

DISS. ETH NO. 21861

**Flame-made WO₃-based nanostructured gas sensors
for breath analysis**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH ZURICH)

presented by
MARCO E. RIGHETTONI
MSc. Mechanical Engineering, ETH Zurich

born on 22.12.1984

citizen of Castaneda (GR)

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Sotiris E. Pratsinis, examiner
Prof. Dr. Anton Amann, co-examiner

2014

Summary

A great share of the world economy is devoted to healthcare spending and the cost is continuously rising. The increase in medical care costs is leading to a rationalization and reorganization of medical services, including daily hospital care and diagnostic methods. Regarding the latter, standard detection of illnesses such as blood analysis, gastroscopy, endoscopy, and ultrasonic imaging have reached the limit of further economization as trained human resources are required. New methods such as non-invasive diagnostics via human breath analysis bear the potential of drastically reducing such diagnostic costs since a greater amount of automatization is possible. Furthermore, breath analysis has the potential for early stage detection and for monitoring several illnesses, allowing a prompt medical treatment with higher chances of patient recovery and better quality of life.

In Chapter 1, the progress in the field of breath analysis is reviewed, with particular focus on the potential and challenges of chemo-resistive gas sensors for medical applications. Throughout this review the different available analytical tools applied to breath analysis are analyzed and breath markers that have been related to different diseases are discussed. In particular chemo-resistive gas sensors are explored as a potential alternative to more sophisticated systems for breath analysis. Such sensors have been used quite extensively in recent decades for different applications, such as explosive detection, air-quality monitoring and for modern alcohol breath analyzers. Due to their numerous advantages, such as

simplicity, high miniaturization potential, low power consumption and low cost production, they are very attractive for routine clinical tests.

In the second chapter, acetone is investigated more in detail as it is an important marker for non-invasive diagnosis of diabetes and other metabolic disorders. Sensing films of Si-doped WO_3 nanoparticles were made, directly deposited and in-situ annealed onto interdigitated electrodes by scalable flame aerosol technology. The unique novelty was that these films consisted of $\epsilon\text{-WO}_3$, a metastable phase that exhibits high selectivity to acetone. It was shown that Si-doping increases and stabilizes the acetone-selective $\epsilon\text{-WO}_3$ phase while increasing its thermal stability and thus resulting in a superior sensing performance with an optimum at about 10 mol% Si-content. Therefore highly sensitive and highly selective acetone sensors could be developed with detection limits down to 20 ppb with high signal to noise ratio in ideal (dry air) and realistic (up to 90% relative humidity) conditions. The overall performance of the Si-doped WO_3 nanoparticles made by flame spray pyrolysis (FSP) for portable acetone detectors are appraised, focusing on the requirements for medical diagnostics. The effects of different crucial parameters such as flow rate, chamber volume and acetone dissociation within the measuring chamber are discussed with respect to the calibration of the sensor response. Finally, the challenges for the fabrication of portable breath acetone sensors based on chemo-resistive detectors are underlined indicating possible solutions and novel research directions.

In the third chapter, the development of a portable acetone sensor consisting of flame-deposited Si-doped WO_3 nanostructured films is described. The device chamber volume was miniaturized while reaction-limited and diffusion-limited gas flow rates were identified and sensing temperatures were optimized, resulting in a low detection limit of acetone (~ 20 ppb) with short response and recovery times. Furthermore, the sensor signal (response) was robust against variations of the

exhaled breath flow rate, thus facilitating the application of these sensors to realistic relative humidity contents ($\sim 90\%$) such as in human breath. For the first time, acetone content in the breath of test subjects was continuously monitored with these sensors and compared to results obtained with state-of-the-art proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS). The sensor measurements were in agreement ($>98\%$) with high-sensitivity PTR-MS measurements of the same breath samples. The acetone concentrations in breath measured by the Si-doped WO_3 sensors had very high signal to noise ratio (60) and the response time was less than 30 seconds. The Si: WO_3 sensors were selective to acetone both at rest and during physical activity, independent of the respiratory pace or presence of isoprene that is associated with physical activity. Furthermore, these sensors also responded very rapidly to short breath pulses, further supporting their potential for breath analysis.

In the fourth chapter, a more detailed breath analysis study is described. The evaluation of the same portable acetone sensor was extended to the analysis of the end tidal fraction of the breath (collected in Tedlar bags) from eight healthy volunteers after overnight fasting (morning) and after lunch (afternoon). After breath sampling, the gaseous components were also analyzed by proton transfer reaction time-of-flight mass spectrometry (PTR-TOF-MS), and each subject's blood glucose level was measured. The portable sensor accurately detected the presence of acetone with fast response/recovery times (< 12 s) and a high signal-to-noise ratio. Statistical analysis of the relationship between the PTR-TOF-MS measurements of gases contained in the breath samples (e.g. acetone, isoprene, ethanol and methanol), the sensor response and the blood glucose level was performed for both sampling periods. The best correlations were found after overnight fasting (morning), in particular between blood glucose levels and breath acetone (Pearson's 0.98 & Spearman's 0.93), whereas the portable sensor response correlated best with the blood glucose (Pearson's 0.96 & Spearman's 0.81) and

breath acetone (Pearson's 0.92 & Spearman's 0.69). Even though a higher number of subjects would be needed to obtain stronger statistics, these results hold promise for the further development of portable devices based on chemo-resistive gas sensors that could allow breath-based glucose monitoring for clinical applications.

Finally, to better understand the WO_3 sensing properties and material characteristics, a detailed analysis of its crystal properties and thermal stability is described in Chapter 5. WO_3 nanoparticles with closely controlled crystal and grain size (9 - 15 nm) and phase composition were made by flame spray pyrolysis and the formation of different WO_3 phases during annealing was investigated. Most notably, the dynamic phase transition and crystal size evolution of WO_3 during heating and cooling was monitored by in situ X-ray diffraction (XRD) revealing how metastable WO_3 phases can be captured stably. For instance, $\epsilon\text{-WO}_3$ transformed directly to $\alpha\text{-WO}_3$ by heating it up to 800 °C while $\gamma\text{-WO}_3$ first was converted to $\beta\text{-}$ (~350 °C) and only later to $\alpha\text{-WO}_3$ (~750 °C). The effect of Si-doping was also studied since it is used in practice to control crystal growth and phase transition during metal oxide synthesis and processing. This confirmed that the Si addition improved thermal stability of WO_3 and modified its phase transition temperature. Exploratory studies showed that heat treatment of the WO_3 sensor at 500 °C for 5 hours improved the sensor performance to NO detection, an important lung inflammation tracer in human breath. Understanding and controlling the metastable behavior of WO_3 will enable work with material properties that have not been exploited yet and be a great asset for the development of new sensing materials.

Zusammenfassung

Die Ausgaben für das Gesundheitswesen machen einen signifikanten Anteil an der Weltwirtschaftsleistung aus, Tendenz steigend. Hohe medizinische Versorgungskosten erfordern eine Rationalisierung und Neuorganisation des medizinischen Dienstleistungssektors, insbesondere in der Krankenhauspflege und in der medizinischen Diagnostik. Standarddiagnostikverfahren wie Blutbildanalyse, Magenspiegelung, Endoskopie und Ultraschalluntersuchungen stossen hinsichtlich ihrer Wirtschaftlichkeit an ihre Grenzen, da gut ausgebildetes Fachpersonal benötigt wird. Neue Diagnoseverfahren wie die nicht-invasive Atemluftanalyse haben das Potential zur drastischen Kostensenkung, da sie einen höheren Grad an Automatisierung ermöglichen. Ausserdem können durch die Atemluftanalyse bestimmte Krankheitsbilder bereits in einem frühen Stadium erkannt und überwacht werden. Die daraus resultierende frühzeitige Behandlung ermöglicht eine höhere Genesungswahrscheinlichkeit, was sich positiv auf die Lebensqualität des Patienten auswirken kann.

Im ersten Kapitel wird ein Überblick über Fortschritte auf dem Gebiet der Atemluftanalyse gegeben, wobei der Schwerpunkt auf der Anwendung chemoresistiver Gassensoren in der Medizintechnik und den damit verbundenen Möglichkeiten und Herausforderungen liegt. Die Ausführung beinhaltet eine detailliertere Beschreibung bereits verwendeter Messgeräte, sowie eine Diskussion verschiedener Atemmarker, welche als Indikatoren für bestimmte Krankheitsbilder verwendet werden können. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf chemo-

resistive Gassensoren als Alternative zu technisch aufwendigen Messsystemen gelegt. Diese Sensoren wurden in den vergangenen Jahrzehnten bereits intensiv zum Aufspüren von Sprengstoffen, bei der Überwachung der Luftqualität und bei modernen Alkoholtestgeräten eingesetzt. Solche Sensoren zeichnen sich durch technische Einfachheit, hohes Miniaturisierungspotential, niedriger Energieverbrauch, sowie günstige Herstellungskosten aus und sind somit sehr attraktiv für die klinische Routineanwendung.

Im zweiten Kapitel wird detailliert auf Aceton in der Atemluft eingegangen, da es ein wichtiger Atemmarker für die nicht-invasive Diagnose von Diabetes und anderer Stoffwechselkrankheiten ist. Zur Herstellung gassensitiver Dünnschichtfilme wird eine skalierfähige Flamen Aerosol Technologie zur Herstellung Si dotierter WO_3 Nanopartikel verwendet, welche direkt auf ein Substrat mit ineinandergreifende Elektroden abgelagert wird. Anschliessendes in-situ Tempern erhöht die mechanische Stabilität des Dünnschichtfilms. Neuartig ist hierbei die Stabilisierung der metastabilen $\epsilon\text{-WO}_3$ Phase, die eine hohe Selektivität gegenüber Aceton aufweist. Ausserdem wird gezeigt, dass eine Dotierung mit Si die thermische Stabilisierung der acetonselektiven $\epsilon\text{-WO}_3$ Phase verbessert, was eine aussergewöhnlich gute Sensorleistung zur Folge hat. Ein Dotierungsoptimum wird bei 10 mol% Si identifiziert. Die Entwicklung dieses höchst sensitiven und selektiven Acetonsensors ermöglicht es, Gaskonzentrationen bis zu 20 ppb mit einem vorteilhaft hohen Signal-Rausch-Verhältnis sowohl unter idealen (Trockenluft), als auch unter realistischen (bis zu 90% relative Luftfeuchtigkeit) Bedingungen zu detektieren. Die Einsatzfähigkeit der durch Flame Spray Pyrolysis hergestellten Si dotierten WO_3 Nanopartikel als tragbarer Acetondetektor wird kritisch reflektiert, wobei insbesondere auf die Anforderungen in der medizinischen Diagnostik näher eingegangen wird. Zudem wird der Einfluss wesentlicher Parameter wie etwa der Flussrate, des Kammervolumens und der

Acetondissoziation innerhalb der Messkammer untersucht, welche kritisch für die Sensorkalibrierung sind. Zum Schluss werden Herausforderungen bei der Herstellung von tragbaren Acetondetektoren basierend auf chemo-resistiven Sensoren aufgezeigt. Dazu werden mögliche Lösungsvorschläge präsentiert und es wird auf potentielle Forschungsansätze hingewiesen.

Im dritten Kapitel wird auf die Entwicklung eines tragbaren Aceton Sensors eingegangen, der aus einem durch Flamenttechnologie abgelagerten, nanostrukturierten Si dotierten WO_3 Dünnschichtfilm besteht. Das Kammervolumen der Messeinheit wird dabei stark verringert, reaktions- sowie diffusionslimitierende Gasströme identifiziert und die Betriebstemperatur optimiert, sodass eine tiefe untere Detektionsgrenze für Aceton (~ 20 ppb) zusammen mit kurzer Ansprech- sowie Wiederherstellungszeit realisiert werden kann. Des Weiteren zeigt sich das Sensorsignal als robust gegenüber Schwankungen in der Atemgasflussrate, was die Anwendung dieser Sensoren bei einer realistischen relativen Luftfeuchtigkeit ($\sim 90\%$), wie sie in der Atemluft vorherrscht, erleichtert. Erstmals wird der Acetongehalt im Atem von Testpersonen mit Hilfe des entwickelten Sensors zeitnah überwacht und mit einer modernen und sehr sensitiven Protonentransferreaktions-Massenspektroskopie-Analyse verglichen. Die Sensormesswerte stimmten ausgezeichnet mit denen der Protonentransferreaktions-Massenspektroskopie für gleiche Atemproben überein ($>98\%$). Die Konzentrationen von Aceton im Atem wird vom Si dotierten WO_3 Sensor mit einem hohen Signal-Rausch-Verhältnis (60) und Ansprechzeiten von weniger als 30 Sekunden detektiert. Die Si: WO_3 Sensoren sind sowohl unter Ruhebedingung, als auch unter physischer Belastung selektiv gegenüber Aceton, unabhängig von der Atemfrequenz oder von der Präsenz von Isopren, welches bei physischer Aktivität im Körper freigesetzt wird. Das Potential des Sensors zur

Atemgasanalysen wird zudem durch die Tatsache gestützt, dass der Sensor sogar auf kurze Atemimpulse rasch anspricht.

Im vierten Kapitel wird eine ausführliche Studie zur Atemgasanalyse beschrieben. Die Verwendbarkeit des tragbaren Acetonsensors wird auf die Analyse des endexpiratorischen Atemanteils (abgefüllt in Tedlar Beutel) von acht gesunden Probanden ausgeweitet, jeweils nach nächtlichem Fasten (Morgens) und nach einem Mittagessen (Nachmittags). Im Anschluss an die Entnahme der Atemproben wird deren Zusammensetzung mit einem Protonen-Transfer-Reaktions-Flugzeit-Massenspektrometer (PTR-TOF-MS) ermittelt und der Blutzuckerspiegel für alle Probanden gemessen. Der entwickelte Sensor ist in der Lage die Konzentration von Aceton mit einem hohen Signal-Rausch-Verhältnis und kurzer Ansprech-/Wiederherstellungszeit (<12 s) festzustellen. Es wird eine statistische Auswertung der PTR-TOF-MS Messwerte für die verschiedenen Atemgaskomponenten (Aceton, Isopren, Ethanol und Methanol), dem Sensorsignal und dem Blutzuckerspiegel vorgenommen. Die höchste Übereinstimmung wird zwischen dem Blutzuckerspiegel und dem Acetongehalt im Atem (Pearson's 0.98 & Spearman's 0.93) nach nächtlichem Fasten (Morgens) erzielt. Das Sensorsignal korreliert am besten mit dem Blutzuckerspiegel (Pearson's 0.96 & Spearman's 0.81) sowie dem Acetongehalt im Atem (Pearson's 0.92 & Spearman's 0.69). Obwohl für eine aussagekräftigere Statistik eine höhere Anzahl an Probanden erforderlich wäre, sind diese Ergebnisse vielversprechend im Hinblick auf die weitere Entwicklung tragbarer Atemluftmessgeräte basierend auf chemo-resistiven Gassensoren für eine klinische Anwendung der Atemgasanalyse zur Blutzuckerspiegelüberwachung.

Um die Mess- und die Materialeigenschaften von WO_3 gezielter verstehen zu können, wird im fünften Kapitel eine detailliertere Untersuchung der Kristalleigenschaften und der thermischen Stabilität einzelner Phasen beschrieben.

WO₃ Nanopartikel mit genau kontrollierten Kristall- und Korngrößen (9 - 15 nm) sowie Phasenzusammensetzung werden mit Hilfe der Flame Spray Pyrolysis hergestellt und anschliessend auf Änderung der Zusammensetzung während eines Glühprozesses untersucht. Insbesondere die dynamischen Phasenübergänge und das Kristallwachstum von WO₃ werden während eines Aufheiz- und Abkühlvorganges mit Hilfe von in-situ Röntgenstrahlbeugung (XRD) untersucht. Es wird aufgezeigt, wie metastabile WO₃ Phasen dauerhaft stabilisiert werden können. Durch Erhitzen auf 800 °C geht beispielsweise ε-WO₃ direkt in α-WO₃ über, wohingegen γ-WO₃ zuerst in β-WO₃ (~350 °C) und erst später zu α-WO₃ (~750 °C) umgewandelt wird. Da in der Praxis eine Si Dotierung zur Kontrolle des Kristallwachstums sowie des Phasenüberganges bei der Synthese und Verarbeitung von Metalloxiden verwendet wird, wurde ihre Auswirkung ebenfalls untersucht. Si erhöht die thermische Stabilität von WO₃ zum einen, zum anderen wird die Phasenübergangstemperatur verändert. Probemessungen haben gezeigt, dass die Wärmebehandlung eines WO₃ Sensors bei 500 °C für 5 Stunden die Sensorleistung hinsichtlich einer NO Detektion, ein wichtiger Indikator von Atemwegsentzündungen im menschlichen Atem, wesentlich verbessert. Das Verständnis und die Kontrolle der metastabilen Phasen von polymorphem WO₃ erlaubt es bisher ungenutzte Materialeigenschaften zu verwenden, welche grosses Potential für die weitere Entwicklung neuer Sensormaterialien aufweisen.