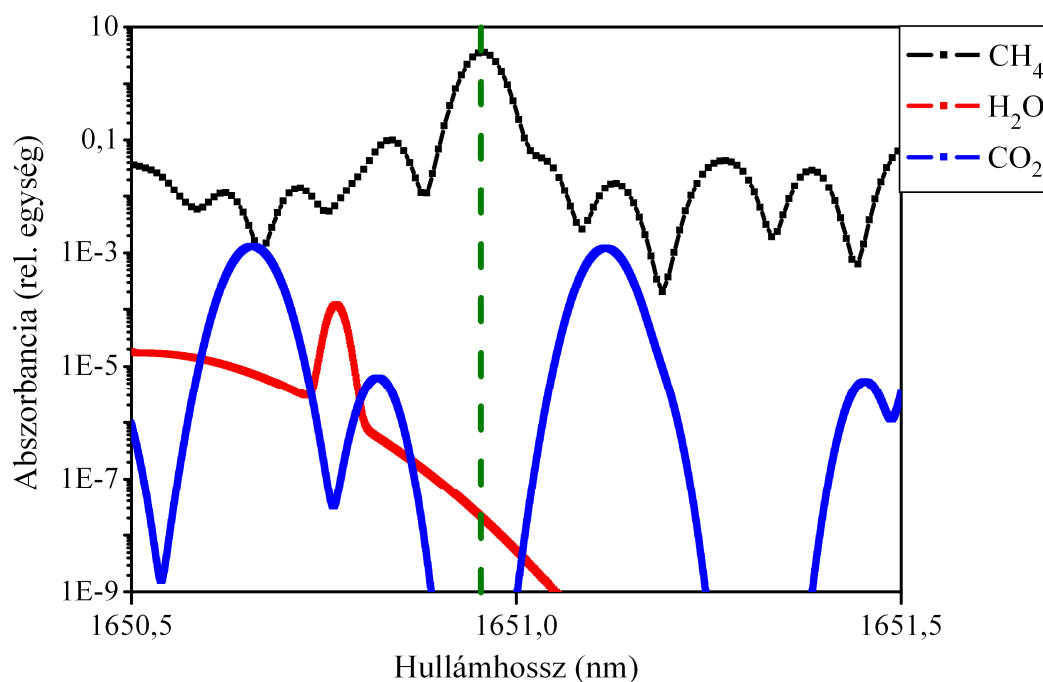


33. ábra: Hordozható fotoakusztikus metánkoncentráció-mérő rendszer fényképe.

4.3.3. Kereszteffektusok vizsgálata a kilélegzett levegő egyéb komponenseivel

Spektrális adatbázisok [62, 99] és kísérletek segítségével meghatároztam, hogy a mérőrendszer elhanyagolható keresztérzékenységet mutat a kilélegzett levegő főbb komponenseire (vízgőz, szén-dioxid, szén-monoxid) (34. ábra). Megállapítottam, hogy további nagyobb mennyiségben is előforduló vegyületek pl. az etanol (alkoholfogyasztás után) vagy aceton (éhség esetén) sem befolyásolják a metánkoncentráció-mérést. (Az alkoholfogyasztásnak az egyik orvosi kísérletben kiemelt szerepe volt.) Az orvosi laboratóriumokban, egyéb helyiségekben a háttérjelet minden esetben külön vizsgáltuk,

valamint figyelmet fordítottunk a gázmintavevő egységek tisztításához alkalmazott fertőtlenítőszer hatására is, azonban keresztérzékenységet nem figyeltünk meg. A kilélegzett levegőben természetesen több százféle illékony szerves vegyület fordulhat elő, azonban ezekre a keresztérzékenység elhanyagolhatóan tekinthető, mivel kis mennyiségben vannak jelen (ppbV, pptV tartományban).



34. ábra: Metán, vízgőz és szén-dioxid spektrumok 1651,0±0,5 nm-es tartományban, HITRAN adatbázis [99] alapján. A szaggatott zöld egyenes jelöli a lézer emissziós hullámhosszát.

Emellett a nagyobb szénatom-számú szénhidrogének abszorpciós vonalainak félértékszélessége ezen a hullámhossztartományon nagyságrendekkel nagyobb, mint például a metán abszorpciós vonalaké, így hullámhossz-modulációval keltett jel gyakorlatilag nem keletkezik.

A fotoakusztikus jelkeltést azonban nemcsak az abszorpciós vonalak átfedése, hanem a gerjesztett molekulák kölcsönhatása a gázelegy többi molekulájával is befolyásolja. Egyes gázkeverékekben a molekuláris relaxáció sokkal lassabb, ezáltal a fotoakusztikus jel csökken (2.2.4. alfejezet). Méréseim során figyelembe vettem, hogy kevés vízgőzt tartalmazó oxigénben és oxigén-nitrogén gázkeverékben a metánmolekulák által keltett fotoakusztikus jel jelentősen csökken [61]. A fotoakusztikus jel koncentrációfüggése az általános lineáris függés helyett parabolikus függést mutat. Az effektus a metán és oxigén rezgési állapotai közötti rezonáns csatolással és a gerjesztett oxigénmolekulák lassú relaxációjával

magyarázható. A jelenséget először Schilt és munkatársai vizsgálták és értelmezték a metánmolekulák 1,65 és 2,37 μm -es gerjesztésével [61]. Megállapították, hogy jelentősen csökken a metánmolekulák által keltett fotoakusztikus jel már a mérendő gáz néhány térfogatszázalékos oxigéntartalma esetén is, azonban a metán-oxigén rendszer relaxációja bizonyos anyagok (pl. vízgőz, hélium) hozzáadásával felgyorsítható. Schilt és munkatársai 1,1 %V/V-os vízgőz-koncentráció esetén már nem figyeltek meg jelcsökkenést. Tehát a légköri levegő, szobalevegő vízgőztartalma (általában) megfelelő a fotoakusztikus metánkoncentráció-méréshez. A kilélegzett levegő magas vízgőz-koncentrációja tehát előnyös – és szükséges – a fotoakusztikus metándetektálás során. Később Kosterev és munkatársai is megfigyelték a fotoakusztikus metándetektálás során fellépő jelcsökkenést az általuk fejlesztett kvarckristály detektoros rendszerrel [109].

A fentieknek megfelelően a mérőrendszer kalibrációja során a (palackból származó) kalibráló gázkeverékeket nátrium-kloriddal telített vízen áramoltattam át, annak érdekében, hogy nedvességtartalmukat (szabályozottan) növeljem. A relatív páratartalom telített sóoldat (NaCl) feletti gáztérben 25°C-on 75,3 \pm 0,1 % [110]. A nedvesített gáz relatív páratartalma a 40°C-ra hőmérsékletstabilizált kamrában 60% volt. Ennek megfelelően az abszolút páratartalom a fotoakusztikus kamrában kb. 2,7 V/V%. A vizsgálandó alanyok és kísérleti állatok kilélegzett levegőjének kb. 5-6 V/V%-a vízgőz, ennek megfelelően a mérések során nem volt szükség a mintavételezett gázok nedvesítésére.

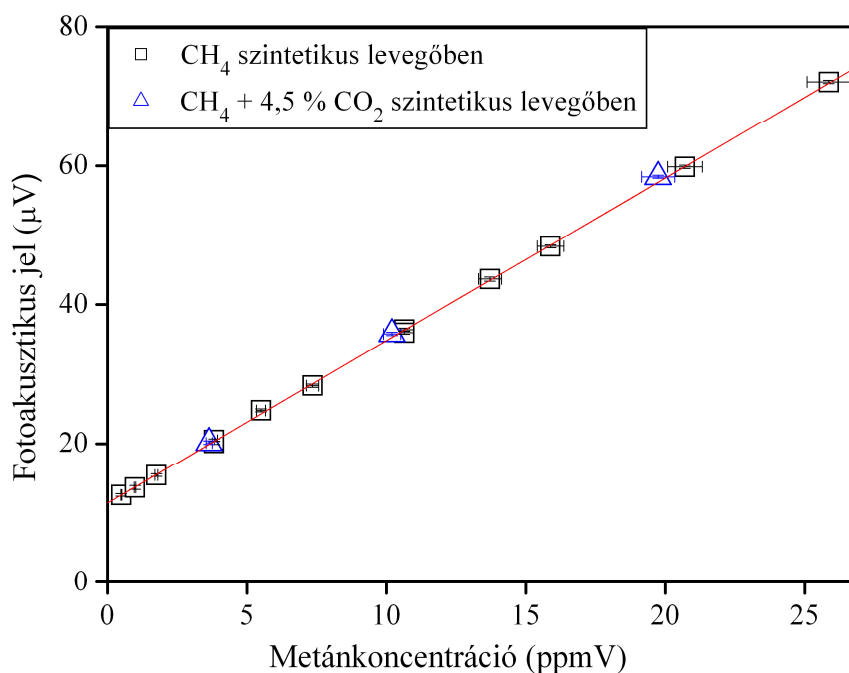
A gázminta összetételének változása befolyásolja a hangsebességet, ezáltal a rezonanciafrekvenciát. A rezonátor jósági tényezője ~ 6 , amely viszonylag kis akusztikus erősítést biztosít, azonban a rezonanciafrekvencia nyomon követését nem teszi szükségessé. A kilélegzett levegőben a hang terjedési sebességének csökkenése a szobalevegőhöz képest, – amely egyenes arányos a rezonanciafrekvenciával – elsősorban a széndioxid-koncentráció emelkedéséből és az oxigénkoncentráció csökkenéséből ered, és kisebb mint 3% (tipikusan 1%). Ez a bemutatott fotoakusztikus mérőrendszerrel legfeljebb 150 Hz-es rezonanciafrekvencia-változást okozhat, ami 3%-os relatív fotoakusztikus jel csökkenést eredményezhet. Ennek megfelelően kísérleteinkben a rezonátorfrekvenciát konstansnak tekintettem, így a lézer modulációs frekvenciáját nem változtattam. Érdeemes megjegyezni, hogy a kilélegzett levegő magas vízgőz-koncentrációja, csekély mértékben növeli a hangsebességet, mindazonáltal ez a hatás jóval kisebb mértékű a növekvő széndioxid-koncentráció rezonanciafrekvencia csökkentő hatásához képest. Azt, hogy a kilélegzett levegő kb. 4-5 V/V%-os széndioxid-koncentrációja nem befolyásolja a metándetektálás során kapott fotoakusztikus jelet a 35. ábra szemlélteti.

4.3.4. Kalibráció

A metánkoncentráció-mérő kalibrációját hitelesített összetételű kalibráló-gázok (995 ppmV, illetve 101 ppmV metán szintetikus levegőben, 2% relatív bizonytalanság, Messer Hungarogáz) és nedvesített léghőri levegő, majd nedvesített szintetikus levegő keverékeivel is elvégeztem. A léghőri levegőt a laboratóriumon kívülről mintavételeztem, metánkoncentrációját 1,8 ppmV-nek tekintettem [111], és a gázkeverékek készítésénél figyelembe vettem. (A háttérkoncentrációval korrigált léghőri levegővel és a nedvesített szintetikus levegővel végzett kalibrációk eredményei között nem volt különbség.) Továbbá három olyan gázkeveréket is mértem, amelyek 4,5 V/V% szén-dioxidot is tartalmaztak. A gázok megfelelő áramlási sebességét kalibrált tömegáramlás-szabályzók (Mykrolis, Brooks Instrument) biztosították. A fotoakusztikus jel (S) és a metánkoncentráció (c) között lineáris kapcsolat volt, az adatok lineáris regressziója az alábbi összefüggéshez vezetett ($R^2=0,9998$; $n=11$; $p<0,0001$):

$$S = 11,4 + 2,34 \cdot c \quad (16)$$

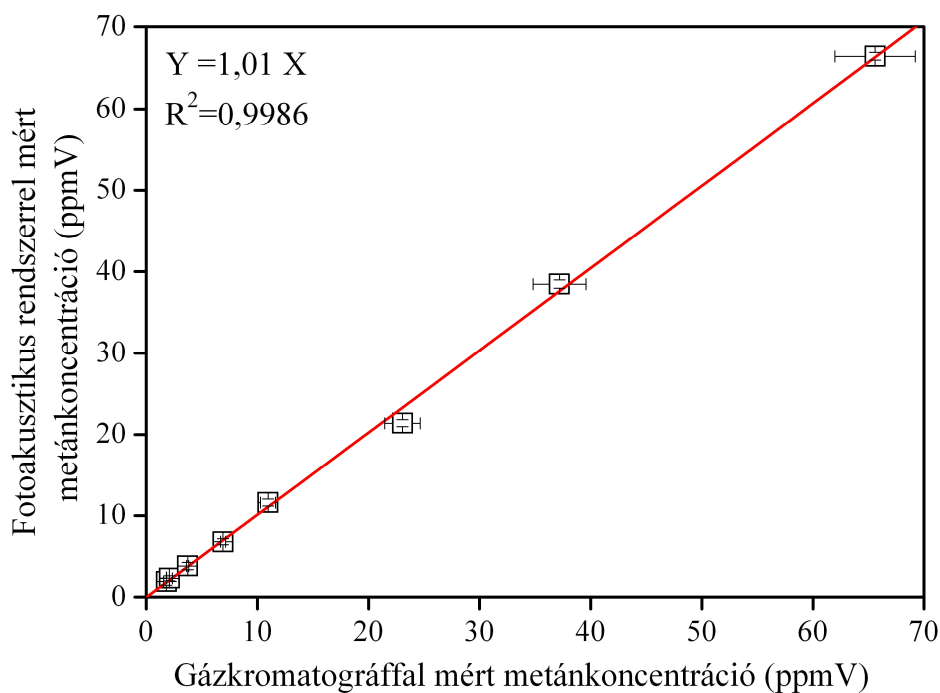
A legkisebb kimutatható koncentrációt a (12) összefüggés alapján számoltam, amely 8 másodperces integrálási idő mellett 0,3 ppmV volt. A tengelymetszet a fotoakusztikus háttérjel, amelyet a szintetikus levegő metántartalma és a nem gáz halmazállapotú elnyelő komponensek (például a kamra ablakai) által keltett háttérjel összege adja meg.



35. ábra: A fotoakusztikus mérőrendszer jele a metánkoncentráció függvényében.

4.3.5. Összehasonlítás gázkromatográf

A fotoakusztikus mérőrendszer és egy előzetesen kalibrált Agilent 6890 gázkromatográf méréseit hasonlítottuk össze. A gázkromatográf *split-splitless* injektorral, HP-Molsieve 5Å (30m×0,53mm×25µm) kolonnával és lángionizációs detektorral rendelkezett, vivőgáza hidrogén volt. A gázkromatográf és a fotoakusztikus mérőrendszer különböző metánkoncentrációjú levegőmintákat mért. A gázkromatográf esetén egy minta mérési ideje 1 perc volt, a mérések szórása átlagosan 4,7 % volt. A légköri levegő kb. 1,8 ppmV-s metánkoncentráció-mérésének jel-zaj aránya 10 volt a gázkromatográfal. A 36. ábra mutatja a két műszer méréseinek korrelációját. A fotoakusztikus mérőrendszer és a gázkromatográf eredményei nagyon jó egyezést mutattak, az átlagos különbség kb. 1 % volt (n=8, $R^2=0,9986$).



36. ábra: A fotoakusztikus mérőrendszer és egy gázkromatográf összehasonlító kalibrációja ismert metánkoncentrációjú gázkeverékek mérésével.

4.3.6. Mintavételi kamrák készítése állatkísérletekhez

A rágcsálók mérésekor az ún. „teljes test” metán, vagyis az állatból kibocsátott összes metánkoncentráció meghatározása volt a cél. Az egér- és patkánykísérletekhez két gázmintavételező kamrát készítettem. A kamrák üvegből és alumíniumból készültek. Az egérkamra egy 9cm×4cm×5cm-es üvegtéglatest levehető fedőlappal (37.a. ábra). A patkánykamra alapja egy üveghenger (átmérő 8 cm, hossz 50 cm), két alaplapja alumíniumból készült, az egyik

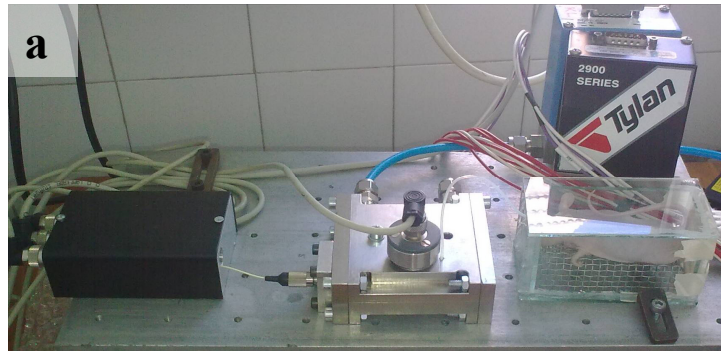
rögzített, a másik pedig mozgatható (37.b. ábra). Mindkét kamra tartalmaz egy-egy acéldróthálót, amelyre az állatot fektették, így annak gyakorlatilag a teljes bőrfelülete szabadon maradt. A laboratóriumi helyiségekben gyakran volt tapasztalható a légkörinél magasabb metánkoncentráció, illetve napok közötti metánkoncentráció-ingadozás, amelyet minden esetben mérések előtti és utáni háttérjel-meghatározással és -korrekcióval küszöböltünk ki.

A kisállatok mérési protokollja – amelyet megterveztem, majd kísérletek segítségével optimalizáltam –, az alábbi lépésekből áll:

- mérés előtt a nyitott kamrát szobalevegővel kell átöblíteni 5 percen keresztül, ekkor a pumpa a fotoakusztikus mérőrendszeren keresztül is átszívja a szobalevegőt, az ekkor mért háttérkoncentrációhoz képest adható meg az állatokból felszabadult metán mennyisége;
- az állat bekerül a kamrába, a kamrát lefedjük és gázminta-vételezés nélküli („akkumulációs”) szakasz (egérmérés esetén 10, patkánymérés esetén 8 percig) következik (pumpa kikapcsolva);
- az akkumulációs szakasz után – a pumpa bekapcsolásával – megkezdődik a gázminta-vételezés a kamrából $4,5 \text{ cm}^3/\text{perces}$ térfogati áramlási sebességgel. Az emelkedett metánkoncentráció maximuma kb. 6-8 perc után alakul ki és marad állandó a 10 perces mintavételezési szakasz végéig.

A mérési protokoll során az akkumulációs szakasz célja, hogy a konstans koncentráció gyorsabban létrejöjjön a kamrában. Az akkumulációs szakasz időtartamát egerek és patkányok esetén kísérleti úton határoztuk meg a Sebészeti és Műtéttani Intézet munkatársaival.

Folyamatos gázminta-vételezés esetén egy komponens koncentrációja a kamrában akkor konstans, ha az állatból egységnyi idő alatt felszabaduló molekulák száma egyenlő a mintavételezés során a kamrából kiszívott molekulák számával. Tehát, ha a mintavételezés áramlási sebessége konstans, akkor a mért konstans koncentrációhoz állandó emissziós érték tartozik. Például, ha a $4,5 \text{ cm}^3/\text{perc}$ térfogati áramlási sebességgel mintavételezett gázban a metánkoncentráció 1 ppmV (a háttérkoncentráció levonásával), akkor az emisszió $2,9 \cdot 10^{-9} \text{ g/perc}$.



37. ábra: A Sebészeti és Műtéttani Intézetben végzett állatkísérletek során készült fényképek; (a) egérmérésekhez használt mintavevő kamra és a mérőrendszer első kísérleti elrendezése látható; (b) patkánykísérletek során alkalmazott mintavevő kamra és a kompakt fotoakusztikus mérőrendszer.

A kamrákkal és a fotoakusztikus metánmérő rendszerrel végzett különböző kísérletek eredményeit több publikációban is bemutattuk [86, 105, 106], valamint egy PhD értekezés alapját is képezték [112].

4.3.7. Gázminta-vételezési eljárások humán kilélegzett levegő mérésekhez

Számos kísérletet végeztünk önkéntesekkel, illetve páciensekkel. A gázminták mérésénél nagy hangsúlyt kell fektetni arra, hogy a minta elegendő vízgőzt – legalább 1 V/V%-ot – tartalmazzon (4.3.3. alfejezet). Ez a feltétel légköri (esetünkben általában laboratóriumi) levegőre teljesül, és természetesen az állatok és emberek kilélegzett levegője – amelyben a vízgőz-koncentráció a légköri többszöröse – sem igényel nedvesítést a mérés előtt. (Bizonyos kísérleti modellekben – például mesterséges lélegeztetés esetén azonban nemcsak a kilélegzett levegőt, hanem az általában száraz – belélegzett gáz metánkoncentrációját is mérni kell, ekkor a mérés előtt a gáz nedvesítése szükséges.)

A kilélegzett levegő vizsgálatakor, a gázminták gyűjtése során az alanyok általában egy zárt térfogatot töltenek meg kilélegzett levegővel. Erre egy elterjedt megoldás, hogy zárható, inert anyagból készült, kereskedelmi forgalomban kapható zacskóba gyűjtik a kilélegzett levegőt (pl. Tedlar[®] zacskó), majd ebből vesznek mintát a különböző analitikai

vizsgálatokhoz [113]. A mintavevő zacskók – bár újrahasznosíthatók – használatuk mégis jelentős költséggel jár, és mérési hibákat okozhatnak [113]. Emiatt az alanyok kilélegzett levegő mérésekor nyitott üvegpalackokat (200 cm^3) alkalmaztam, amelybe szívószálon keresztül fújták be az alanyok a levegőt. (Az első humán mérések során üvegcsőveken (0,5 cm belső átmérőjű) keresztül jutott a palackba a minta, azonban összehasonlító tesztek után úgy találtam, hogy nincs különbség az üvegcsővel és a szívószállal végzett mérések között.) Az üvegpalackból legfeljebb 30 cm^3 /perces áramlási sebességgel történt a mintavételezés, így a folyamatos – kb. 7-8 l/perces ventiláció melletti – kilégzés miatt nem hígul a palackból mintavételezett gáz. Külön figyelmet fordítottunk arra, hogy az alanyok ülő helyzetben (nyugalomban), normál légzési frekvencia mellett lélegezzenek a mintavétel során.

Miután a fotoakusztikus műszert sikeresen alkalmaztuk arra, hogy különböző csoportokban felmérjük a metántermelő személyek arányát [106], a Sebészeti és Műtéttani Intézet munkatársai többféle újabb humán kísérleti modellt vázoltak fel. Az új kísérletekhez hosszabb távú (több mint 30 perces, vagy akár több órás), folyamatos koncentrációmérésre volt szükség. Ezekhez a vizsgálatokhoz adaptáltam a metánmérőt [104], és több esetben személyesen is részt vettem a klinikai vizsgálatokban (kutatóként és alanyként is). A kísérletek során megfigyeltem, hogy maszkba történő légzés esetén, a maszkból folyamatosan mintavételezett kilélegzett levegő metánkoncentrációja nagymértékben függ a légzési frekvenciától. Az irodalomban számos publikáció tárgyalja a különböző kilélegzett gázok légzési és keringési paramétereiktől való függését [27, 48-54, 114], de a kilélegzett metánkoncentráció változásairól – annak ellenére, hogy a kilélegzett metánkoncentráció klinikai relevanciájának kiterjedt irodalma van – nem találtam tanulmányt. A kilélegzett levegő különböző komponenseinek kinetikájával és annak modellezésével egy osztrák kutatóintézet, az *Institute of Breath Research (University of Innsbruck)* ért el jelentős eredményeket. Annak érdekében, hogy a szegedi eredményeket pontosabban tudjuk értelmezni közös kutatást kezdeményeztem a szegedi és az innsbrucki csoportok között. A következő fejezet a közös eredményeket mutatja be.

4.3.8. Az eredmények tézispontszerű megfogalmazása

Kilélegzett levegő metánkoncentrációjának folyamatos mérésére, ppmV alatti koncentráció-meghatározásra alkalmas fotoakusztikus mérőrendszert építettem. Elemeztem a kilélegzett levegő jellemző komponenseinek hatását a metánkoncentráció meghatározásra. A standard eljárásként számon tartott gázkromatográfiás méréssel összehasonlítva igazoltam a

fotoakusztikus mérőrendszer koncentrációmérésének pontosságát. A Szegedi Tudományegyetem Sebészeti és Műtéttani Intézetének munkatársaival együttműködésben az endogén metánkoncentráció kisállatmodellekben történő vizsgálatához mintavételező kamrákat és mérési protokollokat dolgoztam ki. Emellett humán kilégzései vizsgálatok elvégzésére is alkalmassá tettem a mérőrendszert, amely így több orvosi kutatás kísérleti eszköztárában is szerepel [106].

4.4. Ventilációs és keringési paraméterek hatása a kilélegzett metánkoncentrációra

Az Innsbrucki Orvostudományi Egyetemen, az *Institute of Breath Research* kutatólaboratóriumaiban végeztem vizsgálatokat. A mérésekhez egy új, a 4.3. fejezetben bemutatottal gyakorlatilag teljesen megegyező fotoakusztikus metánkoncentráció-mérőt építettem. Az *Institute of Breath Research* munkatársai az elmúlt években különböző kísérletek során (fizikai terhelés és alvás során) mérték és modellezték a különböző kilélegzett illékony szerves vegyületek koncentrációváltozásait a légzési és keringési paraméterek függvényében [52, 54, 115, 116]. A fejezetben bemutatott munka célja az volt, hogy ergometriás tesztek során vizsgáljam a kilélegzett metánkoncentráció változásait és az elmélet segítségével értelmezzem a mért koncentrációprofilokat [117].

4.4.1. Kísérleti elrendezés, alanyok

Az ergometriás vizsgálatokhoz metántermelő alanyokat kerestem, ezért önkéntesek kilélegzett levegőjének metántartalmát mértem először. Összesen 22 önkéntes (12 férfi és 10 nő, életkor 16-57 év között) vett részt egy előzetes vizsgálatban, amely során normál légzési frekvencia mellett, egy szívószálon keresztül egy üvegpalackba (200 cm^3 , a nyílás átmérője 1,74 cm) fújták ki a levegőt kb. 1,5 percen keresztül. Az üvegpalackból a mérőkamrába folyamatos 30 cm^3 /perces áramlási sebességgel szívta egy beépített pumpa a gázmintát. Az önkéntesek között hat személy (kb. 27%) volt metántermelő, akik közül öten (3 férfi és 2 nő, életkor 21-57 év között) vettek részt az ergometriás mérésekben.

A vizsgálatokat 8 és 10 óra között végeztem, a résztvevők a mérés előtti legalább 12 órában nem étkeztek, csak vizet fogyasztottak. Az alanyok nem álltak gyógyszeres kezelés alatt. A vizsgálatokat engedélyezte az Innsbrucki Orvostudományi Egyetem etikai bizottsága (*Ethics Commission of Innsbruck Medical University*), és a résztvevők beleegyező nyilatkozatot töltöttek ki.

A terheléses mérésekhez egy orvosi célokra készített kerékpár ergométert (Daum Electronic GmbH) alkalmaztam. A mérési protokoll 5 perces nyugalmi szakasszal kezdődött (az alany a kerékpáron ült), majd 15 percig kerékpározott állandó sebességgel (kb. 65 fordulat/perc). A teszt 5 perc pihenéssel végződött, azaz a teljes mérés 25 perc volt. Az alanyok egy szilikon maszkot (Hans Rudolph) viseltek, amelyet egy fém *Luer lock* csatlakozóval kapcsoltam össze a fotoakusztikus metánkoncentráció-mérő teflon

gázmintavevő csővel. A gázminta-vételezési sebesség $70 \text{ cm}^3/\text{perc}$ volt, a mintavevő cső térfogata $18,8 \text{ cm}^3$ volt, így a gázminta kb. 16 másodperc után került a fotoakusztikus kamrába. Az egyes mérések előtt a szobalevegő metánkoncentrációját meghatároztam és a belélegzett metánkoncentráció-értékét kivontam a kilélegzett metánkoncentráció értékekből.

Emellett több kísérletet végeztem annak vizsgálatára, hogy a terhelés nélküli hipo- és hiperventiláció hogyan befolyásolja a kilélegzett metánkoncentrációt. Négy különböző alkalommal történtek legalább 30 perces mérések, amelyek során az alany (egy 26 éves nő) nyugalomban ült és változtatta a légzési frekvenciáját.

A szívfrekvenciát és a légzési paramétereket (ventiláció, oxigén- és széndioxid-koncentráció) egy spirométerrel (Metalyzer[®]3B, Biophysik GmbH) – és a hozzá tartozó, szenzorokkal – rögzítettem. Az adatok mintavételezési ideje 15 másodperc volt.

4.4.2. Az alveoláris levegő metánkoncentrációjának becslése

A fotoakusztikus mérőrendszerrel a maszkból közvetlenül mértem a teljes ventiláció (\dot{V}_{teljes}) metánkoncentrációját (C_{teljes}), azonban az elméleti számolásokhoz becsléseket végeztem az alveoláris ventiláció (\dot{V}_{alv}) és az alveoláris metánkoncentráció (C_{alv}) meghatározására. Az alveoláris metánkoncentráció számításához az alábbi összefüggést alkalmaztam [116]:

$$\dot{V}_{\text{teljes}} C_{\text{teljes}} = \dot{V}_{\text{holttér}} C_{\text{be}} + \dot{V}_{\text{alv}} C_{\text{alv}} (C_{\text{be}}), \quad (17)$$

ahol C_{be} a belélegzett gáz metánkoncentrációja, $\dot{V}_{\text{holttér}}$ a holttér-ventiláció. A (17) egyenletet átrendezve az alábbi kifejezést kapjuk:

$$C_{\text{alv}} (C_{\text{be}}) = \frac{\dot{V}_{\text{holttér}} + \dot{V}_{\text{alv}}}{\dot{V}_{\text{alv}}} C_{\text{teljes}} - \frac{\dot{V}_{\text{holttér}}}{\dot{V}_{\text{alv}}} C_{\text{be}}, \quad (18)$$

A metán vér-levegő eloszlási partíciós koefficiense, $\lambda_{v:l}$ kisebb, mint 0,1 [118-120]; ezért a belélegzett metánkoncentráció $C_{\text{alv}}(C_{\text{be}}) \approx C_{\text{alv}}(0) + C_{\text{be}}$, és a következő egyszerűsített kifejezéssel adható meg C_{alv} :

$$C_{\text{alv}} = \frac{\dot{V}_{\text{holttér}} + \dot{V}_{\text{alv}}}{\dot{V}_{\text{alv}}} (C_{\text{teljes}} - C_{\text{be}}). \quad (19)$$

A holttér térfogatát a testtömeg alapján becsültem meg (a holttér-térfogat ml-ben megegyezik a fontban (0,453 kg) megadott testtömeggel [121]).

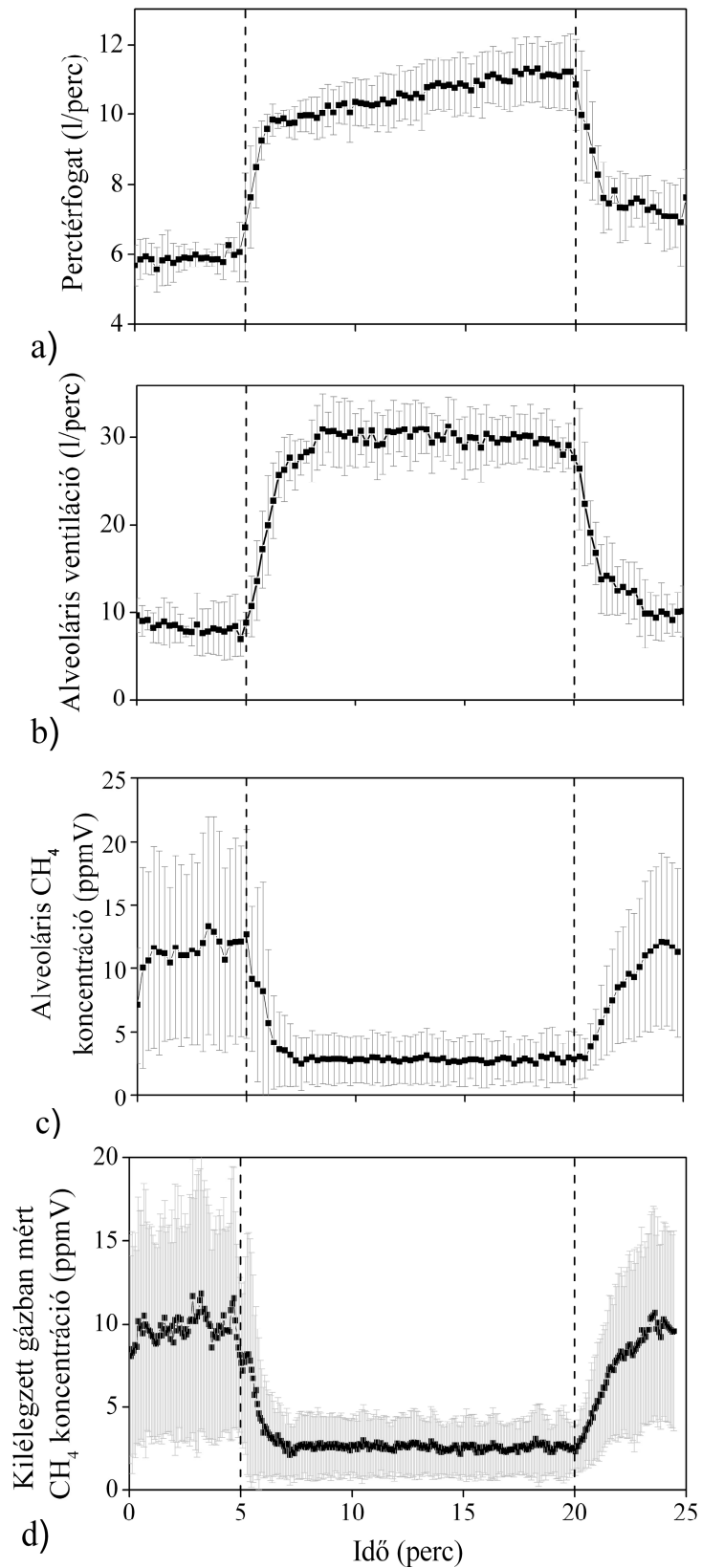
A perctérfogat értékeket a szívfrekvencia adatok alapján becsültem meg. Mérsékelt fizikai terhelés mellett a szívfrekvencia és a pulzustérfogat között – tehát a szívfrekvencia és a

perctérfogat között is – lineáris összefüggés van [122], és a pulzustérfogat csak kis mértékben nő. Az irodalom alapján [122, 123] becslést végeztem; férfiak esetén a pulzustérfogatot úgy közelítettem, hogy a minimális szívfrekvenciához 82 ml (nyugalomban), a maximális szívfrekvenciához pedig 100 ml (mérsékelt terhelés (75 W) során) tartozott. A két szélsőérték között a szívfrekvenciával egyenesen arányosan változott a pulzustérfogat. Jó közelítéssel a nők pulzustérfogata ~85%-a a férfiak pulzustérfogat értékének [123], tehát úgy becsültem, hogy a nők pulzustérfogata 70 ml (nyugalomban, minimális szívfrekvencia esetén) és 85 ml (mozgás során, maximális szívfrekvencia esetén) között változott, egyenesen arányosan a szívfrekvenciával.

4.4.3. Kísérleti eredmények

Korábbi tanulmányokhoz hasonlóan [52, 54, 115, 116] az eredmények azt mutatták, hogy az alanyok szívfrekvencia (és az abból becsült perctérfogat) és légzési paraméterei konzisztensen változtak, az alanyok közötti különbségek kis mértékűek, a teszt során megfigyelhető időprofilok közel azonosak voltak (38.a-b. ábrák). A becsült perctérfogat 5-6 l/perc (liter/perc) volt a kezdeti nyugalmi fázisban, majd a konstans fizikai terhelés folyamán 10-11 l/percre emelkedett. Ezzel párhuzamosan az alveoláris ventiláció 6-10 l/percről 27-34 l/percre nőtt. Az öt alany becsült perctérfogat, alveoláris ventiláció, alveoláris metánkoncentráció és a kilélegzett levegőben mért metánkoncentráció értékeinek átlagát az idő függvényében a 38.a-d. ábrák szemléltetik. Tekintettel arra, hogy ahhoz, hogy a maszkból a mérőkamrába jusson a gázminta 16 másodpercre van szükség, ezért az alfejezet ábráin a metánkoncentráció-adatokat 16 másodperces eltolással ábrázoltam.

Az alanyok becsült alveoláris metánkoncentrációja a pihenő fázisban átlagosan 11,4 ppmV (n=5) volt, az értékek 1 és 19 ppmV között változtak. A mozgás megkezdése után azonnali metánkoncentráció csökkenés figyelhető meg, kb. 1,5 perccel a mozgás megkezdése után 3-4-szeres (az egyik alanynál 5-szörös) a koncentrációcsökkenés. Eközben a ventiláció-perfúzió hányados ($\dot{V}_{\text{alv}} / \dot{Q}_{\text{pt}}$, *ventilation-perfusion ratio*, az alveoláris ventiláció és a perctérfogat hányadosa) kb. kétszeresére növekedett. A mozgás befejezése után, a 2. pihenő fázisban a metánszint és a ventiláció-perfúzió hányados is elkezdett visszaállni az eredeti értékére.



38. ábra: Az ergometriás tesztek során meghatározott mennyiségek átlagértékei az önkénteseknél ($n=5$) (a) becsült perctérfogat, (b) becsült alveoláris ventiláció, (c) becsült alveoláris metánkoncentráció és (d) a kilélegzett levegő metánkoncentrációja. A terheléses

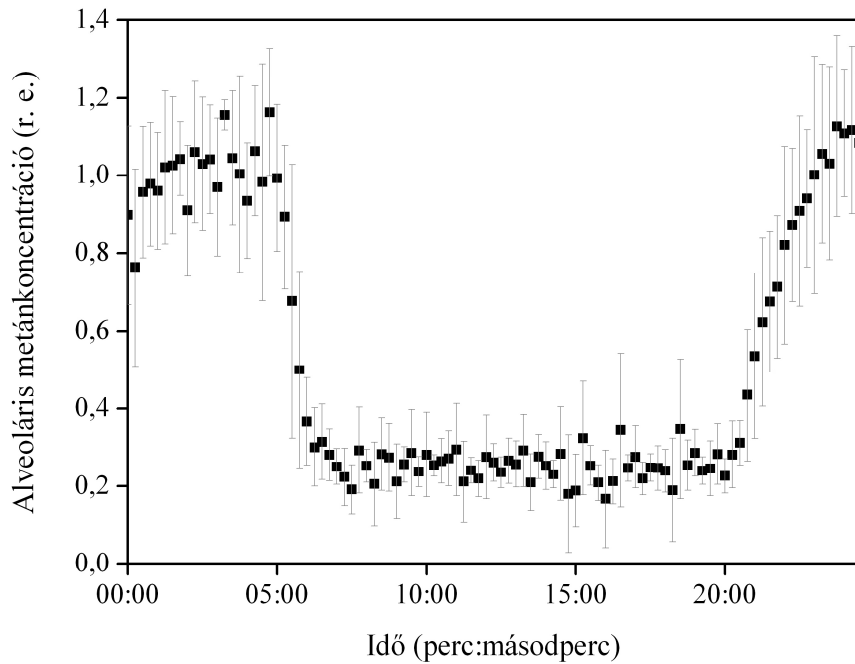
szakaszt (5-20 perc között) a szaggatott függőleges vonalak jelölik. A szürke függőleges vonalak az önkéntesek adatainak szórását mutatják.

A különböző szakaszokban mért átlagos alveoláris metánkoncentrációt és ventiláció-perfúzió arányt a 2. táblázat mutatja be.

alany	becsült alveoláris CH ₄ (ppmV)		becsült $\dot{V}_{alv} / \dot{Q}_{pt}$	
	nyugalmi fázis	ergometria fázis	nyugalmi fázis	ergometria fázis
	1		1	
	átlag±SD	átlag±SD	átlag ±SD	átlag ±SD
1	16,6±3,5	3,3±0,2	1,31±0,27	2,49±0,19
2	18,8±2,8	5,4±0,6	1,72±0,36	2,95±0,26
3	6,6±0,8	1,7±0,2	1,11±0,18	2,99±0,22
4	13,8±2,4	3,4±0,3	1,81±0,33	2,99±0,20
5	1,4±0,4	0,4±0,2	1,10±0,16	2,63±0,17
átlag	11,4	2,8	1,41	2,81

2. táblázat: Az alanyok kilélegzett metánkoncentráció és a $\dot{V}_{alv} / \dot{Q}_{pt}$ (becsült ventiláció-perfúzió hányados) értékeinek átlaga az első nyugalmi szakaszban (0-5 perc között – nyugalmi fázis 1) és az ergometria fázis konstans szakaszában (7,5-20 perc között). SD – szórás

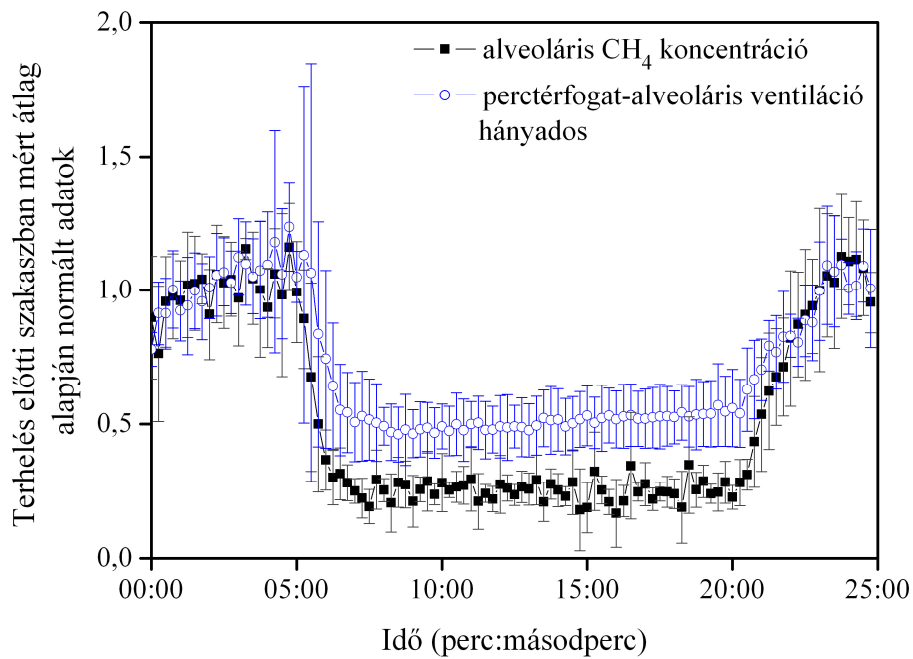
Az alanyok metánkoncentráció–idő függvénye nagyon hasonló, azonban a koncentrációértékek jelentős különbségeket mutatnak. Annak érdekében, hogy az időprofilok jól összehasonlíthatóak legyenek az egyes alanyok metánkoncentráció-értékeit normáltam a nyugalmi fázisban mért átlagértékkel. A normált koncentrációértékeket ezután átlagoltam, a relatív alveoláris metánkoncentráció változását a 39. ábra szemlélteti.



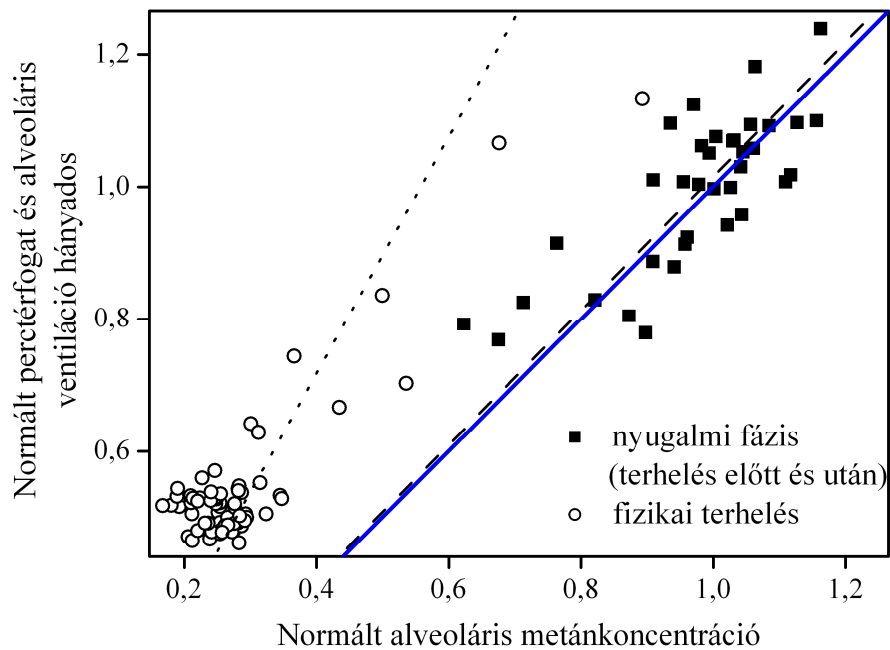
39. ábra: Az önkéntesek relatív alveoláris metánkoncentrációinak átlaga az ergometriás teszt során: 5 perc nyugalmi szakasz – 15 perc terhelés – 5 perc nyugalmi szakasz. Az egyes alanyok adatai az első nyugalmi szakasz átlagával normáltak. A szürke függőleges vonalak az adatok szórását mutatják.

A nyugalmi szakasz és a terheléses szakasz metánkoncentráció átlagértékeinek Pearson-féle korrelációs együtthatója $R=0,957$; $p=0,011$ ($n=5$) volt. A becsült alveoláris metánkoncentráció és a ventiláció-perfúzió arány reciprokának időfüggése a 40. ábrán látható. Az adatokat itt is az 1. nyugalmi fázisban mért értékek átlagával normáltam, és a normált értékekből számítottam ki a csoport ($n=5$) átlagát.

Az idő függvényében ábrázolt normált perctérfogat-alveoláris ventiláció hányadost és a normált alveoláris metánkoncentrációt a 40. ábra mutatja. A két mennyiség egymás függvényében a 41. ábrán látható. A normált perctérfogat-alveoláris ventiláció hányados és a normált alveoláris metánkoncentráció korrelációja között jól látható különbség van a nyugalmi és a terheléses szakaszokban. A 40-41. ábrákon a terhelés nélküli szakaszokban (kerékpározás előtt és után – 0-5. perc és 21-25. perc között – fekete négyzettel jelölve) a perctérfogat-alveoláris ventiláció hányados és a becsült alveoláris metánkoncentráció nagyon jó egyezést mutatott, az illesztett egyenes meredeksége $1,02\pm 0,01$ volt ($n=36$; $R=0,787$; $p<0,001$). A terheléses szakaszokban (nyitott körrel jelölve) azonban a két mennyiség jelentősen eltér egymástól, a lineáris regresszió során kapott egyenes meredeksége $1,79\pm 0,05$ volt ($n=64$; $R=0,897$; $p=0,018$).

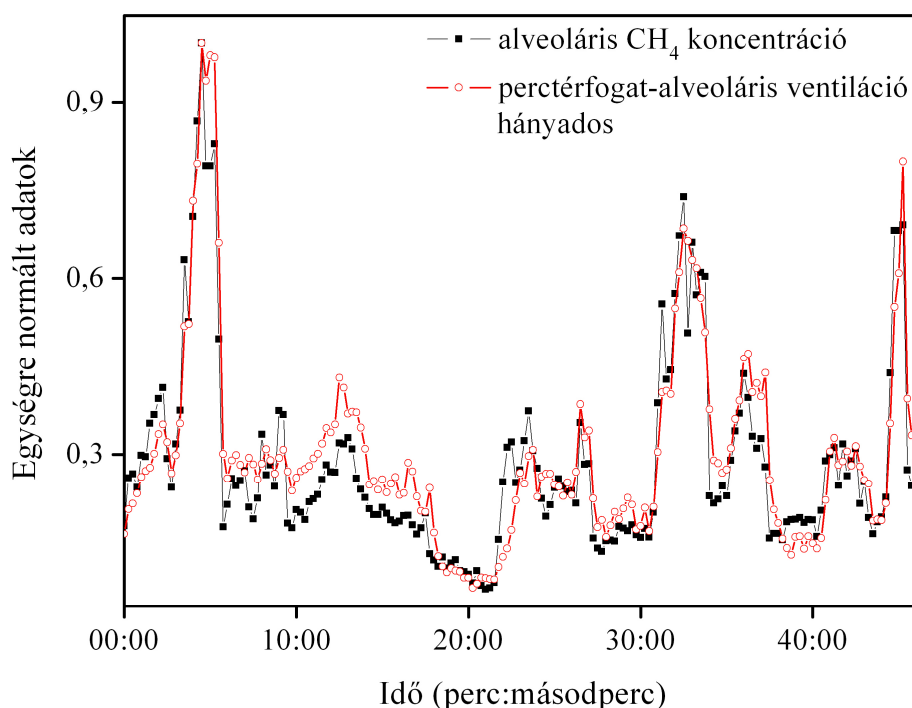


40. ábra: A becsült alveoláris metánkoncentráció és a perctérfogat-alveoláris ventiláció hányados átlagértéke ($n=5$) az ergometriás teszt során.



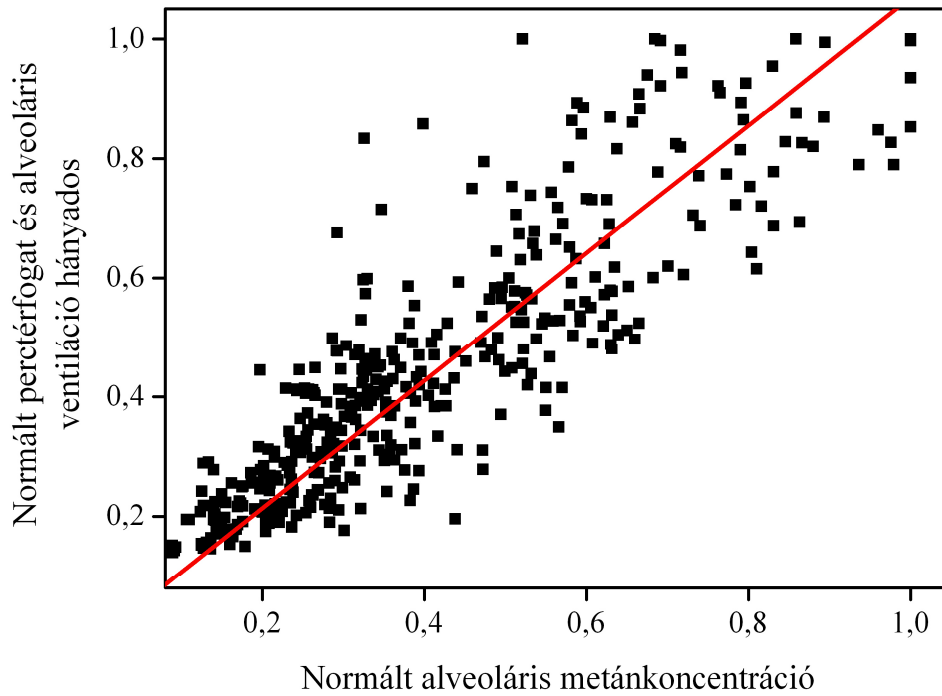
41. ábra: A normált perctérfogat-alveoláris ventiláció hányados a normált alveoláris metánkoncentráció függvényében ($n=5$) az ergometriás teszt során. A pontozott vonal a terhelés közben felvett adatokra illesztett egyenest; a szaggatott vonal a nyugalmi fázis adataira illesztett egyenest jelöli. A kék egyenes egységnyi meredekségű.

Olyan kísérleteket is végeztem, amelyek során egy önkéntes nyugalmi helyzetben változtatta a légzési frekvenciáját, tehát a perctérfogat közel állandó maradt, míg a ventiláció változott. (Néhány Szegedi Tudományegyetemen elvégzett vizsgálat során is hasonló történt, az akkor tapasztalat koncentrációváltozások reprodukálása volt a cél.) A hipo- és hiperventilációs kísérletek során a kilélegzett metánkoncentráció pontosan követte a ventiláció-perfúzió arány változásait (42. ábra). Ezt a korrelációt szemlélteti a 43. ábra is, amely a becsült alveoláris metánkoncentráció függvényében ábrázolja a perctérfogat-alveoláris ventiláció hányadosát (az ábra a mérésorozatokban felvett összes adatot feltünteti). Az adatokra illesztett egyenes az alábbi értékeket adja: $1,07 \pm 0,01$ ($n=398$; $R=0,886$; $p<0,001$).

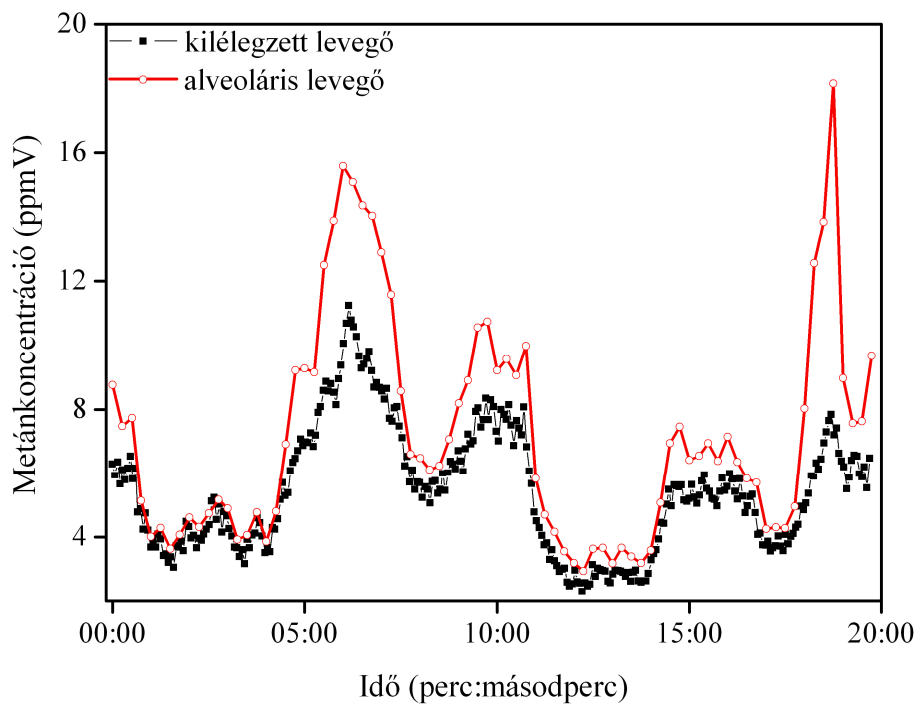


42. ábra: Egységre normált becsült alveoláris metánkoncentráció és a perctérfogat-alveoláris ventiláció hányados az idő függvényében a hipo- és hiperventilációs tesztek során (az átláthatóság érdekében csak egy ~45 perces adatsor szerepel).

A számolt alveoláris ventiláció kezdeti, normál légzéshez tartozó értéke 7-8 l/perc volt, ami a hipoventilációs szakaszokban 3 l/percre csökkent, a hiperventilációs szakaszokban pedig 15 l/percre növekedett. Az egyik mérés egy 20 perces szakaszában a kilélegzett levegő (teljes) és az alveoláris levegő metánkoncentráció-változásait a 44. ábra mutatja. A teszt során a – teljes ventilációs térfogathoz tartozó – kilélegzett metánkoncentráció 50-200%-kal változott a kezdeti normál légzés során mért értékekhez képest.



43. ábra: Az egységre normált becsült perctérfogat-alveoláris ventiláció hányados a normált alveoláris metánkoncentráció függvényében a hipo- és hiperventilációs tesztek során. Az adatokra illesztett egyenes adatai: $1,07 \pm 0,01$; $R=0,886$; $p < 0,001$ ($n=398$).



44. ábra: A metánkoncentráció az idő függvényében a hipo- és hiperventilációs tesztek során. A fekete négyzetek a kilélegzett levegőben mért, a nyitott körök az alveoláris levegőre számított értékeket adják meg.

Érdemes megjegyezni, hogy bár a hipo- és hiperventilációs tesztek adatai egy alanyhoz tartoznak, a mérést többször elvégeztem, és az adatok jól reprodukálhatóak voltak. Emellett kisebb mértékű metánkoncentráció-változás nyugalmi helyzetben minden ergometriás tesztben résztvevő önkéntesnél megfigyelhető volt, a változások összhangban voltak a perctérfogat és alveoláris ventiláció hányadosával (41. ábra).

4.4.4. A kísérleti eredmények összehasonlítása az elméleti számolásokkal

A metánkoncentráció ergometriás tesztek során mért változásai jól reprodukálhatók voltak és a különböző alanyok időprofiljai nagyon jó egyezést mutattak (38.a-d., 39. ábra). A metántermelő alanyok alveoláris metánkoncentrációja a kezdeti (nyugalmi) szint harmadára-negyedére csökkent fizikai terhelés (~75 W) során. King és munkatársai több tanulmányban mérték és modellezték különböző illékony szerves vegyületek koncentrációváltozását az alveoláris levegőben ergometriás tesztek során [52, 54, 115, 116]. Kutatásaik alapján megállapítható, hogy a fizikai terhelés során mért rövid távú változások a kilélegzett levegő összetételében alapvetően a légzés és vérkeringés változásai miatt lépnek fel; az endogén szintézis változásai – ilyen rövid időtartamban (< 1 óra) – elhanyagolhatók.

A vízben vagy vérben gyengén oldódó komponensek gázcsereje az alveoláris térben történik [50]. Mindazonáltal a vízben vagy vérben jól oldódó vegyületek (például az aceton) kilélegzett levegőbe jutását jelentősen befolyásolja a légutakban fellépő adszorpció-deszorpció [115]. King és munkatársai a 2.2.2. alfejezetben bemutatott kísérletben, ergometriás tesztek során – több más vegyület mellett – mérték a kilélegzett butánkoncentráció változásait (5. ábra) [52]. Azt tapasztalták, hogy az alveoláris butánkoncentráció a fizikai terhelés során csökken, mivel az alveoláris ventiláció (\dot{V}_{alv}) általában nagyobb mértékben csökken, mint a perctérfogat (\dot{Q}_{pt}). A metán és a bután ergometriás teszt során mért időprofilja jól egyezik, mivel mindkét gáz kis mértékben oldódik a vérben és apoláros.

A metán vér-levegő partíciós koefficiense ($\lambda_{v:l}$) kísérleti és elméleti úton is meghatározható. Az irodalomban többféle kísérletileg meghatározott metán $\lambda_{v:l}$ érték is szerepel (0,038 [119] és 0,066 [120]), valamint egy elméleti számolás alapján is megbecsülhető a gázok $\lambda_{v:l}$ értéke, amely metánra 0,0242 volt [118]. Bár a metán $\lambda_{v:l}$ értéke nem egyértelmű, azonban az nagy biztonsággal állítható, hogy kisebb mint 0,1. Ezáltal a Farhi-egyenletben (9) elhanyagolható, így egy egyszerűbb kifejezést kapunk:

$$C_{\text{alv}} = \frac{\dot{Q}_{\text{pt}}}{\dot{V}_{\text{alv}}} C_v. \quad (20)$$

Fizikai terhelés közben az alveoláris metánkoncentráció általában nagyobb mértékben változik, mint a perctérfogat [52, 53]. A kilélegzett metánkoncentráció fordítottan arányos a $\dot{V}_{\text{alv}} / \dot{Q}_{\text{pt}}$ hányadossal. Az első nyugalmi szakaszban $\dot{V}_{\text{alv}} / \dot{Q}_{\text{pt}}$ értéke átlagosan kb. 1 volt, majd értéke 2-3-ra nőtt a fizikai terhelés során (2. táblázat). Ezzel párhuzamosan a kilélegzett metánkoncentráció mozgás során (~75 W) átlagosan a nyugalmi érték harmad-negyed (egy személy esetén ötöd) részére csökkent (2. táblázat). A 40. ábra az idő függvényében mutatja a normált, átlagolt alveoláris metánkoncentráció és a perctérfogat-alveoláris ventiláció hányados reciprokát. A két görbe jó egyezést mutat, azonban egyértelműen látszik, hogy az ergometriás szakaszban az alveoláris metánkoncentráció nagyobb mértékben csökken mint $\dot{Q}_{\text{pt}} / \dot{V}_{\text{alv}}$. Ezt az eltérést a 41. ábra szemlélteti, amely a két mennyiség korrelációját mutatja a terhelés nélküli és a terheléses szakaszokban. A 41. ábrán az egységnyi meredekségű egyenes szemlélteti azt a korrelációt a C_{alv} és $\dot{Q}_{\text{pt}} / \dot{V}_{\text{alv}}$ között, amely az egyszerűsített Farhi-egyenlethez tartozik ((20) egyenlet), amennyiben C_v (a vénás vér metánkoncentrációja) állandó. A nyugalmi szakaszokhoz tartozó adatok korrelációja jól egyezik az elméleti értékkel, az illesztett egyenes meredeksége $1,02 \pm 0,01$; azonban az ergometria fázisban felvett adatok elkülönülnek a nyugalmi szakaszban felvett adatoktól, és a rájuk illesztett egyenes meredeksége $1,79 \pm 0,05$. Tehát az alveoláris metánkoncentráció fizikai terhelés során nagyobb mértékben csökkent, mint ami a (20) egyenlet alapján $\dot{Q}_{\text{pt}} / \dot{V}_{\text{alv}}$ csökkenéséből várható lenne. Az egyszerűsített Farhi-egyenlet alapján ez arra utal, hogy C_v értéke – vagyis a vénás vér metánkoncentrációja – fizikai terhelés során csökken. C_v csökkenése értelmezhető, ha figyelembe vesszük, hogy fizikai terhelés során változik a szervezetben a vérkeringés, az izmokba több vér jut, míg a bélrendszer (relatív) vérárama – a nyugalmi állapothoz képest – csökken. Ennek megfelelően csökkeni fog a bélrendszerből származó vér aránya a – tüdőn átáramló – teljes vérmennyiséghez képest, így a vénás vérben csökken a metán koncentrációja.

A hipo- és hiperventilációs tesztek során (42-44. ábrák) az alany nyugalmi helyzetben változtatta légzési frekvenciáját, tehát jelentősen csak az alveoláris ventiláció változott (3-15 l/perc), a perctérfogat közel állandó maradt (4-5 l/perc). A tesztek célja az volt, hogy megvizsgáljam, hogy nyugalmi helyzetben – amikor a véráram közel állandó, tehát C_v is állandó –, akkor az egyszerűsített Farhi-egyenlet jól leírja-e a metánkoncentráció-változást. A

hipo- és hiperventilációs tesztek során talált $C_{\text{alv}}-(\dot{Q}_{\text{pt}}/\dot{V}_{\text{alv}})$ korreláció nagyon jól egyezett az ergometriás tesztek nyugalmi szakaszaihoz tartozó $C_{\text{alv}}-(\dot{Q}_{\text{pt}}/\dot{V}_{\text{alv}})$ korrelációval. Az illesztett egyenes meredeksége $1,07\pm 0,01$, illetve $1,02\pm 0,01$ volt rendre a hipo- és hiperventilációs tesztek, illetve az ergometriás tesztek nyugalmi szakaszai során. Tehát fizikai terhelés nélküli esetben az egyszerűsített Farhi-egyenlet jól leírja a becsült alveoláris metánkoncentráció változásait. Fizikai terhelés közben pedig figyelembe kell venni azt is, hogy a vénás vér metánkoncentrációja nem állandó a bélrendszer relatív véráramának változása miatt.

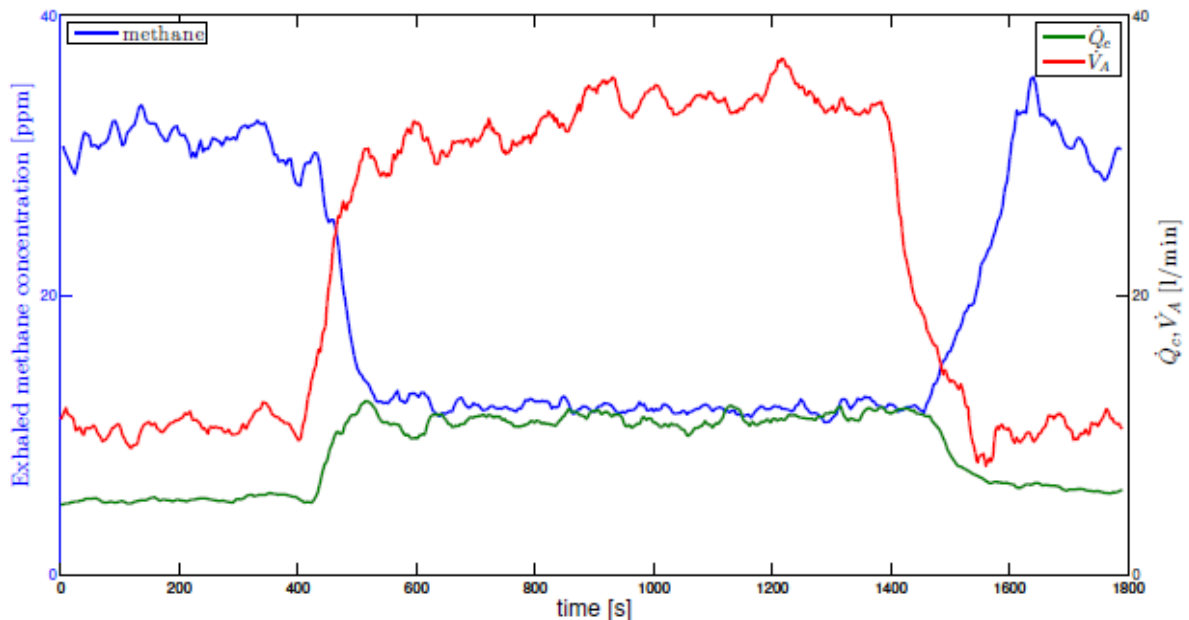
A ventiláció változása jelentős mértékben befolyásolja a kilélegzett metán koncentrációját, amelyet a 44. ábra szemléltet. Az eredményeim összhangban vannak azzal az irodalomban többször szereplő – azonban a mérés technikában még nem széles körben alkalmazott – megállapítással, hogy a vérben gyengén oldódó gázok kilélegzett koncentrációjának mérésekor figyelembe kell venni a ventilációt. Bár általában a kilélegzett levegő vizsgálatok nyugalmi helyzetben történnek, azonban általános megfigyelés az, hogy a páciensek gyakran hiperventilálnak, ha kilélegzett levegő mintát vesznek tőlük [53, 114]. Az eredményeknek fontos szerepe van a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti és Műtéttani Intézetében végzett, folyamatos metánkoncentráció-mérésen alapuló vizsgálatok értelmezésében.

4.4.5. A kísérletek bővített matematikai modellje, újabb kísérleti elrendezés

Az osztrák kutatócsoport dornbirni munkatársai metán detektálására is alkalmassá tették SRI-TOF-MS (*selective reagent ionization time of flight mass spectrometer* – Ionicon Analytik GmbH) berendezésüket, így közel egy évvel a fejezetben bemutatott kísérletek után megismételtük az ergometriás teszt közbeni metánkoncentráció-méréseket. A megismételt mérések jelentősége abban áll, hogy a dornbirni laboratóriumban létrehozott komplex mérő és kiértékelő rendszer segítségével [52, 54] jól elkülöníthető az alveoláris kilélegzett levegő, és egy non-invazív hemodinamikai monitor (Task Force Monitor, CNSystems) segítségével pontosan mérhető a perctérfogat is. Ezeknek a kísérleteknek az eredményeit csak röviden szeretném bemutatni, a fejezetbeli mérések és becslések alátámasztására.

A 45. ábra szemlélteti a fejezetben bemutatotthoz hasonló ergometriás teszt során SRI-TOF-MS-sel mért alveoláris metánkoncentráció, és az összetett fiziológiai méréseket biztosító rendszerrel meghatározott alveoláris ventiláció és perctérfogat értékeket. A mozgási szakasz 380-1400 másodperc között történt. Az új elrendezéssel kapott eredmények nagyon jól

egyeznek a fotoakusztikus módszerrel és a kevésbé pontos perctérfogat meghatározást biztosító rendszerrel mért eredményekkel. Az új mérőrendszerrel elvégzett kísérletek alátámasztják, azt a megfigyelést, hogy a kilélegzett metánkoncentráció terhelés során (~75 W) nagyobb mértékben csökken, mint ami a Farhi-egyenlet alapján várható.



45. ábra: Ergometriás teszt során SRI-TOF-MS műszerrel mért metánkoncentráció (kék görbe), valamint perctérfogat (zöld görbe) és alveoláris ventiláció (piros görbe) értékek [124].

Az új mérések célja, hogy további adatokat szolgáltatson egy részletesebb matematikai modell kidolgozásához és teszteléséhez, amely pontosabb kvantitatív értelmezést biztosíthat. A teszt három egységként tekintő modell (*3-compartment model*) kvantitatívan írja le a bélrendszerben képződő metán kilélegzett levegőbe jutását, a modellen jelenleg is dolgozunk [124].

4.4.6. Az eredmények tézispontszerű megfogalmazása

A saját fejlesztésű fotoakusztikus mérőműszerrel vizsgáltam a kilélegzett metánkoncentráció légzési (ventilációs) és keringési paramétereiktől való függését. Megállapítottam, hogy fizikai terhelés során (75 W) a metántermelő önkéntesek kilélegzett (alveoláris) metánkoncentrációja a nyugalmi szint harmad-negyed részére csökken. Kimutattam, hogy nyugalmi helyzetben is jól mérhető, ventilációval összefüggő koncentrációváltozások történnek. Az eredményeket összevetettem az elmélet – Farhi-

egyenlet – alapján várt értékekkel: terhelés nélküli esetben, hipo- és hiperventiláció során a Farhi-egyenlet helyesen írja le a koncentrációváltozásokat, míg fizikai terhelés esetén az elmélet szisztematikusan felülbecsüli a metánkoncentrációt. Az eredményeknek fontos szerepe van a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti és Műtéttani Intézetében elért eredmények értelmezésében [117].

5. Összefoglalás

1. Bevezetés

A kilélegzett gázok a szervezet anyagcseréjéről, biológiai állapotáról hordoznak információt, ezért detektálásuk az orvosi diagnosztikai kutatások egyik dinamikusan fejlődő területe. A módszer legfontosabb előnye, hogy non-invazív vizsgálatot tesz lehetővé. A mintavételezés egyszerű – kortól, egészségügyi állapottól függetlenül bárkitől (akár gépi lélegeztetés esetén is) vehető kilélegezett levegő minta. A mintát gyűjtő személy számára minimális a fertőzésveszély, valamint tetszőleges gyakorisággal gyűjthető minta, amelyet nem szükséges preparálni. A módszer valós idejű és költséghatékony vizsgálatokat biztosít, alkalmazható diagnosztikai célra, terápia és fiziológiai folyamatok nyomon követésére, valamint korábbi veszélyes anyagnak kitettség meghatározására. Napjainkban rutinszerűen az asztma vizsgálatában, transzplantált szervek kilökődésének megfigyelésében, *Helicobacter pylori* fertőzés diagnosztizálásában, véralkohol-koncentráció megállapításában, valamint anesztézia során és intenzív osztályon ápolott betegek állapotának megfigyelésében alkalmaznak különböző gázkoncentráció-mérőket. Egyre elterjedtebb módszer az ételintolerancia diagnosztikában a kilélegzett levegő hidrogén- és (gyakran) metánkoncentrációjának mérése. A kilélegzett levegő összetételének vizsgálata nyilvánvaló előnyei ellenére még nem terjedt el széleskörűen. Ez többek közt a megfelelő szelektivitású és pontosságú, könnyen kezelhető, elérhető árú mérőműszerek és az egységes mintavételi protokollok hiányával magyarázható.

A Szegedi Tudományegyetem több orvosi kutatócsoportja is foglalkozik a kilélegzett levegő gázösszetételének analízisén alapuló diagnosztikai eljárás fejlesztésével. A koncentrációmérésekhez használt műszereik általában nem elég pontosak, nem alkalmasak folyamatos mérésre, nem hordozhatók, valamint adaptálásuk a különböző kísérletekhez nehezen kivitelezhető. 2009-ben merült fel, hogy a Szegedi Tudományegyetemen épített fotoakusztikus mérőműszerek előnyös tulajdonságai jól hasznosíthatók lehetnek orvosi célú gázkoncentráció-mérések során is. Az elmúlt több mint két évtizedben ezek a fotoakusztikus gázkoncentráció-mérő rendszerek a kezdeti laboratóriumi eszközökből terepen is kiválóan alkalmazható, megbízható, kiforrott konstrukcióvá váltak; nagy pontosságú és szelektivitású, valós idejű méréseket biztosítanak.

A szegedi Fotoakusztikus Kutatócsoport együttműködése a Szegedi Tudományegyetem különböző orvosi kutatócsoportjaival 2009-ben indult, amely kiépítésében a kezdetektől részt vettem. Munkám legfőbb motivációja az volt, hogy a szegedi orvosi kutatócsoportok számára olyan új mérőrendszereket és gázminta-vételezési eljárásokat fejlesszek, amelyek pontos, jól reprodukálható, valós idejű méréseket biztosítanak, és ezáltal jobb eredmények elérését teszik lehetővé.

2. Célkitűzés és a kutatás menete

Célul tűztem ki, hogy orvosi kutatásokhoz olyan fotoakusztikus spektroszkópián alapuló gázkoncentráció-mérő berendezéseket tervezzek és építsek, amelyek a kilélegzett levegő gázösszetételének vizsgálatában alkalmazhatók.

Csoportunk mérőrendszerei zárt fotoakusztikus kamrájuk miatt külön gázkezelést, meghatározott gázáramot igényelnek, így válaszidejük általában legalább 10 másodperc. A kilélegzett levegő vizsgálatokban azonban a néhány másodperces, illetve másodperc alatti válaszidejű méréseknek is jelentős szerepe van. Emiatt célom volt egy olyan új, gázkezelés nélküli fotoakusztikus kamra fejlesztése, amellyel legalább egy nagyságrenddel csökkenthető a válaszidő.

Megvizsgáltam a szegedi orvosi kutatócsoportok számára jelentős gázok – a metán és a kén-hidrogén –, kilélegzett levegőben történő, fotoakusztikus detektálásának lehetőségeit. Külön hangsúlyt fektettem a kilélegzett levegő nagy vízgőz- és széndioxid-tartalma által okozott keresztérzékenységre, valamint molekuláris relaxációra.

A Szegedi Tudományegyetem több orvosi kutatócsoportja számára fotoakusztikus mérőműszereket építettem, valamint állat- és humánmodellekben történő mérésekhez gázminta-vételezési protokollokat, eszközöket dolgoztam ki. Emellett részt vettem a klinikai mérések során kapott eredmények értelmezésében.

A szegedi kísérletek során tapasztalt, kilélegzett metánkoncentráció-profilokban bekövetkező változások értelmezése érdekében közös kutatást kezdeményeztem az *Institute of Breath Research (University of Innsbruck)* intézettel, ahol a kilélegzett metánkoncentráció kinetikájával és annak modellezésével foglalkoztam.

3. Új tudományos eredmények

1. Másodperc alatti időfelbontású koncentrációmérésekhez egy teljesen nyitott fotoakusztikus kamrát fejlesztettem, amely nem igényel gázvezetést. A fotoakusztikus kamra egy viszonylag nagy átmérőjű (34 mm), mindkét végén nyitott hengerrezonátor, amely paramétereit egy kevert akusztikus sajátmódus gerjesztésére optimalizáltam. A kevert sajátmódus gerjesztésével a szabad térbe nyíló végeken kisugárzott akusztikus energia minimalizálható, valamint differenciális mérést tesz lehetővé, amellyel csökkenthető a külső zajok zavaró hatása. Az alkalmazott differenciális elrendezés zajsűrűségének hatékonyságát mérésekkel igazoltam. A nyitott kamrás fotoakusztikus rendszerrel a legkisebb kimutatható vízgőz-koncentráció ~ 80 ppmV [95].

2. Változó összetételű, nagy széndioxid-koncentrációjú (>2 V/V%) gázkeverékekben vizsgáltam a diódalézeres fotoakusztikus kénhidrogén-detektálás lehetőségét. Egy földgázfeldolgozó üzemben működő mérőautóba készült, 6-7200 ppmV közötti kénhidrogén-koncentráció tartományban mérő fotoakusztikus berendezés mérési ciklusát optimalizáltam. Az optimalizált fotoakusztikus jelkeltés a változó összetételű ipari gázokban bekövetkező hangsebesség változás és keresztjeffektusok hatásait küszöböli ki. Egyszerűsített kalibrációs eljárást dolgoztam ki, amely a szén-dioxid – egyébként zavaró – keresztjeffektusának felhasználásával terepi körülmények közötti (kevesebb eszközt és időt igénylő) kalibrációt tesz lehetővé [98].

3. Kilélegzett levegő metánkoncentrációjának folyamatos mérésére, ppmV alatti koncentráció-meghatározásra alkalmas fotoakusztikus mérőrendszert építettem. Elemeztem a kilélegzett levegő jellemző komponenseinek hatását a metánkoncentráció meghatározásra. A standard eljárásként számon tartott gázkromatográfiás méréssel összehasonlítva igazoltam a fotoakusztikus mérőrendszer koncentrációmérésének pontosságát. A Szegedi Tudományegyetem Sebészeti és Műtéttani Intézetének munkatársaival együttműködésben az endogén metánkoncentráció kisállatmodellekben történő vizsgálatához mintavételező kamrákat és mérési protokollokat dolgoztam ki. Emellett humán kilégzései vizsgálatok elvégzésére is alkalmassá tettem a mérőrendszert, amely így több orvosi kutatás kísérleti eszköztárában is szerepel [106].

4. A saját fejlesztésű fotoakusztikus mérőműszerrel vizsgáltam a kilélegzett metánkoncentráció légzési (ventilációs) és keringési paramétereiktől való függését. Megállapítottam, hogy fizikai terhelés során (75 W) a metántermelő önkéntesek kilélegzett (alveoláris) metánkoncentrációja a nyugalmi szint harmad-negyed részére csökken. Kimutattam, hogy nyugalmi helyzetben is jól mérhető, ventilációval összefüggő koncentrációváltozások történnek. Az eredményeket összevetettem az elmélet – Farhi-egyenlet – alapján várt értékekkel: terhelés nélküli esetben, hipo- és hiperventiláció során a Farhi-egyenlet helyesen írja le a koncentrációváltozásokat, míg fizikai terhelés esetén az elmélet szisztematikusan felülbecsüli a metánkoncentrációt. Az eredményeknek fontos szerepe van a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti és Műtéttani Intézetében elért eredmények értelmezésében [117].

6. Summary

1. Introduction

Analysis of exhaled air can provide both non-invasive and continuous information on the metabolic and physiological state of an individual. Breath analysis is a rapidly developing research discipline that holds great potential for real time and cost effective bio-monitoring applications including medical diagnosis, therapeutic monitoring, assessment of previous exposure, or for investigation of physiological processes of the human body. Breath samples can be taken from practically everyone regardless of their age or health conditions (also from mechanically ventilated patients). Collecting breath samples poses minimum risk to the person that collects the samples and the sampling can be repeated with optional frequency. Breath analysis is now used in clinical practice to monitor asthma, diagnose transplant organ rejection, diagnose *Helicobacter pylori* infection, detect blood alcohol concentration, and monitor breath gases during anaesthesia, mechanical ventilation, and respiration. Recently, measurement of hydrogen and methane in breath has become a widespread clinical test for assessing malabsorption. Despite its great advantages the number of tests used clinically is still limited. This can be partially explained by the inadequate instrumentation and the lack of standardized breath sampling methods.

Several medical research groups of the University of Szeged are conducting research based on the analysis of the gas composition of breath. Gas chromatographs were used for their experiments, but those instruments could not provide continuous sampling, adequate accuracy, and in situ measurements. It was proposed in 2009 that photoacoustic spectroscopy based gas detectors developed by the Photoacoustic Research Group at University of Szeged could be utilized for medical research. In the last two decades our research group has constructed photoacoustic gas detectors that were successfully applied under harsh field conditions and provided reliable, real time measurements with high selectivity and accuracy.

The cooperation between the Photoacoustic Research Group and several medical research groups of the University of Szeged started in 2009. I have joined this work from the beginnings. The main motivation of my work was to develop new instruments and gas sampling methods that allow accurate, well reproducible and real time gas concentration measurements for medical studies.

2. Objectives and methods

My aim was to develop photoacoustic spectroscopy based instruments and adequate gas sampling methods for the analysis of the gas composition of breath.

Generally used (closed) photoacoustic cells of our research group require gas handling units and their response time is at least 10 seconds. However, low response time (few seconds and even sub-second) detection has an important role in breath analysis. Therefore, I constructed a new photoacoustic cell that requires no gas handling unit and thereby it enables shorter response time.

I examined the photoacoustic spectroscopy based quantification of methane and hydrogen sulfide (the most important components for the cooperating medical research groups) in breath. The spectral interferences and molecular relaxation effects caused by the high carbon dioxide and water vapour content of breath was studied for both methane and hydrogen sulfide.

I have constructed several photoacoustic instruments and developed gas sampling chambers as well as methods for breath sampling of animals and humans in cooperation with researchers of the Institute of Surgical Research, University of Szeged. I also participated in the interpretation of the data obtained during the experiments.

I initiated joint research activities with *Institute of Breath Research (University of Innsbruck)* to study the changes of exhaled methane profiles. I investigated the exhalation kinetics of methane experimentally and theoretically.

3. New scientific results

1. I have prepared a fully opened photoacoustic cell that does not require gas handling unit and provides sub-second response time. The photoacoustic cell is a cylindrical resonator opened on both ends having a relatively large diameter of 34 mm. The acoustic design and signal generation was optimized for the excitation of a specially selected combination mode that enables the minimization of the acoustic energy losses at the open ends and external noise suppression by differential detection scheme. The efficiency of the external noise suppression was proved experimentally. The minimum detectable concentration of water vapour was ~80 ppmV [95].

2. I have investigated the photoacoustic spectroscopy based quantification of hydrogen sulphide in widely varying gas mixtures containing more than 2 V/V% carbon dioxide. The instrument has a wide dynamic concentration range (6-7200 ppmV). I have optimized the measurement cycle of a photoacoustic hydrogen sulfide detector that operates in a mobile monitoring station of a natural gas processing plant. Its optimized signal generation overcomes the problems caused by the widely varying gas composition of industrial gases (changing of the speed of sound, spectral interferences). I have developed a simplified calibration method that takes advantage of the nearby absorption line of carbon dioxide and enables *in situ*, fast and economical calibrations [98].

3. I have developed a photoacoustic system for real time, sub-ppmV quantification of methane concentration in exhaled air. I have investigated the effects of the main components of breath on the photoacoustic detection of methane. I have compared the photoacoustic instrument with a gas chromatograph (considered as a standard method), and the results of the two systems were in very good agreement. I have constructed sampling chambers for rodents, and developed measurement protocols to determine the endogenous methane concentration in cooperation with the researchers of the Institute of Surgical Research, University of Szeged. I have also adapted the photoacoustic instrument to measure methane in human exhaled air that allowed its use in several medical research projects [106].

4. I have investigated the effects of hemodynamic and respiratory parameters on the exhaled methane concentration with the instrument described in point 3. I have determined that during physical activity (75 W) alveolar methane level of the volunteers (methane-producers) decreased by a factor of 3-4 compared to the methane level at rest. I have shown that significant alterations of exhaled methane concentration occur even at rest, which can be related to ventilation changes. I have compared the experimental data with values originating from the Farhi equation (classical pulmonary inert gas elimination theory): the Farhi equation can describe quantitatively the changes of the methane concentration under non-exercise conditions, while during workload the theory consistently overestimates the methane concentration. These results are implemented in the interpretation of the experiments conducted at Institute of Surgical Research, University of Szeged [117].

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőimnek, Dr. Mohácsi Árpádnak és Dr. Szabó Gábor professzor úrnak, hogy TDK munkámtól kezdve folyamatosan támogatták tudományos tevékenységemet. Köszönettel tartozom a Fotoakusztikus Kutatócsoport tagjainak – különösen Dr. Bozóki Zoltán professzor úrnak – és a Hilase Kft. munkatársainak szakmai tanácsaikért és a mindennapos kutatómunkában nyújtott segítségükért.

Köszönöm az Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék vezetőinek, Prof. Dr. Hopp Bélának és Prof. Dr. Rácz Bélának és Dr. Osvay Károlynak, amiért gondoskodtak a kutatásaimhoz szükséges erőforrásokról.

Köszönöm a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika munkatársainak a közös munkát, hogy a Fotoakusztikus Kutatócsoport első, orvosi alkalmazáshoz készült mérőrendszerét elkészíthettem.

Szeretnék köszönetet mondani a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti és Műtéttani Intézet vezetőjének, Dr. Boros Mihály professzor úrnak, hogy vezette a közös kutatómunkát; valamint Dr. Erős Gábornak, akivel az első fotoakusztikus próbaméréseket elvégeztük a Sebészeti és Műtéttani Intézetben. Külön köszönet illeti Dr. Tuboly Esztert, akivel az elmúlt években a legkülönbözőbb feladatokon dolgoztunk együtt teljes egyetértésben.

Köszönöm a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar jelenlegi és korábbi vezetőjének, Dr. Turzó Kingának és Prof. Dr. Nagy Katalinnak, hogy a kezdetektől csatlakozhattam a halitózis projekthez. Köszönöm a Fogorvostudományi Kar munkatársainak a közös munkát és az általuk nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom Dr. Anton Amann professzor úrnak (†), hogy lehetővé tette, hogy az általa vezetett *Institute of Breath Research* intézetben kutathassak. Külön köszönet illeti Dr. Karl Unterkofler professzor urat és Dr. Ruzsányi Veronikát, akiktől rengeteget tanultam és minden segítséget megadtak a munkámhoz. Valamint köszönöm az innsbrucki intézet munkatársainak szakmai tanácsait és a barátságos légkört. Ezúton is szeretném megköszönni az Osztrák-Magyar Akció Alapítványnak, hogy támogatta az ausztriai kutatásaimat.

Külön köszönöm Dr. Pogány Andreának és Gulyás Gábornak, hogy elolvasták és tanácsaikkal segítettek jobbra tenni a dolgozatot.

Hálával tartozom családomnak, barátaimnak és nem utolsósorban páromnak folyamatos biztatásukért és támogatásukért.

Munkámat az alábbi projekt támogatta: TÁMOP 4.2.4. A/2-11-1-2012-0001.

8. Irodalomjegyzék

- [1] C. Haisch: Photoacoustic spectroscopy for analytical measurements, *Measurement Science and Technology* 23 (2012) 012001
- [2] A. G. Bell: The production of sound by radiant energy, *Nature* 24 (1881) 42-44
- [3] F. J. M. Harren, G. Cotti, J. Oomens, S. L. Hekker: Photoacoustic Spectroscopy in Trace Gas Monitoring, *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, John Wiley & Sons (2000) 2203-2226
- [4] A. Miklós, P. Hess: Modulated and pulsed photoacoustics in trace gas analysis, *analytical chemistry* 72 (2000) 30-37
- [5] Z. Bozóki, A. Pogány, G. Szabó: Photoacoustic instruments for practical applications: present, potentials, and future challenges, *Applied Spectroscopy Reviews* 46 (2011) 1-37
- [6] A. Thöny, M. W. Sigrist: New developments in CO₂-laser photoacoustic monitoring of trace gases, *Infrared physics & technology* 36 (1995) 585-615
- [7] S. Bernegger, M. W. Sigrist: CO-laser photoacoustic spectroscopy of gases and vapours for trace gas analysis, *Infrared Physics* 30 (1990) 375-429
- [8] P. L. Meyer, M. W. Sigrist: Atmospheric pollution monitoring using CO₂-laser photoacoustic spectroscopy and other techniques, *Review of Scientific Instruments* 61(7) (1990) 1779-1807
- [9] Pranalytica Inc., www.pranalytica.com [2015.08.25]
- [10] A. Elia, P. M. Lugarà, C. D. Franco, V. Spagnolo: Photoacoustic techniques for trace gas sensing based on semiconductor laser sources, *Sensors* 9 (12) (2009) 9616-9628
- [11] W. Zeller, L. Naehle, P. Fuchs, F. Gerschuetz, L. Hildebrandt, J. Koeth: DFB Lasers between 760 nm and 16 μm for sensing applications, *Sensors* 10(4) (2010) 2492-2510
- [12] A. Kosterev, G. Wysocki, Y. Bakirkin, S. So, R. Lewicki, M. Fraser, F. K. Tittel, R. F. Curl: Application of quantum cascade lasers to trace gas analysis, *Applied Physics B* 90 (2008) 165-176
- [13] M. W. Sigrist, R. Bartlome, D. Marinov, J. M. Rey, D. E. Vogler, H. Wächter: Trace gas monitoring with infrared laser-based detection schemes, *Applied Physics B* 90(2) (2008) 289-300

- [14] A. Miklós, P. Hess, Z. Bozóki: Applications of acoustic resonators in photoacoustic trace gas analysis and meteorology, *Review of Scientific Instruments* 72 (2001) 1937-1955
- [15] Gy. Z. Angeli, Z. Bozóki, A. Miklós, A. Lőrincz, A. Thöny, M. W. Sigrist: Design and characterization of a windowless resonant photoacoustic chamber equipped with resonance locking circuitry, *Review of Scientific Instruments*, 62 (1991) 810-813
- [16] S. Schilt, L. Thévenaz, M. Niklès, L. Emmenegger, C. Hügli: Ammonia monitoring at trace level using photoacoustic spectroscopy in industrial and environmental applications, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 60 (14) (2004) 3259-3268
- [17] A. Miklós, A. Lőrincz: Windowless resonant acoustic chamber for laser-photoacoustic applications, *Applied Physics B*. 48 (1989) 213-218
- [18] A. Schmohl, A. Miklós, P. Hess: Effects of adsorption-desorption processes on the response time and accuracy of photoacoustic detection of ammonia, *Applied Optics* 40 (2001) 2571-2578
- [19] V. Hanyecz, Á. Mohácsi, A. Pogány, A. Varga, Z. Bozóki, I. Kovács, G. Szabó: Multi-component photoacoustic gas analyzer for industrial applications, *Vib. Spectrosc.* 52 (2010) 63-68
- [20] A. Varga, Z. Bozóki, M. Szakáll, G. Szabó: Photoacoustic system for on-line process monitoring of hydrogen sulfide (H₂S) concentration in natural gas streams, *Appl. Phys. B: Lasers Opt.* 85 (2006) 315-321
- [21] V. Hanyecz, Á. Mohácsi, S. Puskás, Á. Vágó, G. Szabó: Instrument for benzene and toluene emission measurements of glycol regenerators, *Measurement Science and Technology*, 24(11) (2013) 115901
- [22] Hobre Instruments, <http://hobre.com/products/hlt-hilase-hydrogen-sulfide-tdl-photoacoustics/> [2015.06.04.]
- [23] A. Pogány, Á. Mohácsi, A. Varga, Z. Bozóki, Z. Galbács, L. Horváth, G. Szabó: A compact ammonia detector with sub-ppb accuracy using near-infrared photoacoustic spectroscopy and preconcentration sampling, *Environ. Sci. Technol.* 43 (2009) 826-830
- [24] Á. Filep, T. Ajtai, N. Utry, M. D. Pintér, T. Nyilas, S. Takács, Z. Máté, A. Gelencsér, A. Hoffer, M. Schnaiter, Z. Bozóki, G. Szabó: Absorption spectrum of ambient aerosol and its correlation with size distribution in specific atmospheric conditions after a red mud accident, *Aerosol and Air Quality Research* 13 (2013) 49-59
- [25] D. Tátrai, Z. Bozóki, H. Smit, C. Rolf, N. Spelten, M. Krämer, Annette Filges, Christoph Gerbig, G. Gulyás, G. Szabó: Dual channel photoacoustic hygrometer for airborne

measurements: background, calibration, laboratory and in-flight inter-comparison tests, Atmospheric Measurement Techniques Discussions 7 (2014) 6359-6384

[26] M. Phillips: Breath tests in medicine, Scientific American 267(1) (1992) 74-79

[27] T. H. Risby, S. F. Solga: Current status of clinical breath analysis, Applied Physics B 85 (2006) 421-426

[28] K. M. Paschke, A. Mashir, R. A. Dweik: Clinical applications of breath testing, F1000 medicine reports 2 (2010) 58

[29] B. P. J. de Lacy Costello, M. Ledochowski, N. M. Ratcliffe: The importance of methane breath testing: a review, Journal of Breath Research 7 (2013) 024001

[30] K. Burger: Az analitikai kémia alapjai; Alliter Kiadói és Oktatásfejlesztő Alapítvány (2002)

[31] K. H. Kim, A. J. Shamin, E. Kabir: A review of breath analysis for diagnosis of human health, TrAC Trends in Analytical Chemistry 33 (2012) 1-8

[32] W. Miekisch, P. Trefz, A. Bergmann, J. K. Schubert: Microextraction techniques in breath biomarker analysis, Bioanalysis 6 (9) (2014) 1275-1291

[33] D. Smith, P. Spanel, J. Herbig, J. Beauchamp: Mass spectrometry for real-time quantitative breath analysis, Journal of Breath Research 8 (2014) 027101

[34] U. Tisch, H. Hossam: Chemical sensors for breath gas analysis: the latest developments at the Breath Analysis Summit 2013, Journal of Breath Research 8(2) (2014) 027103

[35] M. Bruins, Z. Rahim, A. Bos, W. J. Sande, H. Endtz, A. Belkum: Diagnosis of active tuberculosis by e-nose analysis of exhaled air, Tuberculosis 93 (2) (2013) 232-238

[36] A. Bikov, Z. Lázár, I. Horvath: Established methodological issues in electronic nose research: how far are we from using these instruments in clinical settings of breath analysis? Journal of Breath Research 9(3) (2014) 034001-034001

[37] C. Wang, P. Sahay: Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits, Sensors 9 (2009) 8230-8262

[38] M. R. McCurdy, Y. Bakhirkin, G. Wysocki, R. Lewicki, F. K. Tittel: Recent advances of laser-spectroscopy-based techniques for applications in breath analysis, Journal of Breath Research 1(1) (2007) 014001

[39] S. M. Cristescu, S. T. Persijn, S. T. Lintel Hekkert, F. J. M. Harren: Laser-based systems for trace gas detection in life sciences, Appl. Phys. B 92 (2008) 343-349

- [40] M. J. Navas, A. M. Jimenez, A. G. Asuero: Human biomarkers in breath by photoacoustic spectroscopy, *Clin. Chim. Acta* 413 (2012) 1171-1178
- [41] T. Hibbard, A. J. Killard: Breath ammonia levels in a normal human population study as determined by photoacoustic laser spectroscopy, *Journal of Breath Research* 5(3) (2011) 037101
- [42] Life Science Trace Gas Facility, <http://www.ru.nl/tracegasfacility/> [2015.09.04.]
- [43] D. Marchenko, J. Mandon, S. M. Cristescu, P. J. F. M. Merkus, F. J. M. Harren: Quantum cascade laser-based sensor for detection of exhaled and biogenic nitric oxide, *Applied Physics B* 111(3) (2013) 359-365
- [44] J. Herbig, J. Beauchamp: Towards standardization in the analysis of breath gas volatiles, *Journal of Breath Research*, 8(3) (2014) 037101
- [45] W. Filipiak, V. Ruzsanyi, P. Mochalski, A. Filipiak, A. Bajtarevic, C. Ager, H. Denz, W. Hilbe, H. Jamnig, M. Hackl, A. Dzien, A. Amann: Dependence of exhaled breath composition on exogenous factors, smoking habits and exposure to air pollutants, *Journal of Breath Research* 6(3) (2012) 036008
- [46] B. Buszewski, A. Ulanowska, T. Ligor, N. Denderz, A. Amann: Analysis of exhaled breath from smokers, passive smokers and non-smokers by solid-phase microextraction gas chromatography/mass spectrometry, *Biomedical Chromatography* 23(5) (2009) 551-556
- [47] D. Smith, A. Pysanenko, P. Spänzel: Kinetics of ethanol decay in mouth- and nose-exhaled breath measured on-line by selected ion flow tube mass spectrometry following varying doses of alcohol, *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 24(7) (2010) 1066-1074
- [48] A. Amann, P. Mochalski, V. Ruzsanyi, Y. Y. Broza, H. Haick: Assessment of the exhalation kinetics of volatile cancer biomarkers based on their physicochemical properties, *Journal of Breath Research* 8 (2014) 016003
- [49] H. Haick, Y. Broza, P. Mochalski, V. Ruzsanyi, A. Amann: Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 1423-1449
- [50] L. E. Farhi: Elimination of inert gas by the lung, *Respir. Physiol.* 3 (1967) 1-11
- [51] J. C. Anderson, A. L. Babb, M. P. Hlastala: Modeling soluble gas exchange in the airways and alveoli, *Annals of biomedical engineering* 31(11) (2003) 1402-1422
- [52] J. King, P. Mochalski, A. Kupferthaler, K. Unterkofler, H. Koc, W. Filipiak, S. Teschl, H. Hinterhuber, A. Amann: Dynamic profiles of volatile organic compounds in exhaled

breath as determined by a coupled PTR-MS/GC-MS study, *Physiological Measurements* 31 (2010) 1169-1184

[53] A. Amann, W. Miekisch, J. Pleil, T. H. Risby, J. Schubert: Methodological issues of sample collection and analysis of exhaled breath, *European Respiratory Monograph* 49 Exhaled Biomarkers (2010)

[54] J. King, A. Kupferthaler, K. Unterkofler, H. Koc, S. Teschl, G. Teschl, W. Miekisch, J. Schubert, H. Hinterhuber, A. Amann: Isoprene and acetone concentration profiles during exercise on an ergometer, *Journal of Breath Research* 3 (2009) 027006

[55] American Thoracic Society; European Respiratory Society: Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171 (2005) 912-930

[56] M. Detto, J. Verfaillie, F. Anderson, L. Xu, D. Baldocchi: Comparing laser-based open- and closed-path gas analyzers to measure methane fluxes using the eddy covariance method, *Agricultural and Forest Meteorology* 151(10) (2011) 1312-1324

[57] V. Zeninari, V.A. Kapitanov, D. Courtois, Y. N. Ponomarev: Design and characteristics of a differential Helmholtz resonant photoacoustic cell for infrared gas detection, *Infrared Phys. Technol.* 40 (1999) 1-23

[58] M. Julien, Rey, W. M. Sigrist: New differential mode excitation photoacoustic scheme for near-infrared water vapour sensing, *Sensors and Actuators B* 135 (2008) 161–165

[59] C. Brand, A. Winkler, P. Hess, A. Miklós, Z. Bozóki, J. Sneider: Pulsed laser excitation of acoustic modes in open high-Q photoacoustic resonators for trace gas monitoring: results for C₂H₄, *Appl. Opt.* 34 (1995) 3257-3266

[60] A. Keller, M. Rüegg, M. Forster, M. Loepfe, R. Pleisch, P. Nebiker, H. Burtscher: Open photoacoustic sensor as a smoke detector, *Sensors and Actuators B* 104 (2005) 1-7

[61] S. Schilt S, J. P. Besson, L. Thèvenaz: Near-infrared laser photoacoustic detection of methane: the impact of molecular relaxation, *Applied Physics B* 82 (2006) 319-29

[62] PNNL spectral database, <https://secure2.pnl.gov/nsd/nsd.nsf> [2015.09.20]

[63] V. Weldon, J. O'Gorman, P. Phelan, J. Hegarty, T. Tanbun-Ek: H₂S and CO₂ gas sensing using DFB laser diodes emitting at 1.57 μm, *Sens. Actuators B* 29 (1995) 101-107

[64] W. Chen, A. A. Kosterev, F. K. Tittel, X. Gao, W. Zhao: H₂S trace concentration measurements using off-axis integrated cavity output spectroscopy in the near-infrared, *Appl. Phys. B: Lasers Opt.* 90 (2008) 311-315

- [65] A. A. Kosterev, L. Dong, D. Thomazy, F. K. Tittel, S. Overby: QEPAS for chemical analysis of multi-component gas mixtures, *Appl. Phys. B: Lasers Opt.* 101 (2010) 649-659
- [66] H. W. Hongpeng, L. Dong, H. Zheng, X. Liu, X. Yin, W. Ma, L. Zhang, W. Yin, S. Jia, F. K. Tittel: Enhanced near-infrared QEPAS sensor for sub-ppm level H₂S detection by means of a fiber amplified 1582nm DFB laser, *Sensors and Actuators B: Chemical* 221 (2015) 666-672
- [67] L. Ciaffoni, R. Peverall, G. A. D. Ritchie: Laser spectroscopy on volatile sulfur compounds: possibilities for breath analysis, *Journal of Breath Research* 5(2) (2011) 024002
- [68] A. M. W. T. Broek, L. Feenstra, C. de Baat: A review of the current literature on aetiology and measurement methods of halitosis, *J. Dent.* 35 (2007) 627-635
- [69] I. Laleman, J. Dadamio, S. D. Geest, C. Dekeyser, M. Quirynen: Instrumental assessment of halitosis for the general dental practitioner, *Journal of Breath Research* 8 (2014) 017103
- [70] M. Hanada, H. Koda, K. Onaga, K. Tanaka, T. Okabayashi, T. Itoh, H. Miyazaki: Portable oral malodor analyzer using highly sensitive In₂O₃ gas sensor combined with a simple gas chromatography system, *Anal. Chim. Acta* 475 (2003) 27-35
- [71] A. Tangerman, E. G. Winkel: The portable gas chromatograph OralChromaTM: a method of choice to detect oral and extra-oral halitosis, *Journal of Breath Research* 2 (2008) 017010
- [72] K. Yaegaki, D. M. Brunette, A. Tangerman, Y. S. Choe, E. G. Winkel, S. Ito, T. Kitano, H. Ii, B. Calenic, N. Ishkitiev, T. Imai: Standardization of clinical protocols in oral malodor research, *Journal of Breath Research* 6 (2012) 017101
- [73] S. Viciani, M. S. Cumis, S. Borri, P. Patimisco, A. Sampaolo, G. Scamarcio, P. De Natale, F. D'Amato, V. Spagnolo: A quartz-enhanced photoacoustic sensor for H₂S trace-gas detection at 2.6 μm, *Applied Physics B* 119(1) (2015) 21-27
- [74] T. Schmid: Photoacoustic spectroscopy for process analysis, *Anal. Bioanal. Chem.* 384 (2006) 1071-1086
- [75] J. P. Besson, S. Schilt, F. Sauser, E. Rochat, P. Hamel, F. Sandoz, M. Niklès, L. Thévenaz: Multi-hydrogenated compounds monitoring in optical fibre manufacturing process by photoacoustic spectroscopy, *Appl. Phys. B: Lasers Opt.* 85 (2006) 343-348
- [76] F. Keppler, M. Boros, C. Frankenberg, J. Lelieveld, A. McLeod, A. M. Pirttila, T. Röckmann, J. P. Schnitzler: Methane formation in aerobic environments, *Environmental Chemistry* 6 (2009) 459-465
- [77] K. Triantafyllou, C. Chang, M. Pimentel: Methanogens, methane and gastrointestinal motility, *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 20(1) (2014) 31

- [78] A. B. Sahakian, J. Sam-Ryong, M. Pimentel: Methane and the gastrointestinal tract, *Digestive Diseases and Sciences* 55(8) (2010) 2135-2143
- [79] J. P. Waud, S. B. Matthews, A. K. Campbell: Measurement of breath hydrogen and methane, together with lactase genotype, defines the current best practice for investigation of lactose sensitivity, *Annals of clinical biochemistry* 45(1) (2008) 50-58
- [80] QuinTron Breath testing, <http://www.breathtests.com/instrumentation> [2015.09.04]
- [81] Medical Electronic Constructuion, <http://www.mecbelux.com> [2015.09.04]
- [82] Bedfont Scientific Ltd., <http://www.bedfont.com/shop/gastrolyzer/gastrocheck> [2015.09.04]
- [83] M. Boros, E. Tuboly, A. Mészáros, A. Amann: The role of methane in mammalian physiology – is it a gasotransmitter?, *Journal of Breath Research* 9(1) (2015) 014001
- [84] M. Ghyczy, C. Torday, J. Kaszaki, A. Szabó, M. Czóbel, M. Boros: Hypoxia-induced generation of methane in mitochondria and eukaryotic cells – an alternative approach to methanogenesis, *Cellular Physiology and Biochemistry* 21 (2008) 251-258
- [85] M. Boros, M. Ghyczy, D. Érces, G. Varga, T. Tókécs, K. Kupai, C. Torday, J. Kaszaki: The anti-inflammatory effects of methane, *Crit. Care Med.* 4 (2012) 1269-1278
- [86] E. Tuboly, A. Szabó, D. Garab, G. Bartha, Á. Janovszky, G. Erős, A. Szabó, Á. Mohácsi, G. Szabó, J. Kaszaki, M. Ghyczy, M. Boros: Methane biogenesis during sodium azide-induced chemical hypoxia in rats, *American Journal of Physiology – Cell Physiology* (2013) 304(2):C207-214
- [87] N. S. Lawrence: Analytical detection methodologies for methane and related hydrocarbons, *Talanta* 69 (2) (2006) 385-392
- [88] M. T. Roberge, J. W. Finley, H. C. Lukaski, A. J. Borgerding: Evaluation of the pulsed discharge helium ionization detector for the analysis of hydrogen and methane in breath, *Journal of chromatography A* 1027(1) (2004) 19-23
- [89] K. Dryahina, D. Smith, P. Spanel: Quantification of methane in humid air and exhaled breath using selected ion flow tube mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 24 (2010) 1296-1304
- [90] J. P. Besson, S. Schilt, L. Thevenaz: Multi-gas sensing based on photoacoustic spectroscopy using tunable laser diodes, *Spectrochim. Acta A* 60 (2004) 3449-3456
- [91] M. R. Scotoni, D. Bassi, R. Buffa, S. Iannotta, A. Boschetti: Simultaneous detection of ammonia, methane and ethylene at 1.63 μm with diode laser photoacoustic spectroscopy, *Appl. Phys. B* 82 (2006) 495-500

- [92] A. Gassel, V. Zeninari, L. Joly, B. Parvitte, D. Courtois, G. Durry: New improvements in methane detection using a Helmholtz resonant photoacoustic laser sensor: A comparison between near-IR diode lasers and mid-IR quantum cascade lasers, *Spectrochim. Acta A* 63 (2006) 1021-1028
- [93] J. Peltola, M. Vainio, T. Hieta, J. Uotila, S. Sinisalo, M. Metsälä, M. Siltanen, L. Halonen: High sensitivity trace gas detection by cantilever-enhanced photoacoustic spectroscopy using a mid-infrared continuous-wave optical parametric oscillator, *Optics Express* 21 (2013) 10240-10250
- [94] A. K. Y. Ngai, S. T. Persijn, G. Basum, F. J. M. Harren: Automatically tunable continuous-wave optical parametric oscillator for high-resolution spectroscopy and sensitive trace-gas detection, *Appl. Phys. B* 85 (2006) 173-180
- [95] Z. Bozóki, A. Szabó, Á. Mohácsi, G. Szabó: A fully opened photoacoustic resonator based system for fast response gas concentration measurements, *Sensors and Actuators B* 147 (2010) 206-212
- [96] LI-COR Enviromental, <http://www.licor.com/env/> [2015.06.10]
- [97] Á. Mohácsi: Fotoakusztikus mérőberendezések fejlesztése ipari és környezetvédelmi alkalmazásokra, PhD értekezés; SZTE (2002)
- [98] A. Szabó, Á. Mohácsi, G. Gulyás, Z. Bozóki, G. Szabó: In situ and wide range quantification of hydrogen sulfide in industrial gases by means of photoacoustic spectroscopy, *Measurement Science and Technology* (2013) 24 065501
- [99] L. S. Rothman *et al.*: The HITRAN 2012 molecular spectroscopic database, *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer* 130 (2013) 4-50
- [100] Knowles Acoustic, <http://www.knowles.com/eng/Products/Microphones/Hearing-instrument/EK-EY-series> [2015.08.04.]
- [101] A. Szabó, Zs. Tarnai, Cs. Berkovits, P. Novák, Á. Mohácsi, G. Braunitzer, Z. Rakonczay, K. Turzó, K. Nagy, G. Szabó: Volatile sulphur compound measurement with OralChromaTM: a methodological improvement, *Journal of Breath Research* 9 (2015) 016001
- [102] FIS Inc., <http://www.fisinc.co.jp/en/products/oralchroma.html> [2015.09.02.]
- [103] G. W. Frame, W. G. Strauss, H. I. Maibach: Carbon dioxide emission of the human arm and hand, *Journal of Investigative Dermatology* 59(2) (1972) 155-159
- [104] E. Tuboly, B. Babik, G. Bartha, G. Kisvári, V. Serédi, Á. Mohácsi, A. Szabó, A. Végh, G. Szabó, M. Boros: Methane Release In Humans Under Oxido-Reductive Stress Conditions,

Journal of Surgical Research - 9th Annual Academic Surgical Congress, San Diego, 186(2) (2014) 592-593

[105] A. Szabó, Á. Mohácsi, P. Novák, D. Aladzic, K. Turzó, Z. Rakonczay, G. Erős, M. Boros, K. Nagy, G. Szabó: Diode laser based photoacoustic gas measuring instruments intended for medical research, Proceedings of SPIE 8427 (2012) 84272J

[106] E. Tuboly, A. Szabó, G. Erős, Á. Mohácsi, G. Szabó G, R. Tengölics, G. Rákhely, M. Boros: Determination of endogenous methane formation by photoacoustic spectroscopy, Journal of Breath Research (2013) 7(4) 046004

[107] NTT Electronics, http://www.ntt-electronics.com/en/products/photonics/gas_sensing.html

[108] A. Pogány: Ammónia koncentráció- és fluxusmérő műszer fejlesztése környezetvédelmi kutatásokhoz, PhD értekezés; (SZTE) 2011

[109] A. A. Kosterev, Y. A. Bakhirkin, F. K. Tittel, S. McWhorter, B. Ashcraft: QEPAS methane sensor performance for humidified gases, Applied Physics B 92 (2008) 103-109

[110] L. Greenspan: Humidity fixed points of binary saturated aqueous solutions, Journal of Research of the National Bureau of Standards 81 (1977) 89-96

[111] E. G. Nisbet, J. E. Dlugokencky, P. Bousquet: Methane on the rise – again, Science 343 (2014) 493-495

[112] E. Tuboly: New therapeutic and diagnostic approaches with which to influence mitochondrial dysfunctions, PhD értekezés; (SZTE) 2014

[113] J. Beauchamp, J. Herbig, R. Gutmann, A. Hansel: On the use of Tedlar[®] bags for breath-gas sampling and analysis, Journal of Breath Research 2(4) (2008) 046001

[114] K. A. Cope, M. T. Watson, W. M. Foster, S. S. Sehnert, T. H. Risby: Effects of ventilation on the collection of exhaled breath in humans, J. Appl. Physiol. 96 (2004) 1371-1379

[115] J. King, K. Unterkofler, G. Teschl, S. Teschl, H. Koc, H. Hinterhuber, A. Amann: A mathematical model for breath gas analysis of volatile organic compounds with special emphasis on acetone, Journal of Mathematical Biology 63(5) (2011) 959-999

[116] J. King, K. Helin, K. Unterkofler, P. Mochalski, A. Kupferthaler, G. Teschl, S. Teschl, H. Hinterhuber, A. Amann: Physiological modeling of isoprene dynamics in exhaled breath, Journal of Theoretical Biology 267 (2010) 626-637

- [117] A. Szabó, V. Ruzsanyi, K. Unterkofler, Á. Mohácsi, E. Tuboly, M. Boros, G. Szabó, H. Hinterhuber, A. Amann: Exhaled methane concentration profiles during exercise on an ergometer, *Journal of Breath Research* 9(1) (2015) 016009
- [118] P. Poulin, K. Krishnan: An algorithm for predicting tissue: blood partition coefficients of organic chemicals from n-octanol: water partition coefficient data, *J. Toxicol. Environ. Health* 46 (1995) 117-129
- [119] P. D. Wagner, P. F. Naumann, R. B. Laravuso: Simultaneous measurement of eight foreign gases in blood by gas chromatography, *J. Appl. Physiol.* 36 (1974) 600-605
- [120] C. Poyart, E. Bursaux, A. Freminet, M. Bertin: Interactions of short chain aliphatic hydrocarbons with human blood and haemoglobin A solutions, *Biomedicine* 25 (1976) 224-227
- [121] R. M. Schwartzstein, M. J. Parker: *Respiratory physiology: a clinical approach*, Lippincott Williams & Wilkins (2006)
- [122] R. J. Rodeheffer, G. Gerstenblith, L. C. Becker, J. L. Fleg, M. L. Weisfeldt, E. G. Lakatta: Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate, *Circulation* 69 (1984) 203-213
- [123] A. T. Johnson: *Biomechanics and Exercise Physiology: Quantitative Modeling* (Boca Raton: CRC Press) (2007)
- [124] A. Szabó, K. Unterkofler, P. Mochalski, M. Jandačka, V. Ruzsanyi, S. Teschl, G. Teschl, J. King: Modeling the dynamic of breath methane concentration profiles during exercise on an ergometer (2015) – elbírálás alatt – *Journal of Breath Research*