

# **Nichtinvasive Messung von Blutparameter mit Infrarot - Quantenkaskadenlaser und photoakustischer Detektion**

**Dissertation**

Zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Physik

der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

von

**Arjan Xhelaj**

aus Tirana (Albanien)

Frankfurt am Main 2008

(D 30)

vom Fachbereich der Physik der

Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. D. Rischke

Gutachter: Prof. Dr. W. Mäntele

Prof. Dr. H. von Lilienfeld-Toal

Datum der Disputation: 18 Dezember 2008

## **Inhaltverzeichnis**

### **Abkürzungen- und Formelzeichnnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>3</b>
2.1	Definition von Diabetes Mellitus und Historisches über die Krankheit.	3
2.2	Diabetesformen und Organismusschäden	4
2.3	Blutzuckermessung	7
2.4	Beispielansätze zur nicht invasiven Blutzuckermessung	10
<b>3</b>	<b>Theoretische Grundlagen</b>	<b>14</b>
3.1	Infrarot-Spektroskopie	14
3.1.1	Infrarot-Spektroskopie	14
3.1.2	Mittelinfrarot - Spektroskopie (MIR)	16
3.1.3	Abgeschwächte Totalreflexion (ATR) Spektroskopie	20
3.1.4	Möglichkeiten zur Blutzuckerbestimmung mit spektroskopischen Methoden	23
3.2	Quantenkaskadenlaser (QCL)	31
3.2.1	Prinzip des Halbleiterlasers	31
3.2.2	Funktionsweise und Aufbau des QCL	36
3.2.3	Fabry-Perot- und Distributed Feedback (DFB) QCLs	43
3.2.4	Vergleich des QCLs mit anderen Lichtquellen	46

3.3	Photoakustik	50
3.3.1	Entdeckung und Grundlagen der PA- Spektroskopie	50
3.3.2	Gasgekoppelte photoakustische Spektroskopie in stark absorbierenden Flüssigkeiten	59
3.3.3	Direkt gekoppelte photoakustische Spektroskopie in stark absorbierenden Flüssigkeiten	69
3.4	Theoretische Modelle der Wärmeleitungsgleichung	76
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>84</b>
4.1	Optischer Aufbau	84
4.1.1	Optischer Strahlengang	84
4.1.2	Justierung der Laseroptik	90
4.2	Elektrischer Aufbau	94
4.2.1	Elektrische Versorgung eines Quantenkaskadenlasers	94
4.2.2	Elektrische Versorgung und Abschirmung eines Systems von sechs Quantenkaskadenlasern	97
4.2.3	Steuerung und Datenerfassung	100
4.3	Akustische Detektion	103
4.3.1	Photoakustische Zelle mit Helmholtz-Resonator	103
4.3.2	Sequentielle Steuerung der photoakustischen Zelle mit Helmholtz-Resonator	106
4.3.3	Thermische Stabilisierung der photoakustischen Helmholtz- Resonanzzelle	108
4.3.4	Nicht-resonante photoakustische Zelle	110
4.3.5	Vergleich der beiden photoakustischen Zellen	112

<b>5</b>	<b>Messung und Auswertung</b>	116
5.1	Verwendete Messverfahren	116
5.2	Simulation der Messung von photoakustischen Signalen in Flüssigkeiten mit "Matlab"	122
5.3	Berechnung des photoakustischen Glukosesignals	130
5.4	In vitro Phantommessungen	133
5.5	Oraler Glukosetoleranztest (OGT) und in vivo PA-Messung	136
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	148
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	151
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	158
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	166

## **PUBLIKATIONEN**

### **Veröffentlichungen in Zeitschriften:**

H.v. Lilienfeld-Toal, **A. Xhelaj**, W. Mäntele:

“Untersuchungen von Grundlagen für ein spezifisches Messsystem zur nichtinvasiven Glucosemessung basierend auf Mittelinfrarot Spektroskopie (MIR) und Photoakustischer Detektion (PA)”

**Diab. und Stoffwechsel 2007, Heft 2, S. 84**

H.v. Lilienfeld-Toal, M. Weidenmüller, **A. Xhelaj**, W. Mäntele:

“A novel approach to non-invasive glucose measurement by mid-infrared spectroscopy: The combination of quantum cascade lasers (QCL) and photoacoustic detection”

**Vibrational Spectroscopy 3 (2005), S. 209-215**

H.v. Lilienfeld-Toal, M. Weidenmüller, **A. Xhelaj**, W. Mäntele:

“Validierung eines nicht invasiven Glucosemeßsystems (NIGM) auf der Basis von Mittelinfrarot- (MIR-) Quantenkaskadenlasern (QCL) und photoakustischer Detektion”

**Diab. und Stoffwechsel (2005) 14 S. 112-113**

H.v. Lilienfeld-Toal, M. Weidenmüller, **A. Xhelaj**, W. Mäntele:

“Nichtinvasive Glucose Messung durch MIR Quantenkaskadenlaser und Photoakustik”

**Diab. und Stoffwechsel (2004) 13 S. 68**

## **Konferenzbeiträge und Posterpräsentationen**

H.v. Lilienfeld-Toal, H.v.Prollius, **A.Xhelaj**, W.Mäntele: “Mid-Infrared Spectroscopic Analysis of Blood Constituents : Quantum Cascade Lasers and Photoacoustic Detection offer the Possibility for Non-invasive Blood Glucose Monitoring”

**RISBM (2004) p39 Jena 2004**

H.v. Lilienfeld, **A. Xhelaj**, W. Mäntele: “MIR-Quantum Cascade Lasers (QCL) and Photoacoustic Detection for nondestructive measurement in biological systems”

**IOMP’s 14<sup>th</sup> Intenational Conference of Medical Physics, *incorporating the*  
36th Annual Meeting of the German Society of Medical Physics (DGMP),  
39th Annual Meeting of the German Society for Biomedical Engineering (DGBMT), 14-17. 09.2005 Heidelberg**

H.v. Lilienfeld, **A. Xhelaj**, W. Mäntele: “Photoacoustic detection in MIR spectroscopy of opal media: improvement to measure in physiological concentrations of body components”

**11<sup>th</sup> European Congress on the Spectroscopy of Biological molecules .09.2005. Aschaffenburg**

H.v.Lilienfeld-Toal, **A. Xhelaj**, W. Mäntele: “Photoacoustic detection in MIR Spectroscopy of Opal Media: Improvement to Measure Glucose in Physiological Concentrations” (Poster)

**SPEC 2006: 20-24.05 Heidelberg Proceedings p 68**

H.v. Lilienfeld, **A. Xhelaj**, W. Mäntele: “Untersuchungen von Grundlagen für ein spezifisches Messsystem zur nichtinvasiven Glucosemessung basierend auf Mittel Infrarot Spektroskopie (MIR) und Photoakustischer Detektion (PA)” (Poster)

**42. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. 16-19.05.2007  
Hamburg**

## **Abkürzungen und Formelzeichen**

ATR – Ageschwächte Total reflektion

DFB – Distributet Feed Back

GOD – Glukose Oxidase

QCL – Quantenkaskadelaser

FTIR – Fourier transform Infrarot

IR – Infrarot

MBE – Molekularstrahlepitaxie

MIR – mittel Infrarot

MS – Massenspektroskopie

NMR – Nuclear Magnetic Resonance

NIR – nach Infrarot

PA – Photoakustik

PAS – photoakustische Spektroskopie

PZT – piezoelektrische Signalumformer

OGT – Orale Glukose Toleranz

WHO – World Health Organisation

# 1 EINLEITUNG

Die nicht invasive Blutzuckermessung d.h. Blutzuckermessung „ohne Pieksen“ ist eine große Herausforderung für viele Wissenschaftler und Medizintechniker geworden. Die vorliegende Arbeit beschreibt die Versuche und die Möglichkeiten, diesem „Traum“ ein Stück näher zu kommen.

Die Spektroskopie in MIR-Bereich bietet aufgrund spezifischer Schwingungs- und Rotationsfreiheitsgrade Möglichkeiten zur in vivo Detektion von Molekülen (Kap. 3.1). In der vorliegenden Dissertation werden Messungen an einem System zur in vivo Messung von interstitieller Glukose präsentiert sowie die durchgeführten technischen Verbesserungen und Erweiterungen dieses Systems beschrieben. Physiologische Studien über Aufbau und Zusammensetzung der menschlichen Haut [Lo 1987], [Wi, Fo, Li 1976] belegen, dass die interstitielle Glukosekonzentration, je nach Hautregion am Daumenballen oder im Unterarm, mit einem Zeitversatz von wenigen Minuten den Wert der Blutglukosekonzentration widerspiegelt.

Das hier verwendete Messprinzip beruht auf der photoakustischen Detektion der Glukosekonzentration (Kap. 3.3). Zur Anregung der Glukosemoleküle werden neuartige MIR-Quantenkaskadenlaser mit ausgesuchten Wellenlängen im Glukose-Fingerprint-Bereich benutzt.

Ziel der Arbeit war es, an der auf 6 möglichen Laserwellenlängen basierten nichtinvasive Anlage die Korrelation der nicht - invasiv gemessenen photoakustischen Werte zu den invasiv gemessenen Blutzuckerwerten zu bestimmen und diese zu optimieren.

Hierzu werden sequentielle und parallele Ansteuerungsverfahren der Laser sowie die entsprechenden Demodulationsverfahren (Kap.4.1)

zum Berechnen der photoakustischen Werte aus den aufgezeichneten Mikrofonsignalen vorgestellt. Es werden resonante und nicht-resonante photoakustische Zellen untersucht.

In Kapitel 2 findet sich ein Überblick zu den medizinischen Grundlagen von Diabetes Mellitus sowie über andere, aktuell verfolgte Verfahren zur nicht invasiven Glukosemessung.

In Kapitel 3 werden theoretische Grundlagen zu MIR - Spektroskopie, Quantenkaskadenlasern, und Photoakustik in stark absorbierenden Medien vorgestellt. Alternativ zu der hier verwendeten Methode der gasgekoppelten Photoakustik, mit welcher thermische Diffusionsphänomene gemessen werden und die sich nach der wohl etablierten Rosencwaig-Gersho-Theorie [Ro, Ge 1976] beschreiben lässt, wird ein alternativer Ansatz zur direkt gekoppelten Photoakustik vorgestellt und verglichen, welcher es erlaubt, die in der Flüssigkeit erzeugte Schallwelle zu messen. Die Signalstärke beider Methoden hängt dabei vom optischen Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  der Probe ab.

In Kapitel 4 wird der experimentelle Aufbau mit seine Komponenten: Optik (Kap.3.1), Elektronik (Kap3.2) und Akustische Detektion (Kap. 3.3) und die durchgeführten Verbesserungen im Detail beschrieben.

In Kapitel 5 werden sowohl in vivo Messreihen an Diabetes - Patienten als auch in vitro Messungen an einer wässrigen Glukoselösung, sowie eine ausführliche Auswertung der zugehörigen Messdaten präsentiert. Eine Simulation der photoakustischen Messverfahren in „Matlab“ für verschiedene Glukosekonzentrationen wird hier vorgeführt.

Möglichkeiten zur weiteren Verbesserung des Meßsystems werden an der Zusammenfassung in einem kurzen Ausblick beschrieben.

## 2 DIABETES MELLITUS

### 2.1 Definition von Diabetes Mellitus und Historisches über die Krankheit.

Unter der Bezeichnung "*Diabetes mellitus*" werden Störungen des Zuckerstoffwechsels zusammengefasst, die zu einer dauerhaften Erhöhung der Glukosekonzentration im Blut (Hyperglykämie) führen.

*Diabetes mellitus* ist eine Erkrankung, deren Krankheitsbild bereits im ägyptischen Reich beschrieben wurde wie, z. B. dem „Papyrus Ebers“ ca. 1550 v. Chr. Das Wort "*Diabetes*" kommt aus dem Griechischen und bedeutet eigentlich "die Beine spreizend" (aufgrund des verstärkten Harnflusses). Im Allgemeinen wird es jedoch mit "Durchgang" oder auch "Harnruhr" übersetzt. Beim *Diabetes mellitus* kommt es zu einer überhöhten Harnausscheidung. "*Mellitus*" ist lateinisch und bedeutet "honigsüß". Der Name "*Diabetes mellitus*", also "honigsüßer Durchfluss" oder auch "Zuckerharnruhr", bezieht sich auf den süßen Geschmack des Urins von Zuckerkranken, der erstmalig im 17. Jahrhundert von dem englischen Mediziner und Naturphilosophen Thomas Willis beschrieben wurde.

1889 beschrieb der Berliner Pathologe Paul Langerhans inselartige Zellformationen in der Bauchspeicheldrüse des Menschen, die heute auch seinen Namen tragen. Allerdings wusste Langerhans noch nichts über die Funktion dieser Zellen. Im gleichen Jahr konnten der Pharmakologe und Internist Joseph Freiherr von Mering und der Internist Oskar Minkowski den Zusammenhang zwischen der Bauchspeicheldrüse und dem *Diabetes mellitus* nachweisen. Sie

entfernten einem Hund operativ die Bauchspeicheldrüse und erzeugten auf diese Weise künstlich einen Diabetes.

1921 gelang es den kanadischen Physiologen Sir Frederick Grant Banting und Charles Herbert Best, Insulin aus Bauchspeicheldrüsengewebe zu gewinnen und diesen einen Hund, dem zuvor die Bauchspeicheldrüse operativ entfernt worden war, zu injizieren. 1922 wurde der erste Mensch mit Insulin behandelt. 1960 konnte die chemische Struktur des Hormons Insulin aufgeklärt werden. 1976 gelang erstmalig die Umwandlung von Schweineinsulin in Humaninsulin, und seit 1979 wird Humaninsulin gentechnisch bzw. biotechnologisch hergestellt.

Da nicht nur der Insulinmangel, sondern auch eine gestörte Insulinwirkung eine diabetische Stoffwechsellage erzeugt, sind auch heute noch längst nicht alle Fragen bezüglich der Ursachen und vor allem der Folgen des Diabetes mellitus geklärt. So gilt nach wie vor, was Aretaios bereits 100 n. Chr. berichtete: "Der Diabetes ist eine rätselhafte Erkrankung."

## **2.2 Diabetesformen und Organismusschäden**

Es werden hauptsächlich zwei Diabetesformen unterschieden:

Typ-1-Diabetes beginnt meist in der Jugend und entsteht durch die Zerstörung von Insulin-produzierenden Zellen. Typ-2-Diabetes betrifft dagegen meist ältere Menschen. Er beginnt langsam und beruht auf einer zunehmenden Unempfindlichkeit der Körperzellen gegenüber dem Insulin und einem erst späteren Versagen der Insulinsekretion. Typische Symptome der Erkrankung sind starker

Durst, vermehrtes Wasserlassen, Heißhunger, Juckreiz, Abgeschlagenheit und Infektanfälligkeit. Durch extrem hohe oder extrem niedrige Blutzuckerspiegel kann es zu lebensbedrohlichen Situationen mit Bewusstlosigkeit kommen.

Vor allem beim unbehandelten Typ-1-Diabetes sind die Beschwerden stark ausgeprägt; der Typ-2-Diabetes kann dagegen lange Zeit symptomlos bleiben und erst durch Spätschäden auf sich aufmerksam machen. Der Typ-1-Diabetes wird immer sofort mit Insulininjektionen behandelt. Beim Typ-2-Diabetes kann zu Beginn der Erkrankung durch eine Umstellung des Lebensstils mit mehr körperlicher Bewegung, Reduktion von Übergewicht und Ernährungsumstellung geholfen werden. In späteren Stadien ist die Einnahme von Medikamenten zur Blutzuckerregulierung erforderlich und schließlich meist auch eine Insulintherapie.

Eine lebenslange, sorgfältige Blutzuckereinstellung ist entscheidend, um Folgeschäden zu verhindern, die im Wesentlichen durch Veränderungen der Blutgefäße hervorgerufen werden. Zu solchen Folgeschäden gehört der Herzanfall, der Schlaganfall, Durchblutungsstörungen der Beine und Füße, Veränderungen der Netzhaut, die zum Erblinden führen können, Störungen der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen. Durch Zucker-Schäden an den Nerven können ein Taubheitsgefühl und Gefühlsstörungen auftreten. Diabetes ist zwar nicht heilbar in dem Sinne, dass die Erkrankung verschwindet, mit guter Blutzuckerkontrolle kann jedoch abgesehen von der Therapie ein vollkommen beschwerdefreies und normales Leben geführt werden.

<b>Klassifikation des Diabetes mellitus nach ADA/WHO 1997</b>
<p><b>I. Typ 1-Diabetes</b></p> <p>B - Zell - Zerstörung, die üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunologisch vermittelt</li> <li>• idiopathisch (ohne erkennbare Ursache)</li> </ul>
<p><b>II. Typ 2-Diabetes</b></p> <p>(kann sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken)</p>
<p><b>III. andere spezifische Typen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• genetische Defekte der B-Zellen-Funktion (MODY)</li> <li>• genetische Defekte der Insulinwirkung</li> <li>• Krankheiten des exokrinen Pankreas</li> <li>• Endokrinopathien</li> <li>• Drogen- und Chemikalien-induziert</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes</li> <li>• Andere genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes vergesellschaftet sind.</li> </ul>
<p><b>IV. Gestationsdiabetes</b> (Schwangerschaftsdiabetes)</p>

Tabelle 2.1 Klassifikation des Diabetes mellitus nach ADA/WHO 1997

Der *Diabetes mellitus* Typ 2 ist eine chronische Volkskrankheit mit seit Jahren steigender Prävalenz und stellt deshalb eine zunehmende Herausforderung für das Gesundheitssystem in Deutschland und in anderen Industrieländern dar.

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes lag die Prävalenz des Typ - 2 - Diabetes in Deutschland im Jahr 1998 bei 4,24%. Das entspricht etwa 3,5 Millionen diagnostizierter Patienten. Im Jahr 2006 gab es laut Weltgesundheitsorganisation in Deutschland acht Millionen Diabetiker mit steigender Tendenz, 2010 werden zehn Millionen Patienten erwartet.

Diabetesbedingte mikrovaskuläre (z. B. Retinopathie, Nephropathie) und makrovaskuläre (z.B. koronare Herzerkrankungen, Apoplexie) Komplikationen stellen ein wachsendes Problem für die Medizin und das Sozialsystem Gesundheitsversorgung dar.

### **2.3 Blutzuckermessung**

Jeder Diabetiker misst idealerweise mehrmals am Tag seinen Blutzuckerspiegel, um die Therapie mit Insulin anpassen zu können. Diabetiker profitieren von einer häufigen Blutzuckermessung (ROSSO Studie 2005).

Bei einem Stoffwechselgesunden liegt der Blutzuckernüchternwert zwischen 60-100 mg/dl, der postprandiale (pp; nach dem Essen) Wert zwischen 100-140 mg/dl. Sobald der Nüchternblutzucker einen Wert von 100-110 mg/dl übersteigt, spricht man von einer diabetischen Stoffwechsellage. Ab einem Blutzuckerwert von 160-180 mg/dl kann die Niere den Zucker im Primärharn nicht mehr vollständig zurückhalten, so dass mit dem Urin Glucose ausgeschieden wird. Diesen Wert bezeichnet man als „Nierenschwelle“. Die Nierenschwelle ist bei jedem Diabetiker unterschiedlich, problematisch auch daher ist die Harnzuckerkontrolle als alleinige Stoffwechselkontrolle.

Bei der Blutzuckermessung wird die Konzentration an Glukose im Blut bestimmt. Glukose ist der Hauptenergielieferant für die Zellen unseres Körpers. Kohlenhydrate werden über die Darmschleimhaut aufgenommen und zum größten Teil in Glukose umgewandelt. Im Körperkreislauf stellen sie Energie für verschiedene Organe wie Muskeln, Gehirn oder auch die roten Blutkörperchen bereit.

Insulin, ein Hormon, das in den Betazellen der Inseln der Bauchspeicheldrüse synthetisiert und sezerniert wird, bewirkt, dass Glukose in die Zellen aufgenommen wird und dort weiterverarbeitet werden kann. Vor allem nach den Mahlzeiten wird Insulin ausgeschüttet. Durch seine Wirkung sinkt der Blutzuckerspiegel und wird im Tagesverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau gehalten. Andere Hormone wie Kortison, Adrenalin oder Glukagon steigern die Blutzuckerwerte. Sie werden in Belastungssituationen wie beim Sport oder im Stress ausgeschüttet, wenn der Körper mehr Zucker benötigt.

Verlieren, wie beim *Diabetes Mellitus*, die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse ihre Funktion, so wird weniger Insulin ausgeschüttet und als Folge wird der Blutzuckerspiegel steigen. Dieser Zustand wird als Hyperglykämie bezeichnet. Auch akute, schwere Erkrankungen, die mit Ausschüttung der Stresshormone verbunden sind, wie z.B. ein Herzinfarkt, können den Blutzuckerspiegel ansteigen lassen. Weiterführende Untersuchungen, wie z.B. ein oraler Glukosebelastungstest (OGT), können Aufschluss über die Art und Schwere der Störung bringen.

Da der Stich zur Gewinnung eines Blutstropfens unangenehm ist, neigen Patienten zur Reduktion der Kontrollen bei der Selbstmessung. Um dem zu begegnen, denken Medizintechniker seit geraumer Zeit über eine nicht invasive, also „unblutige“ Messmethode für Glukose nach. Neben der Verbesserung der

Lebensqualität würde aus medizinischer Sicht ein nicht invasives Verfahren zur Blutzuckerbestimmung einen sehr großen Beitrag zur allgemeinen Gesundheit der Diabetiker leisten. Mit der Bereitstellung eines solchen Verfahrens würden viele Patienten, die derzeit ein Messen des Blutzuckers nicht durchführen wollen oder können, eine präzise Information über ihren Blutzuckerspiegel erhalten. Sie hätten damit die Möglichkeit, sich mittels Diät oder Insulintherapie um die Verbesserung zu bemühen. Eine in kurzen Zeitabständen wiederholbare Blutzuckerbestimmung ohne Verletzung und ohne Verbrauchsmittel erlaubt durch die gute Zeitrasterung der Messungen eine bessere Einschätzung des Blutzuckerverlaufes zwischen den jetzt üblicherweise gemessenen Werten von 1-3 Mal täglich. Dies ermöglicht es, durch eine bessere Planung der Insulingaben Perioden der Überzuckerung aber auch der Unterzuckerung, besser zu vermeiden. Es kann also erwartet werden, dass ein nicht invasives Messverfahren sowohl zu positiven subjektiven Effekten für den betroffenen Diabetiker als auch zu einer objektiven Verbesserung der Blutzuckereinstellung führt. Folgeschäden des Diabetes wie Herzkrankheiten, Schlaganfall, Nierenversagen und Erblindung könnten dadurch deutlich reduziert werden.

## 2.4 Beispielsätze zur nicht invasiven Blutzuckermessung

Als nicht invasive und berührungslose Messprinzipien bieten sich verschiedene optische Verfahren an.

1) Einen sehr günstigen Messort stellt dabei, aufgrund ihrer optischen Eigenschaften, die Vorderkammer des Auges dar. Die darin enthaltene Flüssigkeit, das *Aqueous humour* (Abbildung 2.1), besteht zum grossteil aus Plasmawasser des Blutes und spiegelt daher, allerdings mit einer gewissen Latenzzeit behaftet, den Glukosegehalt des Blutes wieder. Zur optischen Messung der Glukosekonzentration kann ein Lichtstrahl auf die Linse des Auges gerichtet werden, welcher an dieser wieder nach außen reflektiert wird und somit zweimal das Kammerwasser durchläuft.



Abbildung 2.1 Nicht-invasive Blutzuckermessung in der Vorderkammer des Auges [<http://www.itiv.uni-karlsruhe.de/>]

Die Ergebnisse nach der Analyse des reflektierten Licht kann mit den Glukosegehalt des respektive Kammerwassers den Blutzuckerspiegel verglichen werden. Bisherige nicht - invasive Messverfahren scheiterten bislang an den äußerst geringen Reflektionseigenschaften innerhalb des Auges, da nur ein Anteil von ca. 0.05% des eingestrahnten Lichtes von der Linse reflektiert wird. Ein solches Verfahren wurde bisher nicht angetestet.

2) GlucoWatch® - der Firma Cygnus Inc., California (USA).



Abbildung 2.2 Die GlucoWatch® der Firma Cygnus Inc., California (inzwischen wegen Wirkungslosigkeit von Markt genommen)

Das Messprinzip des Blutzuckers beruht hier auf die Iontophorese - Methode. Bei der Iontophorese werden zwei Elektroden auf die Haut gelegt. In Lösung liegt Kochsalz (NaCl) in Form von Ionen vor. Dabei ist das Natrium-Ion positiv geladen und das Chlor-Ion negativ. Durch Anlegen einer Spannung wandert nun das Natrium-Ion zur negativen Elektrode. Zusammen mit dem Natrium-Ion wandern auch Glukosemoleküle zur Kathode (Sensor), an der über eine Glukoseoxidation  $H_2O_2$  entsteht, das proportional zur Glukosekonzentration amperometrisch quantifiziert wird. Problematisch bei der Nutzung dieses Gerätes sind die Nebenwirkungen: Es kann bei bis zu 50% der Anwender zu lokalen Hautreizungen führen. Trotzdem kann GlucoWatch® herkömmliche Blutzuckerbestimmungen nicht ersetzen. Außerdem erlaubt das Verfahren allenfalls 3 Messungen pro Stunde. Über 12 Stunden scheint es eventuell als Hypo- (schlechtere Genauigkeit bei niedrigen Blutzuckerwerten) und Hyperglykämie -Warngerät, vor allem aber als Trendangabe (sinkender / steigender Blutzucker) nützlich zu sein.

### 3) Die PENDRA® - der Firma Pendragon Medical AG.



Abbildung 2.3 Das PENDRA® von Firma Pendragon Medical AG  
[<http://www.swiss-paediatrics.org>]

Grundlage für das Messprinzip ist die Impedanzspektroskopie. Sie beruht darauf, dass Veränderungen des Glukose-Spiegels im Blut zu Veränderungen der dielektrischen Eigenschaften der Haut und Gewebes führen. Ein elektromagnetisches Feld wird auf die Haut eingestrahlt, es kommt im Blut und in der intrazellulären Flüssigkeit der Haut zur Änderung der elektrischen Leitfähigkeit, wenn sich die Glukosekonzentration ändert. Die Ursache dafür ist, dass sich dabei die Konzentration von Elektrolyten wie Natrium oder Kalium verschiebt. Dieser Effekt verursacht Abweichungen in der elektrischen Eigenschaften (z.B. der Leitfähigkeit) der menschlichen Haut und des Gewebes. Diese Abweichungen können mit PENDRA® gemessen werden und somit wird indirekt der Blutzucker bestimmt. Leider wird dieser kleinere Effekt auch von anderen Änderungen im Körper, wie starkes Schwitzen oder bestimmte Medikamente beeinflusst. Damit ist klar, dass eine aufwendige Anpassung des Sensors an die Verhältnisse des jeweiligen Diabetikers erfolgen muss, zumindest bevor das Gerät eingesetzt wird (Kalibrierung). Erste Untersuchungen dazu waren durchaus ermutigend. Bei der Fortführung der Forschungen zeigte sich jedoch,

dass die Messung nur bei einer geringen Anzahl von Diabetikern zuverlässig funktionierte. Besonders problematisch war, dass sich die Abweichungen nicht eindeutig erklären ließen. Offensichtlich ist eine zuverlässige Kalibrierung der „PENDRA®“ schwierig und würde umfangreiche Untersuchungen erforderlich machen. Das bereits kommerziell angebotene Gerät wurde wieder von Markt genommen.

### 3 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

#### 3.1 Infrarot-Spektroskopie

##### 3.1.1 Infrarot-Spektroskopie

Die Infrarot-Spektroskopie ist eine Messmethode, die auf der Wechselwirkung von Licht mit Materie basiert. Sie beruht auf der Tatsache, dass die Energie der meisten Molekülschwingungen im infraroten Bereich des elektromagnetischen Spektrums liegt. In der IR-Spektroskopie gibt es unterschiedliche Energiebereiche.

	Wellenzahl / Wellenlänge	Frequenz / Energie
Nahes Infrarot [NIR]	$4000\text{ cm}^{-1} \sim 15 \cdot 10^3\text{ cm}^{-1}$ ( $2,5\text{ }\mu\text{m} \sim \text{ca. } 0,7\text{ }\mu\text{m}$ )	$1,2 \cdot 10^{11} \sim 4,2 \cdot 10^{11}\text{ kHz}$ $47,85 \sim 170\text{ kJ/mol}$
Mittleres Infrarot [MIR]	$600\text{ cm}^{-1} \sim 4000\text{ cm}^{-1}$ ( $16,7\text{ }\mu\text{m} \sim 2,5\text{ }\mu\text{m}$ )	$1,8 \cdot 10^{10} \sim 1,2 \cdot 10^{10}\text{ kHz}$ $7,16 \sim 47,85\text{ kJ/mol}$
Fernes Infrarot [FIR]	$10\text{ cm}^{-1} \sim 600\text{ cm}^{-1}$ ( $100\text{ }\mu\text{m} \sim \text{ca. } 16,7\text{ }\mu\text{m}$ )	$2,9 \cdot 10^9 \sim 1,8 \cdot 10^{10}\text{ kHz}$ $1,19 \sim 7,16\text{ kJ/mol}$

Tabelle 3.1 Bereiche der Infrarot Spektroskopie.

Die Infrarot Spektroskopie ist eine Methode zur Aufnahme von molekularen Schwingungsspektren. Die aufgenommenen Spektren geben ein Bild über die molekulare Struktur einer Substanz. Die Grundlage der IR-Spektroskopie ist die Absorption von

elektromagnetischer Strahlung im infraroten Bereich, wo Schwingungsübergänge oder auch Rotationsübergänge von bestrahlten Molekülen angeregt werden, die zu Absorptionsbanden im IR-Spektrum führen.

Die Zeitdauer für eine Schwingungs- oder Rotationsanregung beträgt in etwa  $10^{-12}$  bis  $10^{-13}$  Sekunden [Lo, Zo 1998]. Lage und Intensität der Absorptionsbanden sind außerordentlich stoffspezifisch. Man kann daher durch direkten Vergleich von Spektren bekannter Substanzen mit Spektren unbekannter Substanzen diese Substanzen eindeutig identifizieren.

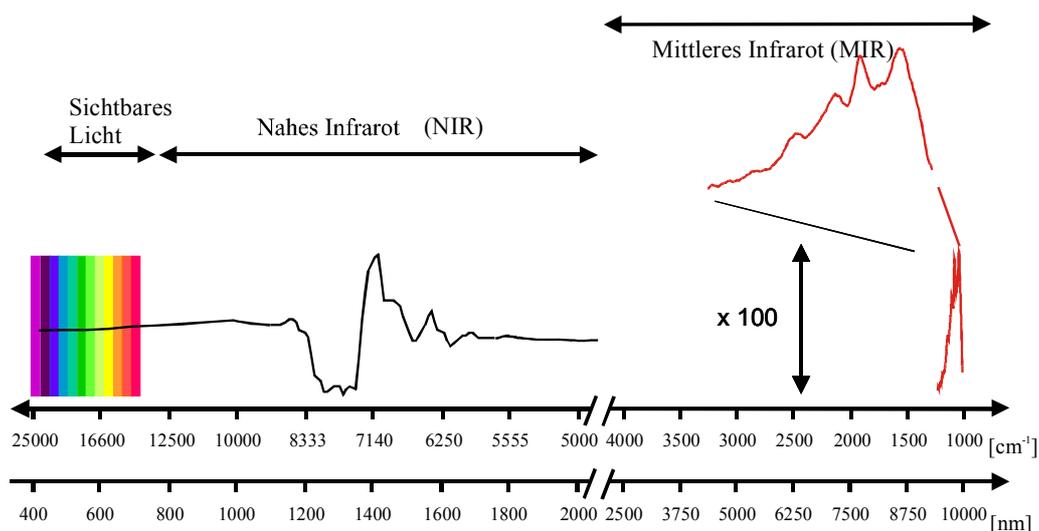


Abbildung 3.1 Absorptionsbanden für Glukose in NIR - und MIR – Bereich

Außerdem gibt das IR-Spektrum wertvolle Hinweise auf den molekularen Aufbau von unbekanntem Verbindungen, sodass deren Struktur erkennbar wird. Man erhält so Informationen über den molekularen Aufbau einer Substanz, die mit anderen Methoden nur schwer oder gar nicht zu erhalten wären. Daher steht die IR-Spektroskopie in ihrer Wichtigkeit gleichrangig neben anderen

Untersuchungsmethoden wie NMR (Nuclear Magnetic Resonance) oder MS (Massenspektroskopie).

Die Grundtöne der Absorptionsbanden finden sich für viele Moleküle im MIR-Bereich, die Kombinations- oder Obertöne im NIR-Bereich. Während man im MIR oftmals sehr scharfe Signale beobachtet, sind die Banden im nahen Infrarot durch die Überlagerung der Schwingungszustände deutlich verbreitert. Eine Zuordnung der Banden zu bestimmten Schwingungen im Molekül wie im MIR-Bereich ist daher oft schwierig oder gar nicht möglich, da sich besonders in einem Substanzgemisch die NIR-Banden der unterschiedlichen Substanzen überdecken können.

### 3.1.2 Mittelinfrarot - Spektroskopie (MIR)

Grundlage der Lichtabsorption ist die Wechselwirkung zwischen elektromagnetischer Strahlung und Materie. Die Intensitätsänderung von monochromatischem Licht in einer durchstrahlten Probe erfolgt nach dem Lambert - Beer'schen Gesetz:

$$I = I_0 e^{-\alpha d}$$
$$-\log \frac{I_1}{I_0} = \epsilon_\lambda c d \quad (3-1)$$

mit:

$I_0$  eintretende Intensität,

$I_1$  Intensität nach Durchgang durch die Probe,

$\epsilon$  dekadischer molarer Extinktionskoeffizient bei Wellenlänge  $\lambda$

$\alpha$                     Absorptionskoeffizient,  
d                        Schichtdicke der Probe,

Im MIR besteht im Bereich 9-10  $\mu\text{m}$  für Glukosemessungen der Nachteil, dass Wasser in diesen Spektralbereich eine starke Hintergrundabsorption zeigt. Bei der glukoserelevanten Wellenzahl von 1080  $\text{cm}^{-1}$  erreicht man in reinem Wasser eine Eindringtiefe von nur etwa 30  $\mu\text{m}$ .

Die Absorption der Infrarotstrahlung im MIR-Bereich wird durch Molekülschwingungen angeregt. Relevant für solche Schwingungen sind die Bindungen zwischen den Atomen im Molekül. Zur Erklärung der Molekülschwingungen greifen wir auf das Modell des zweiatomigen Moleküls zurück, das in Form zweier Massen, die elastisch durch eine Feder gekoppelt sind, dargestellt wird. Die beiden Massen können sich relativ zueinander bewegen, d.h. die Feder kann aus dem Gleichgewichtsabstand  $r_0$  heraus gedehnt oder komprimiert werden. Dieses Masse-Feder-System lässt sich durch ein parabelförmiges Potenzial beschreiben, dessen Scheitelpunkt bei  $r_0$  liegt (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.) und als Oszillator folgende, von der Masse der Atome ( $m_1, m_2$ ) und den aufeinander wirkenden Bindungskräften abhängige Schwingungsfrequenz hat [Gü 1996],

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (3-2)$$

wobei  $\mu = (m_1 + m_2) / (m_1 + m_2)$  die reduzierte Masse ist.

Ein System mit diesem Verhalten wird als harmonischer Oszillator bezeichnet. Quantenmechanisch betrachtet sind für einen harmonischen Oszillator nur diskrete Energieniveaus möglich. Diese werden erhalten durch:

$$E(\nu) = \left( \nu + \frac{1}{2} \right) \cdot h \cdot \nu_{\text{vib}} \quad (3-3)$$

wobei  $h$  das Planck'sche Wirkungsquantum ist und  $\nu = 0, 1, 2, \dots$  die Schwingungsquantenzahlen sind. Für  $\nu = 0$  hat der Oszillator aufgrund der Heisenbergischen Unschärferelation die Nullpunktsenergie

$$E = \frac{1}{2} h \nu_{\text{vib}} \quad (3-4)$$

Um die Übergänge zwischen verschiedenen Energieniveaus eines Moleküls zu verstehen, müssen zunächst die möglichen Energiebeiträge zur Gesamtenergie bilanziert werden. So wäre die Darstellung aller Energieanteile:

$$E_{\text{ges}} = E_{\text{el}} + E_{\text{vib}} + E_{\text{rot}} + E_{\text{mag}} \quad (3-5)$$

wobei  $E_{\text{ges}}$  die Gesamtenergie des Moleküls ist,  $E_{\text{el}}$  die Energie der elektronischen Niveaus im Molekül,  $E_{\text{vib}}$  die Summe der Schwingungsenergien der Atome im Molekül,  $E_{\text{rot}}$  die Summe der Rotationsenergien der Atome im Molekül um eine gemeinsame Achse und  $E_{\text{mag}}$  die Energie aus den magnetischen Eigenschaften der Kerne und Elektronenhüllen des Moleküls.

Der Energiebereich für die meisten Molekülschwingungen liegt zwischen 50 meV und 500 meV. Das entspricht der Photonenenergie der elektromagnetischen Strahlung im MIR-Bereich. Bedingung für einen Übergang ist stets, dass die Energiedifferenz zwischen Ausgangs- und Endzustand der Energie des eingestrahlteten Photons entspricht. Nach den Auswahlregeln der Quantenmechanik sind immer nur Übergänge zum nächsten benachbarten Schwingungsenergieniveau möglich, also  $\Delta\nu = \pm 1$ . Daraus folgt, dass

Übergänge zwischen zwei Schwingungsniveaus in einem harmonischen Oszillator immer den gleichen Energiebetrag  $\Delta E = h \nu$  haben.

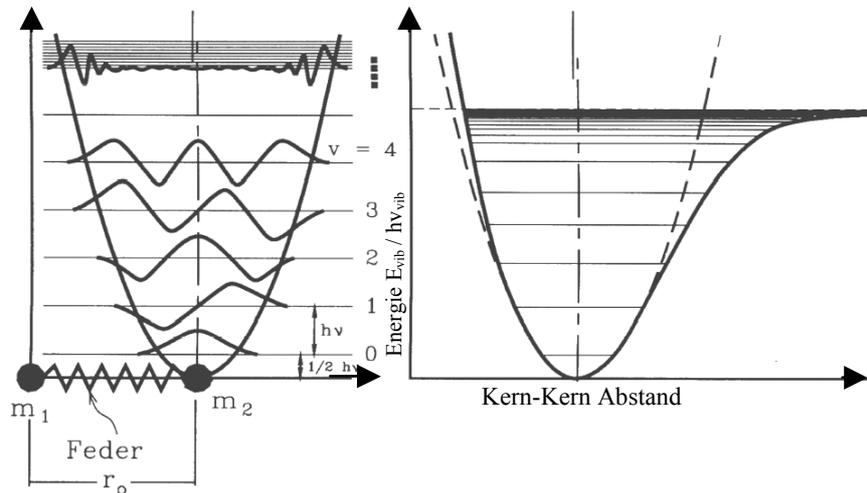


Abbildung 3.2 Die Darstellung zeigt links den Potenzialverlauf eines idealen harmonischen Oszillators und rechts den realitätsnahen Potenzialverlauf nach Morse [Sch 1994].

Mit der IR-Spektroskopie werden die Frequenzen von Biege- und Streckerschwingungen interatomarer Bindungen direkt gemessen. Diese Schwingungen lassen sich in zwei Gruppen einordnen: Valenz- und Deformationsschwingungen. Die Frequenzen der Schwingungen hängen direkt von den Massen der beteiligten Atome, der Stärke der Bindung und den Bindungslängen und -winkeln ab, also von allen Parametern, welche die Molekülstruktur ausmachen.

Damit wirkt das Infrarot-Spektrum von verschiedenen organischen Molekülen, in unserem Fall Glukose, wie eine Art Fingerabdruck ihrer Struktur, in dem sich winzigste Strukturveränderungen ausdrücken. Selbst Messungen an Zellen und Geweben *in vivo* sind damit möglich.

Um die Schwingungs- und Rotationsmoden eines Moleküls im Prinzip berechnen zu können, sind neben den Massen auch die

Koordinaten nötig. Für die Angabe der Position im Raum sind für jedes Atom drei Koordinaten notwendig, für N Atome also 3 N Koordinaten, welche als Translationsfreiheitsgrade bezeichnet werden. Zieht man von diesen 3 N Freiheitsgraden je drei Freiheitsgrade für die Angabe von Translation und Rotation des Gesamtmoleküls ab, so bleiben 3 N - 6 Schwingungsfreiheitsgrade für ein nichtlineares Molekül übrig. Für ein lineares Molekül ergeben sich 3 N - 5 mögliche Freiheitsgrade. Diese Freiheitsgrade werden auch als Normalschwingungen bezeichnet.

### 3.1.3 Abgeschwächte Totalreflexion (ATR) Spektroskopie

Tritt ein Lichtstrahl an der Grenzfläche von einem optisch dichteren Medium  $n_1$  ins optisch dünnere Medium  $n_2$  ein, so wird der Strahl, falls sein  $\theta$  Einfallswinkel größer als der  $\theta_g$  Grenzwinkel ist, total reflektiert (**Abb. 2.3**). Mithilfe des Snellius'schen Gesetzes:

$$n_1 \cdot \sin\theta = n_2 \cdot \sin\theta_r \quad (3-6)$$

wobei

$n_1 ; n_2$  Brechungsindex des jeweiligen Mediums

$\theta$  Einfallswinkel

$\theta_r$  Reflektionswinkel

ergibt sich der Grenzwinkel  $\theta_g$ :

$$\theta_g = \arcsin \frac{n_2}{n_1} \quad (3-7)$$

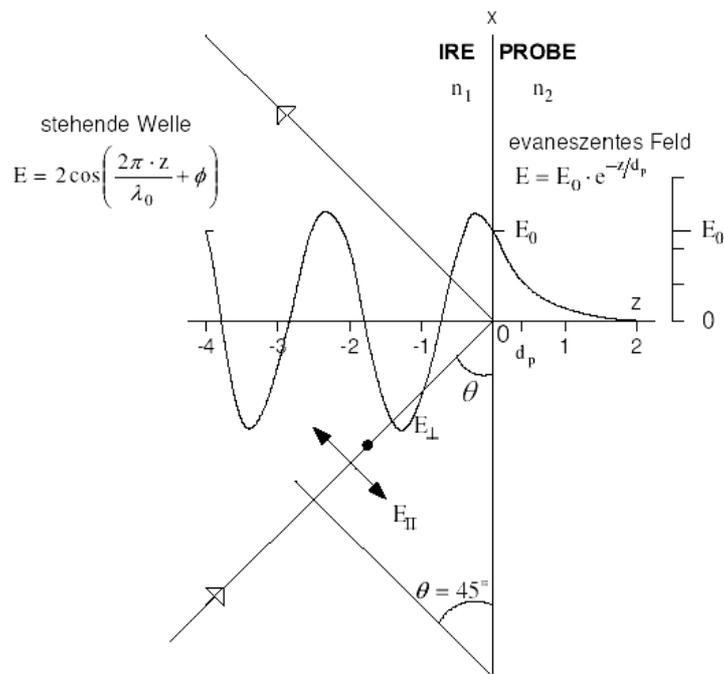


Abbildung 3.3 Schematische Darstellung der evaneszenten Welle an einer internen Reflexionseinheit (IRE). Abgebildet ist das elektrische Feld der elektromagnetischen Strahlung in einem Reflexionspunkt. Eine stehende Welle existiert innerhalb der IRE; außerhalb der IRE nimmt das evaneszente Feld exponentiell ab [Go, Ra 1999].

Im Falle der internen Totalreflexion bilden sich nach den Maxwell'schen Gleichungen durch Überlagerung der einfallenden und reflektierten elektromagnetischen Wellen stehende Wellen aus:

$$E = 2 \cdot \cos\left(\frac{2 \cdot \pi \cdot z}{\lambda_e} + \phi\right) \quad (3-8)$$

Sie verlaufen innerhalb des internen Reflexionselements (IRE) senkrecht zur total reflektierenden Oberfläche, in Richtung z. Dabei ist  $\lambda_e$ , für  $\lambda_1 = \frac{\lambda}{n}$  gegeben durch:

$$\lambda_e = \lambda_1 \cos \theta \quad (3-9)$$

$\theta$  wird als der Einfallswinkel des Strahls definiert und  $\phi$  entspricht der Wellenphase. Die Amplitude des elektrischen Feldes der stehenden Welle wird beim Übergang zum optisch dünneren Medium exponentiell abgeschwächt:

$$E = E_0 \cdot e^{-\frac{z}{d_p}} \quad (3-10)$$

Die Tiefe, in der die  $z$ -Komponente des elektrischen Feldes und damit auch die Intensität auf  $1/e$  abgeklungen ist, wird als Eindringtiefe bezeichnet:

$$d_p = \frac{\lambda}{2 \cdot \pi \cdot n_1 \sqrt{\sin^2 \theta - \left(\frac{n_1}{n_2}\right)^2}} \quad (3-11)$$

mit

$n_1, n_2$  Brechungsindex des jeweiligen Mediums

$\theta$  Einfallswinkel

$\lambda$  Wellenlänge

Für eine IRE aus ZnSe ( $n=2,43$ ) ergibt sich im MIR-Bereich für die Eindringtiefe bei einem Einfallswinkel  $\theta = 45^\circ$ :  $d_p = \frac{1}{5} \lambda$ , d.h. nach etwa einer Wellenlänge ist die Intensität des elektrischen Feldes auf etwa 1% gesunken.

### 3.1.4 Möglichkeiten zur Blutzuckerbestimmung mit spektroskopischen Methoden

Das von uns verfolgte Konzept der nichtinvasiven Blutzuckermessung mit spektroskopischen Methoden sieht so aus, dass mit Hilfe infraroter Strahlung aus Quantenkaskadenlasern Schwingungen der Glukose in der Gewebsflüssigkeit der oberen Hautschichten angeregt werden. Die Wellenlängen, die zur Anregung der Schwingungen verwendet werden können, sind die gleichen, die bei einer optischen Spektroskopie zu Banden im Absorptionsspektrum führen. Bei beiden Methoden, sowohl für Photoakustik wie auch für die optische Spektroskopie, wird Licht einer bestimmten Wellenlänge zur Anregung einer Schwingung absorbiert.

Bei der optischen Spektroskopie wird direkt das Verhältnis zwischen Ausgangsintensität des Lichts und der Lichtintensität nach der Anregung gemessen. Stattdessen wird bei der Photoakustik-Spektroskopie das Signal gemessen, das durch die Absorption in Form einer Wärmewelle entsteht. Daher gibt es keinen Grund zur Annahme, dass sich das Absorptionsspektrum grundlegend von einem Photoakustikspektrum der gleichen Probe unterscheidet, was schon bei der Untersuchung von Spurengasen, bei der die Photoakustik - Spektroskopie überwiegend eingesetzt wird, gezeigt werden konnte [Sch. 1994].

Die Verwendung von Spektrenbibliotheken für diese Aufgabe der Wellenlängenbestimmung wäre nur von geringem Nutzen, da diese Spektren in großem Ausmaß sowohl bei der Lage als auch bei der Intensität der Banden von den Spektren der gleichen Substanz abweichen können, wenn diese z.B. in wässriger Lösung aufgenommen wurden. Aus diesem Grunde wurde zunächst ein

Spektrum einer wässrigen Glukoselösung aufgenommen. In dem für die Glukose relevanten Spektralbereich absorbiert nicht nur Glukose, sondern eine Vielzahl anderer Stoffe, die zum Teil auch in nennenswerter Konzentration im Blut vorkommen. Deshalb wurden Lösungen untersucht, in denen Glukose mit diesen Stoffen gemischt wurden, um den störenden Einfluss dieser Substanzen auf die Bestimmung der Glucosekonzentration zu bestimmen. In abschließenden Untersuchungen wurde zunächst die Glukosekonzentration in Blutseren ermittelt und schließlich in Vollblut, das im Unterschied zum Blutserum noch alle zellulären Bestandteile enthält.

Bei *in vivo* Studien ist es denkbar, dass nur der Glukosegehalt des interstitiellen Gewebswassers bestimmt werden kann. Dies wäre an sich kein Nachteil für die Blutzuckerbestimmung, da die Konzentrationen der Glukose im Blut und im Gewebswasser korrelieren, wenn auch mit einer kleinen zeitlichen Verschiebung im Minutenbereich [Li 2005]. Aus diesem Grund wäre es hilfreich, die spektroskopische Eigenschaften des Gewebes zu kennen, da die Strahlung erst durch die obersten Hautschichten (*Stratum corneum*) dringen muss (Abbildung 3.24), bis sie eine glukosehaltige Schicht erreicht. Allerdings ist eine Untersuchung des Gewebes mithilfe der ATR-Spektroskopie nicht möglich, da die Eindringtiefe der Strahlung in die Probe bei dieser Art der Spektroskopie zu gering ist (siehe Gleichung (3-11)). Messungen mit der ATR-Spektroskopie können somit nur bei *in-vitro* Proben stattfinden. Der Nachteil, keine Voruntersuchungen des Gewebes durchführen zu können, ist allerdings von geringer Bedeutung. Die obersten Hautschichten bestehen hauptsächlich aus Proteinen, deren Absorptionseigenschaften sich sehr ähnlich sind.

Prinzipiell kann jede Substanz die Glukosebestimmung auf zwei Weise störend beeinflussen. Die eine ist, dass die Substanz eine

Absorptionsbande bei einer Wellenlänge besitzt, die sehr dicht bei der Wellenlänge der Glukose liegt. Dies würde dazu führen, dass durch eine hohe Konzentration der Störsubstanz eine hohe Glukosekonzentration vorgetäuscht würde, so dass bei einer unbekanntem Konzentration dieser Substanz die Bestimmung der Glukosekonzentration fehlerhaft ist. Die zweite Möglichkeit ist, dass die Substanz mit der Glukose reagiert bzw. Wechselwirkung zeigt. Dies hätte zur Folge, dass sich die Absorptionsbanden in ihrer Lage und in ihrer Intensität verändern könnten, sodass die Messungen bei den "falschen" Wellenlängen durchgeführt würden.

Die Schwingungsanregung der Glukosemoleküle wurde durch Einsatz von Quantenkaskadenlasern erreicht, die Licht innerhalb eines sehr schmalen Frequenzbereiches abstrahlen. Deshalb war es zwingend erforderlich, die gewünschten Wellenlängen zu ermitteln, um mit diesen Ergebnissen die passenden Quantenkaskadenlaser einsetzen zu können.

Zur *in-vitro*-Analyse von Blut-Mikroproben wurden in "Main – Kinzig – Klinik" im Krankenhaus Gelnhausen seitens Dr. F. von Germar [vGe, vLi, Mä 2003] und am Institut für Biophysik von Dr. G. Hosafci (jetzt I. Klein) [Ho, Mä 05] Messungen mit einer Mikro-ATR Messzelle (Abbildung 3.4) in MIR - Bereich und insbesondere auch zur Untersuchung des Glukosefingerabdrucks (Abbildung 3.6) durchgeführt. Diese Messungen dienten als Voruntersuchungen für den hier beschriebenen photoakustischen Ansatz zur *in-vivo*-Glukosemessung. Aus den Korrelationen der IR-Absorptionswerte mit konventionell ermittelten Laborwerten können Kreuzkorrelationen erstellt werden, die die Bestimmung von Blutinhaltsstoffen ermöglichen. In einer vorbereitenden Messungsreihe dass, F. von Germar (2002 – 2003) durchführte, wurde eine deutliche Korrelation für Glukose erstellt.

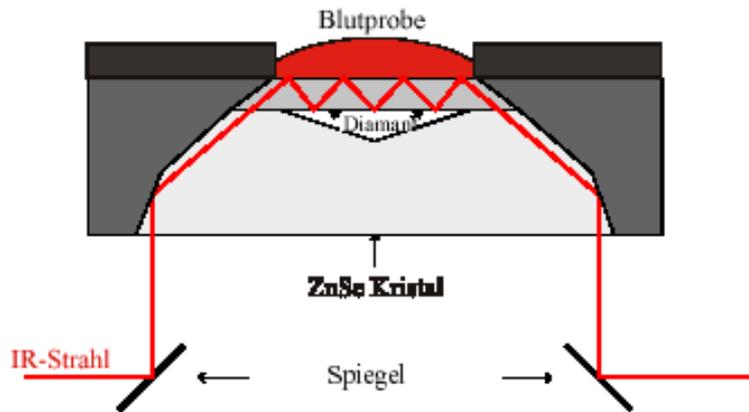


Abbildung 3.4 Mikro-ATR Zelle zur Glukosemessung von Vollblut. Das Messlicht wird über einem ZnSe-Block in eine dünne Diamantscheibe ein- und aus ihr ausgekoppelt. Innerhalb der Diamantscheibe wird das Messlicht etwa sieben bis zehn Mal total reflektiert [Ho. 2005]

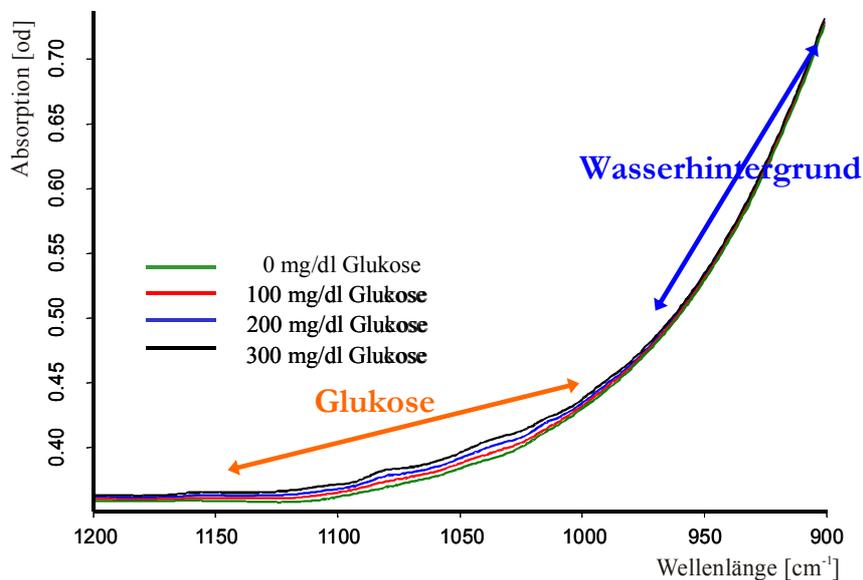


Abbildung 3.5 ATR - Einkanalspektren von Glukose in Wasser. Der Wasseruntergrund liegt um etwa zwei Größenordnungen höher als die Glukosewerte der ATR - Differenzspektren (Abbildung 3.6).

Bei der Untersuchung von Glukose konnten im Spektralbereich zwischen  $1200\text{ cm}^{-1}$  und  $900\text{ cm}^{-1}$  fünf Banden identifiziert werden, die im Weiteren für die Konzentrationsvorhersage herangezogen wurden.

Diese Banden liegen bei  $1152$ ,  $1106$ ,  $1080$ ,  $1036$  und  $992\text{ cm}^{-1}$  (Abbildung 3.6).

Durch die Verwendung eines Bezugspunktes, an dem Glukose keine oder nur minimale Absorption besitzt, kann die Vorhersagegenauigkeit weiter verbessert werden. Als solche Bezugspunkte bieten sich die benachbarten Minima der Banden an.

Diese Punkte liegen bei ca.:  $1181$ ,  $1140$ ,  $1094$ ,  $1066$ ,  $1014$ ,  $960\text{ cm}^{-1}$  (Abbildung 3.6).

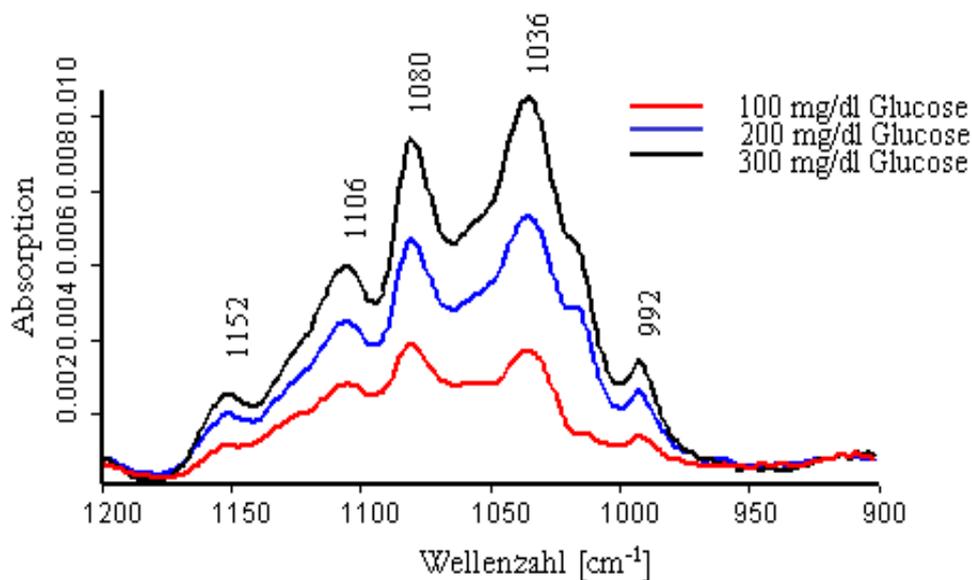


Abbildung 3.6 ATR-Spektren von Glukose in Wasser für drei verschiedene physiologisch relevante Konzentrationen; die Wasserabsorption wurde abgezogen. Die Schichtdicke der infraroten Strahlung in die Glukoselösung an der Mikro-ATR-Zelle kann bei circa 10 Reflexionen mit etwa  $6\text{ }\mu\text{m}$  abgeschätzt werden. [vGe, Mä, vLi, 2003].

Bei einer in den Messungen verwendeten spektrale Auflösung von  $2\text{ cm}^{-1}$  können zur Konzentrationsbestimmung bei Beschränkung auf den Spektralbereich zwischen  $1180\text{ cm}^{-1}$  und  $960\text{ cm}^{-1}$  etwa 110 Messpunkte verwendet werden. Dabei würde in einem künftigen Messgerät jeder Messpunkt einem Quantenkaskadenlaser entsprechen, so dass solch eine Auswertung nur sinnvoll ist, um eine bestmögliche, ideale Glukosebestimmung anzuzeigen. In einer ersten Vereinfachung wurden alle der 11 oben genannten Wellenlängen zur Auswertung herangezogen (5 Maxima und 6 Minima), in eine weiteren Vereinfachung werden nur die 5 Maxima und das Minimum ( $1180\text{ cm}^{-1}$ ) als Bezugspunkt berücksichtigt. Diese Vereinfachung würde gleichzeitig eine Reduktion der verwendeten Quantenkaskadenlaser auf nur 6 Laser statt der vorherigen 11 bedeuten.

Untersuchungen von Blutkontrollseren, die am Institut von Biophysik durchgeführt worden sind [Ho. 2005], ergaben sehr gute Korrelationen. Dabei wurden wässrige Glukoselösungen, Normalseren, in denen verschiedene Substanzen in normalen Konzentrationen vorlagen, und pathologische Seren, bei denen die Konzentrationen der Stoffe pathologische Werte besaßen, in einem Messansatz verwendet. Auch bei diesen Messungen konnte ein sehr befriedigendes Vorhersageergebnis erzielt werden. Deshalb wurden alle möglichen Kombinationen der 11 Messpunkte getestet, um zu sehen, bei welchen Messpunkten und vor allem mit wie vielen Messpunkten eine akzeptable Vorhersagegenauigkeit erzielt werden kann. Um eine hohe Vorhersage- oder Messgenauigkeit zu erzielen, ist es unter Umständen nicht nötig, den kompletten kontinuierlichen Spektralbereich eines FTIR-Spektrometers (Fourier Transform Infrarot Spektrometer) auszunutzen, sondern es reicht, sich auf wenige, substanzrelevante Wellenlängen zu beschränken.

Die mittels multivariater Regressionsanalyse (Partial Least Square) berechnete Korrelation und damit die Vorhersagegenauigkeit steigt mit der Anzahl relevanter Wellenlängen (Abbildung 3.7, Abbildung 3.8). Hier wurde in allen Fällen eine Kreuzvalidierung durchgeführt [Ho, Kl 2003-2005]. Das bedeutet, dass alle Spektren zur Bildung eines Kalibriersatzes herangezogen wurden mit Ausnahme eines einzigen Spektrums (*leave - one - out - Methode*), mit dem die Vorhersagegenauigkeit überprüft wird.

Diese Berechnung wird mit jedem Spektrum wiederholt, so dass am Ende aus jedem Spektrum einmal die Glukosekonzentration bestimmt wurde, unter Verwendung der restlichen Spektren als Kalibrierungsmodelle.

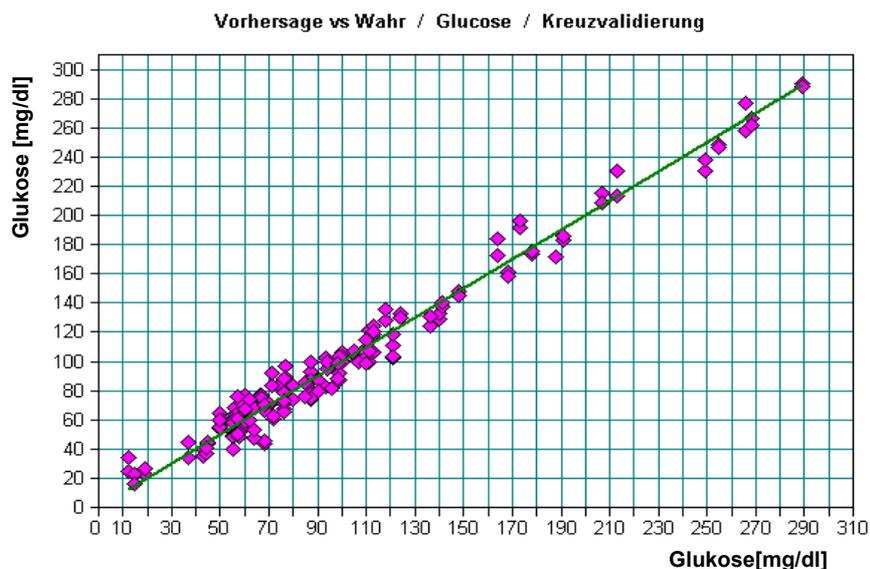


Abbildung 3.7 Glukosemessung an Blutseren. Die Korrelation der ATR-Messwerte mit zwei Wellenzahlen, der eine nicht glukosenrelevante ( $1181\text{cm}^{-1}$ ) und der zweiter glukoserelevante ( $960\text{cm}^{-1}$ ) gegen die mit klinischer Standardanalyse gemessenen Werte ergibt einen mittleren Messfehler von etwa  $24,2\text{mg/dl}$  im Messbereich von etwa  $0 - 540\text{mg/dl}$  der Glukosekonzentration. [ Mä, vLi, 2003 (Szeged)]

Im Korrelationsdiagramm werden auf der x-Achse die tatsächlichen Glukosekonzentrationen der Proben aufgetragen, auf der y-Achse die Werte, die aus den Spektren berechnet worden sind. Hier muss berücksichtigt werden, dass auch die Referenzwerte (tatsächliche Konzentration) Fehlern durch die klinische Laboranalyse unterworfen sind. Die durchgezogene Gerade in diesen Diagrammen stellt dabei keine Regressionsgerade dar, sondern zeigt nur die ideale Lage aller Messpunkte. Je näher ein Punkt an dieser Geraden liegt, desto genauer konnte die Glukosekonzentration aus dem entsprechenden Spektrum ermittelt werden. Die Abweichungen der Lage der einzelnen Punkte zu der idealen Geraden führt zum (RMSECV - Wert Root of Mean Square Error of Cross Validation), der umso besser ist, je kleiner er ist.

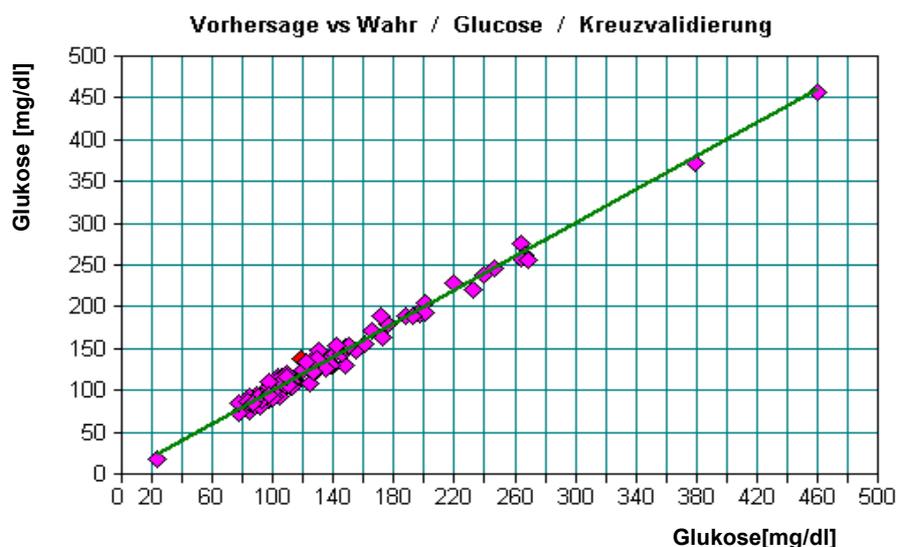


Abbildung 3.8 Eine Erhöhung von zwei auf sechs relevante Wellenlängen; nicht glukosenrelevante ( $1181\text{ cm}^{-1}$ ) und glukoserelevante ( $1140, 1094, 1066, 1014, 960\text{ cm}^{-1}$ ) verringert die Fehlerbreite bei der Bestimmung der Glukosekonzentration von  $24,2\text{ mg/dl}$  auf  $5,1\text{ mg/dl}$ . Die mittels ATR - Spektroskopie gezeigte Vorhersagegenauigkeit künstlicher Seren stimmt hier im etwa mit der überein, die mit moderne Blutzuckermessgeräten mit Teststreifen erreicht werden die Diabetikern zur Verfügung gestellt werden [Mä, vLi, 2003 (Szeged)]

Es musste entschieden werden, mit wie vielen Lasern gearbeitet werden soll. Eine geringere Anzahl an Quantenkaskadenlaser bedeutet sicherlich neben einem niedrigeren Preis auch eine einfachere Optik. Eine größere Anzahl heißt nicht unbedingt, dass ein kleinerer Vorhersagefehler erzielt wird. Trotzdem könnte damit eine höhere Zuverlässigkeit und Toleranz gegen störende Substanzen erreicht werden. Bei den bisherigen Messungen wurden Wellenzahlen bevorzugt, bei denen Glukose besonders stark bzw. schwach absorbiert. Diese Wellenzahlen müssen nicht zwangsläufig die besten Wellenzahlen für die Glukosebestimmung in einer so komplizierten Matrix wie Blut sein. Ausgehend von diesen Voruntersuchungen wurde entschieden, den in dieser Arbeit beschriebenen Aufbau mit bis zu 6 diskreten Quantenkaskadenlaser - Wellenlängen für die photoakustische Glukosemessung zu realisieren.

## **3.2 Quantenkaskadenlaser (QCL)**

### **3.2.1 Prinzip des Halbleiterlasers**

Ein Halbleiterlaser emittiert Licht durch die Rekombination von Elektronen aus dem Leitungsband und Löchern im Valenzband unter Überbrückung der Bandlücke des Materials. Der Laser besteht im Prinzip aus drei Komponenten:

- einem aktiven Medium
- einem Pumpprozess
- einem Resonator.

Das aktive Medium ist der Teil, in dem durch optische Übergänge die stimulierte Emission stattfindet. Durch den Pumpprozess wird das aktive Medium in den angeregten Zustand gebracht. Der Resonator sorgt für die Rückkopplung der emittierten Strahlung in das aktive Medium. Innerhalb des Resonators wird also die Energie in Form von Wellenpaketen gespeichert und in das verstärkende aktive Medium zurückgekoppelt. Der Strahl wird dann durch die Facette ausgekoppelt.

Ein Halbleiterlaser ist einfach aufgebaut: Ein pn-Übergang wird durch Strominjektion in einen Nichtgleichgewichtszustand gebracht, und als Resonator dienen die Halbleiter-Endflächen. Eine Verbesserung hinsichtlich der Schwellenstromdichte bildet die Doppelheterostruktur. Hierbei wird eine Halbleiterschicht mit einer geringeren Bandlücke zwischen zwei Schichten mit einer größeren Bandlücke gebracht. Elektronen werden über den pn-Übergang in die aktive Zone injiziert und durch die hohe Potentialbarriere an einer weiteren Diffusion in die p-Zone gehindert. Ist die mittlere aktive Zone kleiner als die de-Broglie-Wellenlänge der Ladungsträger, so sind die Energiezustände, die die Ladungsträger einnehmen können, quantisiert. Übergänge finden also nur noch zwischen diskreten Energiezuständen statt.

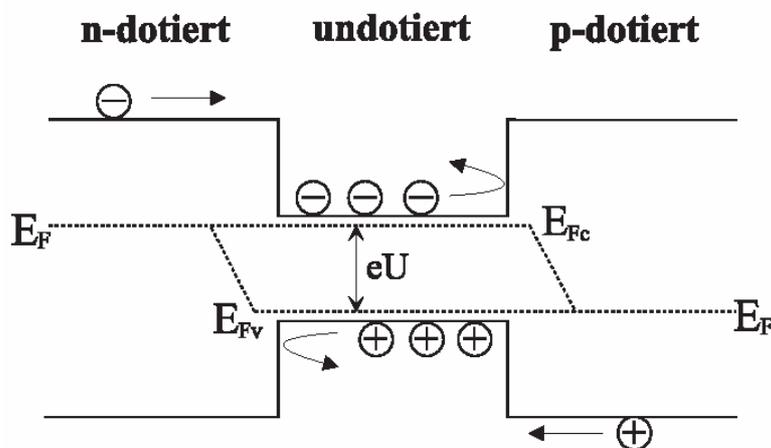


Abbildung 3.9 Prinzip des Doppelheterostrukturlasers

In einem Halbleiter im thermodynamischen Gleichgewicht fallen die Quasiferminiveaus für Elektronen im Leitungsband  $E_{Fc}$  und Löcher im Valenzband  $E_{Fv}$  zusammen und sind mit der Fermienergie  $E_F$  identisch. Wird die aktive Zone in einen Nichtgleichgewichtszustand gebracht, gibt es im Valenzband mehr Löcher und im Leitungsband mehr Elektronen. Die Quasifermienergien spalten im Bereich der aktiven Zone wieder auf. Der Energieunterschied zwischen den Quasiferminiveaus hängt von der angelegten Spannung  $U$  ab und ist:

$$E_{Fc} - E_{Fv} = eU \quad (3-12)$$

wobei  $e$  die Elementarladung ist.

Damit Inversion herrscht, muss die Bernard-Durraffourge-Laserbedingung erfüllt sein [Be, Du, 1961]:

$$h\nu < E_{Fc} - E_{Fv} = eU > E_g \quad (3-13)$$

Die Aufspaltung der Quasiferminiveaus muss größer sein als die Energie der stimuliert emittierten Photonen. Dies ist gerade der Fall, wenn die Aufspaltung größer oder gleich der Bandlücke  $E_g$  ist. Tritt Strahlung in einen invertierten Halbleiter ein, so nimmt die Photonendichte  $s$  im Halbleiter mit der Laufstrecke  $z$  zu. Der Halbleiter fungiert als optischer Verstärker. Dies kann durch das Lambert-Beer'sche Gesetz beschrieben werden,

$$s_z = s_{z=0} \cdot e^g \quad (3-14)$$

wobei die optische Verstärkung  $g$  der negativen Dämpfung  $\alpha$  entspricht, also  $g = -\alpha$ . Der optische Gewinn ist eine Funktion, die von der Energie  $h\nu$  des eingestrahlt Lichts und den Ladungsträgerdichten der Elektronen und Löcher bestimmt wird. Die Ladungsträgerdichte, bei der das Licht mit derselben Photonendichte

wieder den Halbleiter verlässt, der Halbleiter für die eingestrahle Wellenlänge also transparent wird, nennt man Transparenzdichte  $n_{\text{trans}}$ . Die Bernard – Durraffourge - Laserbedingung ist erfüllt [Ha 1965], es befinden sich im Leitungsband mehr Elektronen und im Valenzband mehr Löcher; es herrscht Inversion.

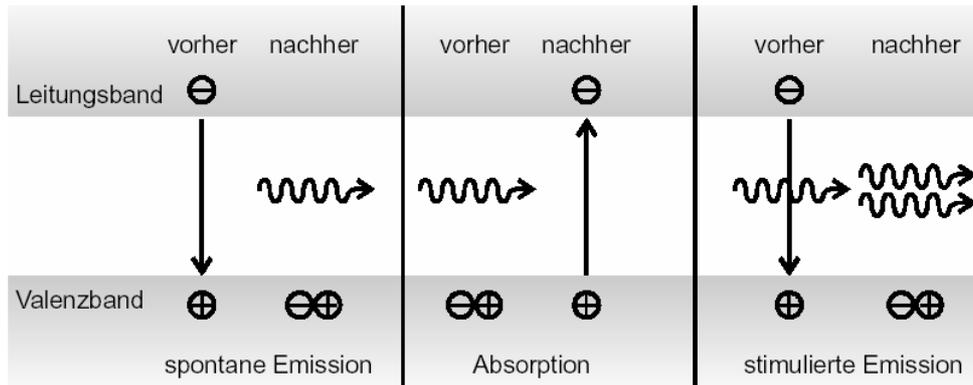


Abbildung 3.10 Graphische Darstellung von Strahlungsprozessen. Mögliche Emissions - Absorptionsprozesse im Halbleiter.

Mit einem Halbleiterlaser kann Strom direkt in Laserlicht umgewandelt werden und zwar mit sehr hoher möglicher Modulationsfrequenz. Der Laserwirkungsgrad ist sehr hoch und erreicht bis zu 50%. Der Hauptunterschied zwischen anderen Lasern auf atomarer oder molekularer Basis und den Halbleiterlasern besteht darin, dass die Energieniveaus im Halbleiter als kontinuierliche Verteilungen und nicht als diskrete Zustände behandelt werden müssen. Demzufolge findet der Laserübergang nicht zwischen zwei genau definierten Energieniveaus statt, sondern zwischen Zuständen, die eine Energieverteilung aufweisen.

Die für einen Laserbetrieb notwendige Besetzungsinversion zwischen zwei Energiezuständen wird im Halbleiterlaser zwischen dem Leitungs- und dem Valenzband erzeugt. Elektronen, die durch irgendeinen Pumpprozess vom Valenzband ins Leitungsband befördert wurden, fallen dort innerhalb von ca.  $10^{-13}$  Sekunden in die

untersten Zustände. Jedes Band bildet ein Quasikontinuum, dessen Zustände nach dem Pauli-Prinzip besetzt werden (Fermi –Dirac - Statistik). Im Halbleiterlaser ist die Ausdehnung der Laserstrahlung senkrecht zur Ebene des p-n-Übergangs grösser als die Dicke  $d$  der aktiven Schicht, so dass der Laserstrahl in die p- bzw. n-Region hineinreicht. Da das Laserlicht nur von einer schmalen Zone von rund  $50\ \mu\text{m}$  Seitenlänge emittiert wird, weist der austretende Strahl aufgrund der Beugung eine große Divergenz von bis zu  $50^\circ$  auf. In gewöhnlichen Halbleiterlasern wird Licht durch Rekombination von Elektronen aus dem Leitungsband und Löchern im Valenzband unter Überbrückung der Bandlücke des Materials emittiert. Dagegen propagieren in einem Quantenkaskadenlaser Elektronen zwischen den Subbändern einer Potentialleiter von gekoppelten Quantentöpfen. Durch die Wahl der Schichtdicken des Übergitters und der Stärke des angelegten elektrischen Feldes können die Lebensdauer der Zustände und Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Energieniveaus abgestimmt werden, um Besetzungsinversion in zwei Subbändern zu erreichen. Eine solche von der funktionalen Abfolge von Injektor / aktiver Bereich / Kollektor aufgebaute Struktur wird vielfach wiederholt. Die Strahlungsfrequenz wird durch den Energieabstand der Subbänder bestimmt, zwischen denen der strahlende Übergang stattfindet, so dass theoretisch mit kleiner werdendem Abstand beliebig große Wellenlängen erreicht werden können.

### 3.2.2 Funktionsweise und Aufbau des QCL

Bereits 1971 wurde das Prinzip eines Festkörperlasers beschrieben, dessen laseraktiver Übergang, anders als beim Diodenlaser, im Leitungsband stattfindet [Kaz 1971]. Dieser Lasertyp wird deshalb auch als Intraband- oder Intersubband-Laser bezeichnet. Die Anordnung von bis zu 40 laseraktiven Zonen im Halbleiterkristall ermöglicht es einem Elektron, mehrere Photonen zu erzeugen. Von dieser Eigenschaft leitet sich der Name des Quantenkaskadenlasers ab.

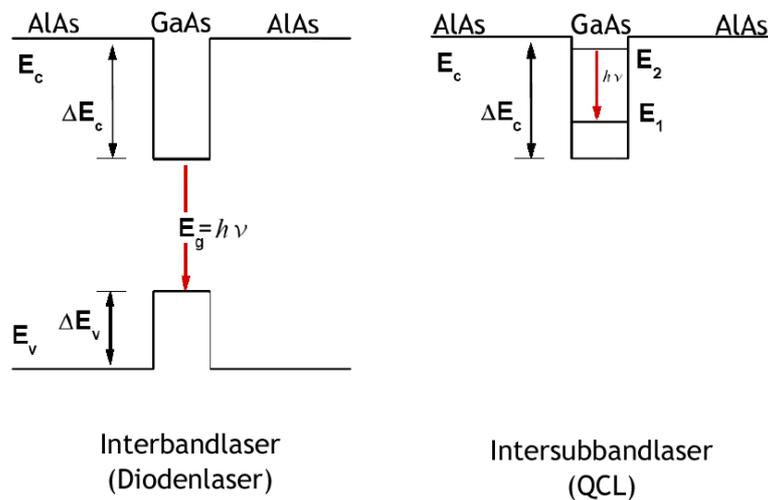


Abbildung 3.11 Interband- und Intersubband Übergänge bei Halbleiterlasern und QCLs [www.public.tu-bs.de]

Das erste funktionsfähige Exemplar dieses neuen Festkörperlasers wurde erst 1994 in den Bell - Labs der Öffentlichkeit vorgestellt [Fai 1994]. Seitdem hat die Weiterentwicklung des QCLs große Fortschritte erzielt. Der QCL kann, in Wellenlängenbereich zwischen  $3,4 \mu\text{m} \sim 141 \mu\text{m}$  [Hö, Re 2005] hergestellt werden und sowohl gepulst als auch im Dauerstrich (cw) betrieben werden. Die neuesten Typen dieses Lasers verbinden eine gute Strahlqualität mit einer hohen Ausgangsleistung und einer einfachen Handhabung. Da QCLs

Halbleiterlaser sind, lassen sie sich in einer kompakten Bauform herstellen und sind, wenn sie in großen Stückzahlen produziert werden, preiswert. Der Bereich, in dem der QCL abgestimmt werden kann, beträgt einige Wellenzahlen [Fai 1998]. Der Festkörperkristall, aus dem der QCL besteht, wird durch Molekularstrahlepitaxie (MBE) aus verschiedenen Halbleitermaterialien schichtweise hergestellt. Der kompakte Kristall mit einer Länge von 1 bis 3 mm, einer Breite von 300  $\mu\text{m}$  und einer Dicke der aktiven Region von 50  $\mu\text{m}$ , wird elektrisch leitend auf einem Kupferblock fixiert (Abbildung 3.12). Molekularstrahlepitaxie (MBE) ist eines der wichtigsten epitaktischen Verfahren für die Herstellung von Halbleiter-Heterostrukturen. Dabei werden die Stoffe, aus denen eine Struktur bestehen soll, beispielsweise Gallium, Arsen und Aluminium, im Vakuum in Effusionszellen verdampft und als gerichtete Molekülstrahlen auf eine Unterlage, das Substrat, aufgedampft. Die Schichtfolgen lassen sich beliebig kombinieren.

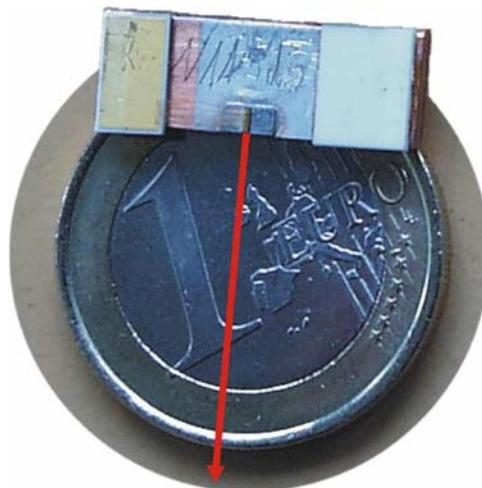


Abbildung 3.12 Foto des QCLs mit Größenvergleich. Auf dem Kupferblock ist in der Mitte der Resonator zu erkennen. Der rote Pfeil deutet die Emissionsrichtung an. Am Rande dieses Kupferblocks ist elektrisch isoliert eine Goldschicht aufgetragen. Diese Goldschicht wird über einen Draht mit dem Resonator verbunden, so dass der Stromkreis des Lasers über den Kupferblock und die Goldschicht geschlossen werden kann. Die Bruchkanten des Kristalls dienen in der Regel ohne weitere Beschichtung als Resonatorspiegel.

Je nach Ausführung können auf einem Kupferblock ein oder mehrere QCL-Kristalle appliziert sein. Dadurch besteht die Möglichkeit, im experimentellen Aufbau nur durch Umschalten des Stromkreises einen oder mehrere QCLs zu betreiben. Der aktive Laserübergang findet beim QCL im Leitungsband statt. Dieser Übergang wird möglich durch eine besondere Potentialtopfstruktur im Leitungsband des Resonators. Unterschiedliche Halbleitermaterialien, wie z.B. Al-In-As und Ga-In-As, werden in verschiedenen Schichtdicken durch Molekularstrahlepitaxie (MBE) aufgebracht. Die Höhe des niedrigsten erlaubten Energieniveaus in einem rechteckigen Potentialkasten ist umgekehrt proportional zum Quadrat der Topfbreite. Da die Topfbreite direkt mit der Schichtdicke der jeweiligen Halbleiterschicht korreliert, können durch geeignete Wahl von Halbleitermaterialien und Schichtdicken der Potentialtopfverlauf und die Energieniveaus nach Wunsch modelliert werden. Der Schichtaufbau des QCLs besteht dabei aus einer periodischen Abfolge von bis zu 40 aktiven Regionen, die aus Injektor- bzw. Extraktor-Regionen besteht.

Der Lichtverstärkungsprozess im QCL beruht auf einem leitungsbandinternen Übergang der Elektronen von einem Potentialtopf in den nächsten. Um eine Potentialtopfstruktur zu erzeugen, werden Halbleitermaterialien mit unterschiedlichen Bandlücken aufeinander aufgebracht. Die Tiefe der Potentialtöpfe wird durch den Unterschied zwischen den Bandlücken eingegeben [Cap 1999]. Die Breite der Potentialtöpfe ist durch die Dicke der Halbleiterschichten gegeben. Quantenmechanische Rechnungen ergeben für solche rechteckigen Potentialtöpfe, dass die Höhe des niedrigsten erlaubten Energieniveaus proportional zum Quadrat der Topfbreite ist [Cap 1999]. Wenn nun ein Elektron aus dem niedrigsten Niveau eines schmalen Energietopfes in einen breiten

Topf tunnelt, kann es dort in das niedrigere, zu diesem Topf gehörige niedrigste Niveau übergehen. Dabei sendet es die Differenz der potentiellen Energie in Form eines Photons aus. Somit kann durch die Dicke der aufgetragenen Halbleiterschichten die Energie und damit die Frequenz des emittierten Lichts vorgegeben werden. Eine untere Grenze der Wellenlänge wird durch die Differenz der Bandlücken der beiden Halbleitermaterialien vorgegeben, weshalb QCLs auf AlInAs / InGaAs Basis für Wellenlängen ab  $3,4 \mu\text{m}$  [Fai 1997] hergestellt werden können.

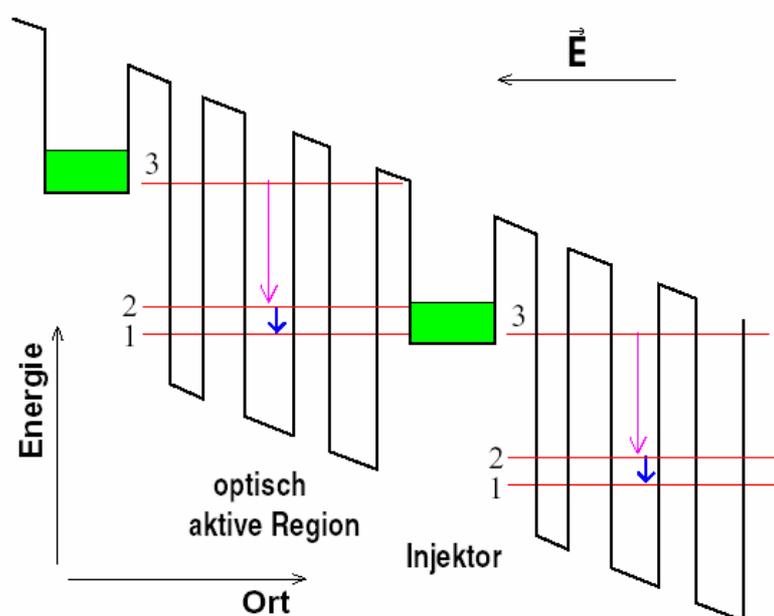


Abbildung 3.13 Energiediagramm des Leitungsbandes in der aktiven Region eines Quantenkaskadenlasers. Der Elektronenfluss erfolgt von links nach rechts, die über der aktiven Region abfallende Spannung beträgt ca. 250 mV [Gma 99]

Die Elektronen werden durch eine AlInAs-Barriere in das Energieniveau 3 injiziert. Die Wellenfunktion der Elektronen in Niveau 3 überlappt kaum mit der von Elektronen in Niveau 2, was zu einer Lebensdauer der Elektronen in Niveau 3 von ca. 2 ps führt. Die

Wellenfunktionen der Niveaus 2 und 1 überlappen deutlich besser, außerdem entspricht ihr energetischer Abstand von 41,7 meV der Energie eines optischen Phonons. Das führt dazu, dass Elektronen in Niveau 2 eine Lebensdauer von ca. 0,2 ps haben. So kommt eine Besetzungsinversion zwischen Niveau 3 und 2 zustande, die zur Verstärkung des Lichtfeldes genutzt werden kann. (Abbildung 3.13), [Gma 1999].

Die Elektronen verbleiben nach der Lichtemission im Leitungsband, weshalb QCLs als **Intraband**-Halbleiterlaser bezeichnet werden. Diodenlaser und Quantum Well Laser dagegen sind **Interband**-Laser (Abbildung 3.11) Da die Elektronen im Gegensatz zu Interbandlasern wie z.B. Diodenlasern nicht durch den Lichtemissionsprozess verloren gehen, können sie aus der aktiven Region durch ein System von Potentialtöpfen weitergeführt werden. Nach einer gewissen Strecke erreichen sie dank der für den Stromfluss angelegten Spannung wieder einen ausreichenden Abstand zu den Potentialtopfböden und können dann wieder in einer weiteren aktiven Region in Niveau 3 injiziert werden. Somit können diese Regionen kaskadenartig hintereinander geschaltet werden, was dazu führt, dass ein einzelnes Elektron beim Durchgang durch den Laser mehrere Photonen zum Laserlicht beisteuern kann. Die Leitung der Elektronen von einer aktiven Region zur nächsten muss so erfolgen, dass die Elektronen weder ins Kontinuum des Leitungsbandes entweichen noch mit positiven Löchern im Valenzband rekombinieren. Dies wird durch eine regelmäßige Topfstruktur erreicht, die mit ihren erlaubten Energieniveaus ein Subband ausbildet, das die Elektronen in das Injektorniveau der nächsten aktiven Region führt.

Der Hauptverlustmechanismus des QCLs ist das Entweichen der Elektronen aus den Töpfen (insbesondere Niveau 3 in Abbildung 3.14) in das Kontinuum des Leitungsbandes. Des weiteren können

Elektronen spontan in Niveau 2 übergehen. Dieser Prozess wird umso stärker, je kleiner der energetische Abstand zwischen Niveau 3 und 2 wird. Ein weiterer, schwächerer Verlustkanal für die Lichtverstärkung ist der spontane Übergang der Elektronen von Niveau 3 zu 1. Dies alles führt dazu, dass der Laser gekühlt werden muss. Als Faustregel kann man annehmen, dass für eine kürzere Wellenlänge eine niedrigere Temperatur benötigt wird

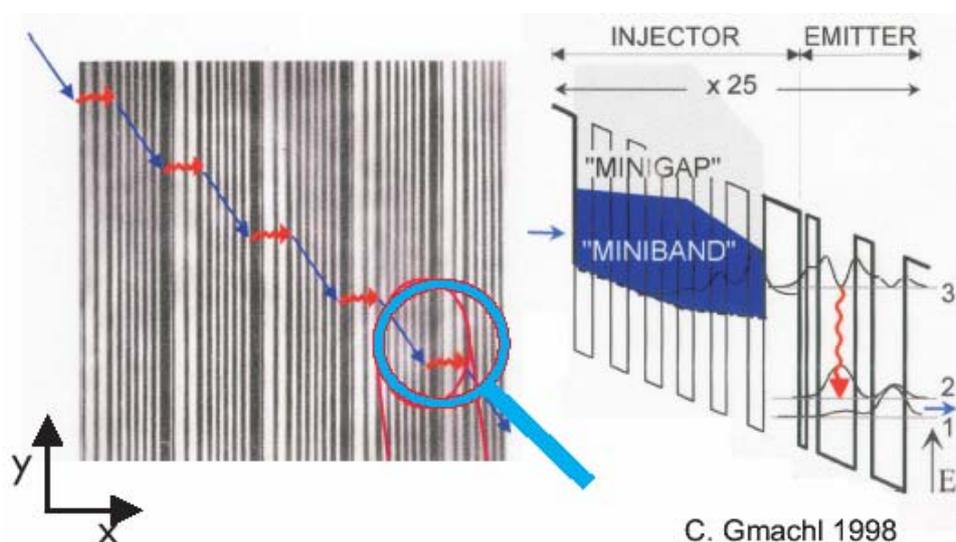


Abbildung 3.14 Links ist eine Aufnahme der Schichtstruktur der aktiven Regionen eines QCL mit einem Elektronenmikroskop zu sehen. Insgesamt sind fünf Regionen dargestellt, die hellen Linien sind InGaAs, die dunklen AlInAs. Es ist eine elektrische Spannung angelegt, die die Elektronen von links nach rechts bewegt. Die Pfeile deuten die mögliche Bewegung eines Elektrons an, bei jedem roten, geschlängelten Pfeil kann das Elektron ein Photon aussenden. Im rechten Bild sind die zu einer aktiven Region gehörigen Potentialtöpfe dargestellt. [Gma. 1998]

Eine obere Grenze für die Anzahl der aktiven Regionen wird dann erreicht, wenn die zunehmenden Verluste im Resonator die Vorteile durch die höhere Lichtverstärkung ausgleichen. Die Verluste nehmen ab einem gewissen Punkt überproportional zu, da durch die größere Anzahl aktiver Regionen für den gleichen Strom durch den Laser eine

größere elektrische Spannung angelegt werden muss. Das führt zu einer Erhöhung der Temperatur in der aktiven Region, was wiederum zu einer größeren Wahrscheinlichkeit für den spontanen Übergang der Elektronen aus Niveau 3 ins Kontinuum und in die Niveaus 2 und 1 sorgt [Gan 2003]. Typischerweise haben Quantenkaskadenlaser zwischen 10 und 35 aktive Regionen.

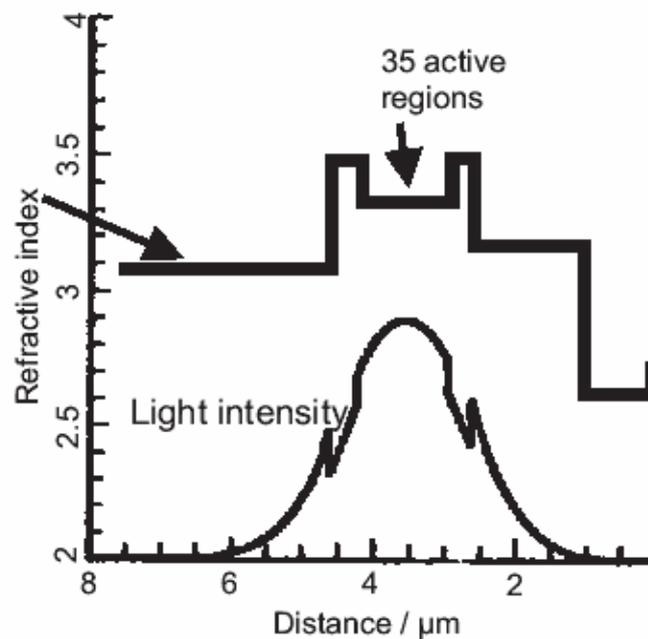


Abbildung 3.15 Design des Wellenleiters bei QCLs. Die aktive Region (Brechungsindex 3,3) ist von Schichten mit einem Brechungsindex von 3,5 umgeben. Die Lichtintensität wird in Folge dessen im Bereich der aktiven Regionen gebündelt [Gma. 1998].

Die laterale Einbettung des Kristallkerns in ein Halbleitermaterial, das einen höheren Brechungsindex als der Kern besitzt, führt zu einer stärkeren Bündelung des Laserlichts. Laterale Verluste des Strahlungsfeldes können dadurch vermindert werden. Die Steigerung der Laserlichtintensität durch diesen Wellenleiter kann die Effizienz des Laserprozesses verbessern, die thermischen Verluste selbst aber nicht verhindern. Der prinzipielle Aufbau der Wellenleiter-Struktur ist in (Abbildung 3.15) gezeigt.

Um die Intensität des Lichtfeldes für die aktiven Regionen zu maximieren, wird der gesamte Bereich der Lichtverstärkung zwischen Schichten mit höherem Brechungsindex gelegt, sodass sich ein Wellenleiter ausbildet. Die gesamte Laserstruktur wird auf eine Indiumphosphidschicht aufgebracht, weil diese die passende Bandlücke hat, die eine Injektion der Elektronen in das Potentialtopfsystem erlaubt. Da der Laserkristall mit seinen glatt abgebrochenen Kanten den Resonator bildet, gibt der Abstand zwischen ihnen die Frequenz der Eigenmoden des Resonators vor. Hiermit kann die Frequenz der Eigenmoden durch Änderung der Länge des Kristalls und des Brechungsindex erreicht werden.

### 3.2.3 Fabry-Perot- und Distributed Feedback (DFB) QCLs

Das Verstärkungsprofil des Lasers wird durch die verwendeten Halbleitermaterialien vorgegeben und die Breite liegt im Allgemeinen zwischen 20 und 50 Wellenzahlen [Gan 2003]. Ein QCL, dessen Resonator durch parallele Endflächen des Festkörperkristalls abgeschlossen ist, wird als **Fabry-Perot-QCL** bezeichnet. Dieser Resonatortyp erlaubt eine Vielzahl von Eigenmoden mit einem Modenabstand von ca.  $0,5\text{cm}^{-1}$  bzw. 15 GHz, wenn der Resonator die Länge  $L = 3\text{ mm}$  aufweist und der Brechungsindex  $n = 3,3$  beträgt. Der Fabry-Perot-QCL läuft daher im Multimodebetrieb, wenn das Verstärkungsprofil, wie oben erwähnt, mit 20 bis 50 Wellenzahlen breiter ist als der freie Spektralbereich des Resonators.

Da der QCL aufgrund seiner besonderen Eigenschaften, wie kompakter Bauweise, Wellenlänge im mittleren Infrarot und hoher Ausgangsleistung im mW-Bereich für spektroskopische

Anwendungen interessant wurde, war die Konstruktion eines Singlemode QCL der nächste logische Schritt in der Entwicklung. Drei Jahre nach der Herstellung des ersten funktionierenden QCLs wurden 1997 die ersten gepulsten Singlemode- Exemplare bei einer Wellenlänge von 5,4  $\mu\text{m}$  und 8  $\mu\text{m}$  vorgestellt [Fai 1997]. Will man das Emissionsspektrum des QCLs auf eine Resonatormode einschränken, muss man für eine Wellenlängenselektion sorgen. Ein Ansatz dafür ist das Aufbringen einer Schicht mit moduliertem Brechungsindex auf die aktiven Regionen. Dies verursacht eine Brechungsindexmodulation in den aktiven Regionen, was wiederum zu einer Wellenlängenselektion im Laser führt. Durch diesen „distributed feedback“ (DFB) Laserresonator wird die Wellenlänge, die der Periodenlänge der Modulation entspricht, bevorzugt, während die anderen Resonatormoden unterdrückt werden. Dies führt im Idealfall zu einem single - mode Betrieb des DFB-QCL.

Bei dieser neuartigen Konstruktion wird der Laserkristall auf der Oberseite mit Furchen in einem konstanten Abstand versehen. Diese Form führt zu einer periodischen Modulation des Brechungsindex im Kristall. Infolge dessen können sich im Kristall nur stabile Moden ausbilden, die mit der Gitterperiode der Furchenstruktur übereinstimmen; im Idealfall schwingt nur eine Mode an. Diese Form der Wellenlängenselektion wird **Distributed Feedback (DFB)** genannt (Abbildung 3.16).

Bereits ein Jahr nach Veröffentlichung des ersten gepulsten Lasers dieser Bauart folgte ein Dauerstrich DFB-QCL [Gma 1998]. Dieser erreichte bei einer Betriebstemperatur von maximal 120K eine optische Ausgangsleistung von 10mW. Die maximale Temperatur, bei der ein QCL betrieben werden kann, hängt im wesentlichen von den Verlustmechanismen ab. Der Einsatz eines QCLs mit Peltier-Kühlung oder sogar bei Raumtemperatur würde den experimentellen Aufbau vereinfachen. Das Ziel einer kompakten und einfach zu

bedienenden Anwendung, wie der hochempfindlichen Spurengasanalyse, würde damit einen Schritt näher rücken.

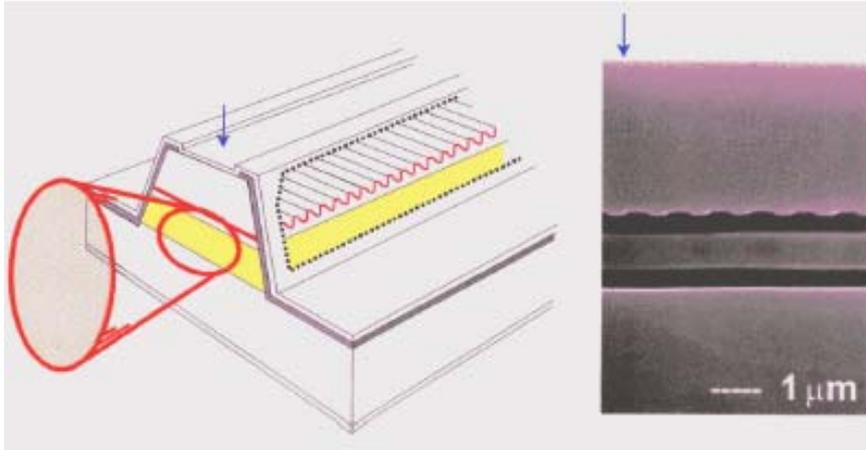


Abbildung 3.16 Linke Seite: Schematischer Aufbau eines DFB-QCLs. Die aktive Zone ist gelb gezeichnet. Die wellenförmige Linie darüber deutet die periodische Modulation des Brechungsindex an. Dies ist die DFB-Struktur. Bei einem Hochtemperatur-QCL besteht die laterale Einbettung des Resonators aus Indiumphosphid zum schnelleren Wärmetransport (buried heterostructure). Der rote Kegel deutet hier die Strahlrichtung aus dem Resonator mit einem halben Öffnungswinkel von ca. 40 Grad an. Rechte Seite: Querschnittsansicht der verschiedenen Schichten aufgenommen mit einem Rasterelektronenmikroskop [Gan 2003].

Die Frequenzabstimmung und Frequenzstabilität des QCLs kann durch eine thermische Änderung der Resonatorlänge erreicht werden. Die Beeinflussung der Temperatur im Laserkristall kann dabei durch Veränderung des Laserstromes oder durch Variation der Kühltemperatur erfolgen. Für spektroskopische Anwendungen wie die hochempfindliche Spurengasanalyse sind eine sehr gute Frequenzstabilität, möglichst kleine Linienbreite und eine zuverlässige Abstimmung des Lasers notwendig. Die Linienbreite des QCLs wird bei einem Dauerstrich-QCL hauptsächlich durch das Rauschen des Laserstromes begrenzt [Gan 2001]. Bei einem gepulsten QCL trägt auch die Temperaturänderung während des Pulses maßgeblich zur Verbreiterung der Laserlinie bei.

### 3.2.4 Vergleich des QCLs mit anderen Lichtquellen

Im mittleren Infrarot existiert im Vergleich zum sichtbaren Spektralbereich oder nahen Infrarot eine deutlich kleinere Auswahl an Laserlichtquellen. Bisher wurden hauptsächlich Bleisalzdiodenlaser und CO bzw. CO<sub>2</sub>-Gasentladungslaser als MIR - Lichtquellen genutzt. Üblich sind auch Mischverfahren mit kurzen Laserpulsen.

Im Frequenzbereich von 5 - 7  $\mu\text{m}$  konkurriert der QCL hauptsächlich mit dem CO-Laser (Tabelle 3.2) und Bleisalzdiodenlasern (Tabelle 3.2). CO-Laser liefern zuverlässig Strahlung mit hoher Frequenzstabilität, gutem räumlichen Strahlprofil und großer optischer Leistung. Allerdings sind sie nur linienweise abstimmbar, was bedeutet, dass sie im Abstand von ca. einer Wellenzahl Emissionslinien über ihr gesamtes Emissionsspektrum verteilt haben. Dadurch ist man in der Absorptionsspektroskopie auf Zufallskoinzidenzen zwischen einer Laserlinie und einer Absorptionslinie des zu untersuchenden Gases angewiesen. Außerdem ist ein CO-Laser sehr voluminös, auf Flüssig-Stickstoffkühlung angewiesen und benötigt Hochspannung und eine hohe elektrische Leistung für den Betrieb, was ihn ungeeignet für den Einsatz in mobilen Geräten macht. Bleisalzdiodenlaser sind über einen großen Frequenzbereich von  $50 \sim 200 \text{ cm}^{-1}$  kontinuierlich abstimmbar, trotzdem gibt es auch hier nur Moden etwa alle  $3 \sim 5 \text{ cm}^{-1}$ . Sie sind für den Einsatz in der Molekülspektroskopie sehr gut geeignet, haben allerdings für den Einsatz im Spurengasnachweis den großen Nachteil, dass sie leistungsschwach (typischerweise weniger als 1mW cw-Leistung) sind. Zusätzlich vollführen sie innerhalb ihres Durchstimmbereichs mehrere Modensprünge, was zu Lücken in ihren Abstimmbereich führen kann. Im Übrigen müssen Sie auch gekühlt werden (etwa 7K - 150K)

CO<sub>2</sub>-Laser (Tabelle 3.2) und Bleisalzdiodenlaser sind im Wellenlängenbereich von 10 μm die Hauptkonkurrenten des QCLs. Für Bleisalzdiodenlaser gilt bei dieser Wellenlänge das gleiche wie im Bereich von 5 μm. CO<sub>2</sub>-Laser sind ebenso wie CO-Laser Gasentladungslaser und haben eine vergleichbare Ausgangsleistung und Strahlqualität. Allerdings benötigen sie nur eine Wasserkühlung und haben ein deutlich kleineres Entladungsvolumen als CO-Laser, weshalb sie sich auch für den Einsatz in mobilen Spektrometern eignen. Sie haben aber immer noch den Nachteil, dass sie eine Hochspannungsquelle für den Betrieb benötigen. Außerdem sind sie nur linienweise in einem kleinen Bereich um 10 μm durchstimmbare. In Tabelle 3.2 werden die Eigenschaften des Quantenkaskadenlasers zusammengefasst und in den Vergleich mit den oben genannten, alternativen MIR-Lasern gestellt.

Lasertyp	QCL	CO	CO <sub>2</sub>	Bleisalz
<b>Cw - Betrieb</b>				
Optische Leistung	500 mW	mehrere kW	bis 80kW	bis 1 mW
Spektrale Abdeckung [μm]	3-17, 24-84	4,8-8,4;3-4 (Oberton)	9,1-10,8	2,8-32
Abstimmung	linienweise	linienweise	linienweise	linienweise
Abstimmbereich eines einzelnen Laser	typisch 20cm <sup>-1</sup> spezielle QCLs 600cm <sup>-1</sup>	gesamtes Spektrum	Gesamtes Spektrum	100 cm <sup>-1</sup> mit Modensprüngen
Linienbreite (stabilisiert)	wenige kHz	kleiner 10 kHz	kleiner 10 kHz	kleiner 10 kHz
Linienbreite (unstabilisiert)	ca. 1 MHz	ca. 1 MHz	ca.1 MHz	ca. 30 MHz
Wärmeabfuhr	LN <sub>2</sub> , und Peltierkühlung	LN <sub>2</sub> , und Wasserkühlung	Wasser	LN <sub>2</sub>
<b>Puls - Betrieb</b>				
Energie pro Puls	10 <sup>-6</sup> J	10 <sup>-3</sup> - 10 <sup>3</sup> J	bis 10 <sup>5</sup> J	/
Pulsdauer	1ns bis 100 μs	50 μs	50μs	/
Wärmeabfuhr	Peltier	LN <sub>2</sub>	Wasser	Peltier

Tabelle 3.2 Zusammenfassung der Eigenschaften einiger MIR Laser

Zusammenfassend kann man sagen, dass der QCL eine Alternative zu den anderen Strahlungsquellen darstellt, da sein größter Schwachpunkt, die aufwendige Kühlung, behoben wird. Dadurch ist es möglich, den QCL mitsamt Temperiereinheit auf wenige Kubikzentimeter zu verkleinern um Anwendern eine kompakte “Black-Box” zur Verfügung zu stellen, die zuverlässig infrarotes Laserlicht bei hoher Leistung und Stabilität liefert. Die Fa. Laser Components GmbH<sup>(3)</sup> bietet mit seinem Modul QUANTA®-OEM (Abbildung 3.17) den weltweit ersten miniaturisierten und integrierten Laserkopf mit einem Quantenkaskadenlaser aus der Serienproduktion an.



Abbildung 3.17 Das QUANTA®-OEM Modul von Laser Components (<http://www.lasercomponents.com>)

---

<sup>3)</sup> LASER COMPONENTS GmbH , Werner von Siemens Str. 15, 82140 Olching, Deutschland

### 3.3 Photoakustik

#### 3.3.1 Entdeckung und Grundlagen der PA- Spektroskopie

Die Photoakustik ist die älteste Form der photothermischen Messung und wurde bereits 1880 von Alexander G. Bell entwickelt. Sie ist eine indirekte Meßmethode, da bei ihr die Erwärmung und die nachfolgende Ausdehnung einer dünnen, an die Probe grenzenden Gasschicht genutzt wird. Die Ausdehnung der Gasschicht führt in einer geschlossenen Messzelle zu einer Druckerhöhung, die mit einem empfindlichen Drucksensor (z.B. Mikrophon) nachweisbar ist. Bei seinen Experimenten entdeckte er, dass ein rasch unterbrochener Sonnenstrahl, der auf eine feste Substanz fokussiert wird, einen hörbaren Ton produziert [Be 1880], (Abbildung 3.18). Als Lichtquelle diente Sonnenlicht, das durch mehrere Linsen auf eine Probe fokussiert wurde. Mit Hilfe eines Prismas konnten einzelne Spektralbereiche des Sonnenlichts zur Anregung verwendet werden. Der Lichtstrahl wurde durch eine rotierende Lochblende (Chopper) rhythmisch mit einer Frequenz von 500-600 Hz unterbrochen. Die von der Probe aufgenommene Energie wurde in Schallwellen umgewandelt, die mit einem Hörrohr als Empfänger detektiert wurden. Die Lautstärke des erzeugten Tones ist von der Chopper-Frequenz abhängig. Bell erkannte darin ein Resonanzphänomen. In späteren Experimenten untersuchte Bell die Töne, die durch Bestrahlung verschiedener fester Proben in einem Messingraum produziert wurden, der mit einem Glasfenster versiegelt war. Die Anwendung des photoakustischen Effektes auf Gase erfolgte bereits ein Jahr nach Bell durch Tyndall [Ty 1881]. Gemeinsam mit Röntgen [Rö 1881] entdeckte er, dass der photoakustische Effekt auch in Flüssigkeiten auftrat.

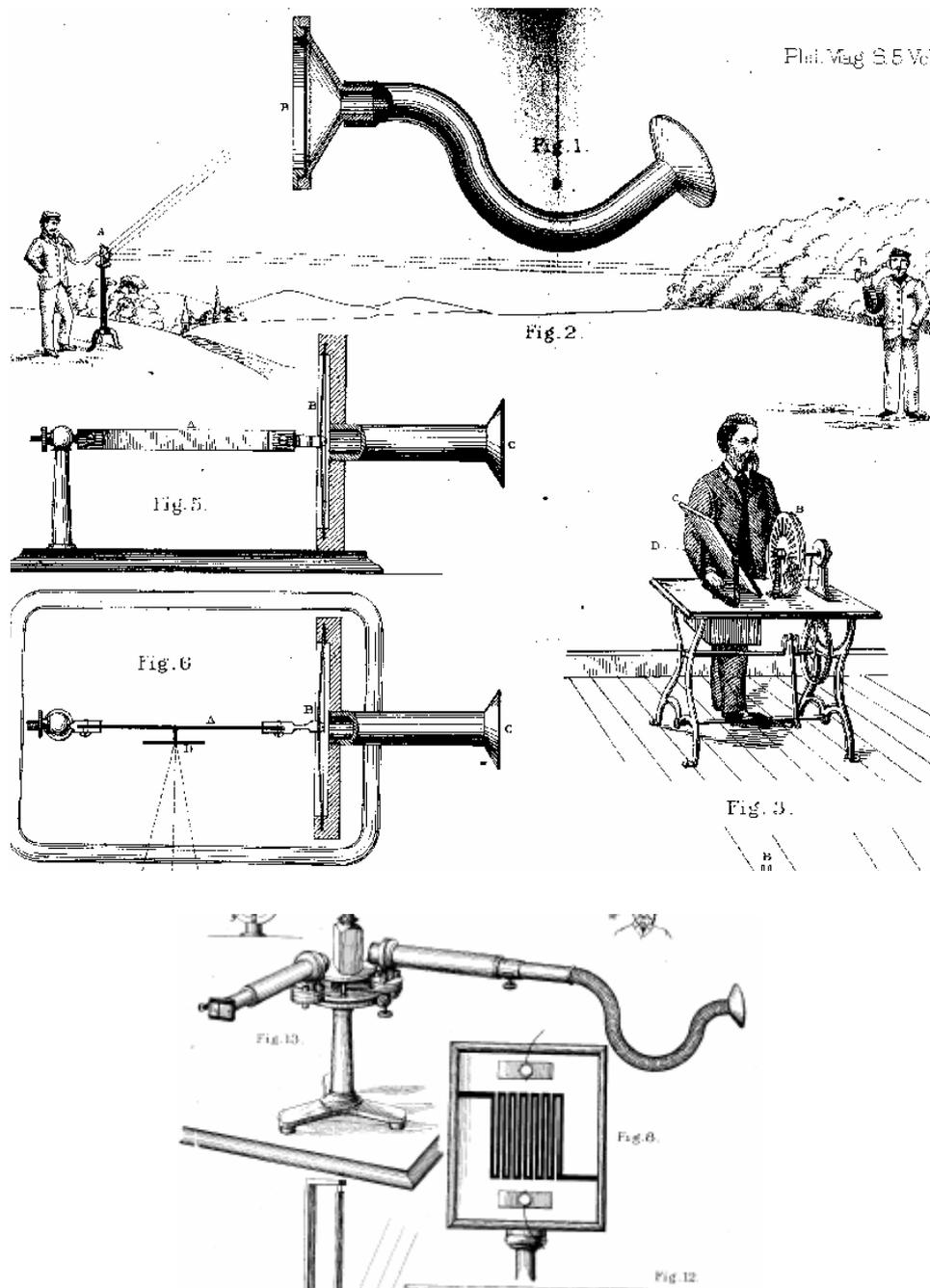


Abbildung 3.18 Aufbauten zum photoakustischen Effekt nach Bell von 1880 [Be 1880]

Das Prinzip des elektromagnetischen Schallwandlers war zwar bereits seit 1875 bekannt, aber die beschränkten Möglichkeiten zur Aufzeichnung der gemessenen akustischen Signale verhinderten in diesem Jahrhundert die Anwendung der Photoakustik in der Analytik.

Da 1880 neben dem menschlichen Ohr keine empfindlichen Schalldetektoren existierten, stieg erst nach einem halben Jahrhundert das Interesse an dem photoakustischen Effekt wieder.

Im Jahr 1938 erfolgte durch Viengerov [Vi 1938] die erste systematische Anwendung der Photoakustik in der Analytik. Er konstruierte ein photoakustisches „Spektroskop“, mit dem es gelang, Absorptionsspektren von Molekülen in der Gasphase aufzunehmen. Als Anregungsquelle wurde die Strahlung eines Entladungsbogens einer Kohlenstoffelektrode verwendet, die durch ein Prisma wellenlängenabhängig zerlegt wurde. Dadurch konnten die Gasmoleküle selektiv angeregt werden.

1938 wurde im Labor der Betriebskontrolle Oppau der IG-Farbenindustrie der Ultrarotabsorptionsschreiber (URAS) seitens E. Lehrer und K. F. Luft entwickelt [Lu 1938]. Es gelang ihnen, Absorptionsspektren von Molekülen aufzunehmen; mit diesem PA-Spektrometer konnten bereits 10 ppm CO nachgewiesen werden. Zur Erzeugung eines photoakustischen Effekts in Gas benutzten sie IR-Strahlung.

Hershberger verwendete 1946 Anregungsquellen im Mikrowellenbereich [He 1946]. Damit wurde erstmals die PA-Spektroskopie als Analysetechnik in kommerziellen Gassensoren verwendet. Ein sehr wichtiger Schritt in der photoakustischen Spektroskopie wurde 1968 bei Perkin - Elmer durch L. E. Keer und J. G. Atwood [Ke, At 1968] erzielt, die erstmals Laser (Rubin- und CO<sub>2</sub>- Laser) als Lichtquellen zur Anregung verwendeten.

1971 in den „Bell Laboratorien“ erreichten Kreuzer und N. Patel bei Emissionsmessungen unter Einsatz eines durchstimmbaren Spin - flip Raman - Lasers an Stickoxid (NO) eine PA - Nachweisgrenze von 10 ppb. [Kre, Pa 1971]. Die ersten Photoakustik - Experimente mit Dioden-Lasern wurden 1972 von Hinkley [Hi 1972] am „Lincoln

Laboratory” des Massachusetts Institute of Technology, durchgeführt und ein Jahr später 1973 wurde zum ersten Mal von Dewey, Kam und Hackert die Resonanzzelle in der Photoakustik eingesetzt [De, Ka, Ha 1973]. Ende der 70-er Jahre konnten Koch und Lahmann [Ko 1978] von der Technischen Universität Hannover in einer Resonanz PA - Zelle 0,12 ppb Schwefeldioxid (SO) nachweisen.

Der Weg zur photoakustischen Laser - Spektroskopie führte zunächst zur Entwicklung von Methoden, die heute zu den Standardmethoden der technischen Gasanalyse zählen.

Andrew C. Tamm [Ta 1986] hat einen vollständigen Überblick über fast alle verwendeten Techniken und Verfahren der PA-Spektroskopie gegeben, die er in diesem Klassen gliederte:

1. Photoakustische Spektroskopie: Hier wird in einem PA Spektrum die PA Signalamplitude für verschiedene Wellenlängen gemessen. Das „Anregungsspektrum“ basiert auf akustischer Detektion durch gasgekoppelte Mikrofone oder piezoelektrische Umwandler.
2. Photoakustische Beobachtung von Deaktivierungsprozessen (Lumineszenz, Photochemie).
3. Untersuchung von physikalischen Eigenschaften (z.B. Elastizität, Temperaturleitfähigkeit, Strömungsgeschwindigkeit, spezifische Wärme, etc. ) verschiedener Materialien durch Photoakustik.

Der photoakustische Effekt für hohe Absorptionskoeffizienten wird durch die Rosencwaig - Gersho - Theorie detailliert und gut beschrieben und ist als RG - Modell bekannt [Ro, Ge 1976]. In dieser Theorie wird analysiert, wie die Druckwelle im Koppelgas der PA - Zelle durch den Übergang von Wärme aus der mit moduliertem Licht bestrahlten Probe erzeugt wird. Die Größe der Druckwelle hängt dabei neben der Strahlungsintensität der Lichtquelle nur noch von einigen thermodynamischen Grundgrößen und dem

Absorptionskoeffizienten ab. Gasgekoppelte photoakustische Spektroskopie ist eine spektralanalytische Technik, die besonders für die Messungen in stark absorbierenden Flüssigkeiten oder an Festkörpern [Ta 1986], [Gi, Pe 1997] gut geeignet ist.

Bennett, Forman [Be, Fo 1976] und Aamodt [Am 1977] änderten grundlegend das theoretische Modell der Photoakustik von Rosencwaig-Gersho durch die Analyse der akustischen Welle mit Hilfe der Navier-Stokes-Gleichungen. McDonald [McD 1976] und Wetsel [We 1978] setzten ihre Arbeit fort mit einer offenen photoakustischen Zelle [Ka, No 1978]. Trotzdem blieben die wesentlichen Ergebnisse der RG - Theorie die gleichen.

Photoakustische Spektroskopie wird für die Analyse einer Vielzahl von Materialien in verschiedenen Aggregatzuständen verwendet [Mi 2003]. Die photoakustische Technik ist vorteilhaft im Vergleich zu anderen spektralanalytischen Techniken, insbesondere bei der Untersuchung optisch undurchlässiger oder stark absorbierender Proben.

Die besonderen Vorteile der PAS gegenüber anderen spektroskopischen Verfahren sind ihre folgenden Eigenschaften:

- Es handelt sich um ein untergrundfreies Messverfahren. Kleine Signale werden ohne störenden Offset gemessen.
- Es sind keine langen Absorptionswege erforderlich. Dies ermöglicht den Einsatz kleiner Messzellen.
- Durch die Ausnutzung einer akustischen Resonanzfrequenz der Messzelle lässt sich eine große Signalüberhöhung und damit eine deutliche Empfindlichkeitssteigerung erreichen.
- Das PA-Signal ist über viele Größenordnungen linear. Es ist keine elektronische Linearisierung des Messbereichs notwendig.

- Eine Verringerung der Absorptionslinienbreiten durch Drucksenkung ist nicht erforderlich. Die Spektroskopie ist bei Atmosphärendruck möglich.
- Trotz der Nutzung von Strahlung im mittleren oder fernen Infrarot ist keine Kühlung von Detektoren erforderlich. Dies ermöglicht einen besonders einfachen Aufbau.
- PAS ist ein kostengünstiges Messverfahren, da einfache Mikrofone deutlich preiswerter sind als aufwendige Detektoren für infrarote Strahlung.

Es gibt jedoch auch Nachteile dieser Technik. Zusätzlich zu Störungen in der optischen Spektroskopie, wie etwa Schwankungen der Lichtintensität, treten in der photoakustischen Spektroskopie Störungen in der photoakustischen Zelle etwa durch Volumen- und Temperaturschwankungen auf. Weitere Störeinflüsse ergeben sich durch Verwendung eines Mikrofons als Detektor. Hierzu zählt das Eigenrauschen des Mikrofons, welches aufgrund der Temperatur des umgebenden Gases entsteht. Störungen entstehen auch bei der elektrischen Verstärkung sowie durch schlecht abgeschirmte Umgebungsgeräusche.

Die photoakustische Spektroskopie ist ein empfindliches Verfahren zur Messung kleiner Absorptionen und wird vor allem angewendet, wenn man geringe Konzentrationen einer Molekülsorte in Gegenwart von anderen Gasen bei relativ hohem Druck nachweisen oder ein Absorptionsspektrum messen will. Die Methode ist ausserordentlich empfindlich: Temperaturschwankungen von  $10^{-6}$  K und Leistungsdichteschwankungen von weniger als  $10^{-6}$  Jcm<sup>-3</sup>s<sup>-1</sup> lassen sich so nachweisen. Das gemessene Signal ist direkt proportional zur absorbierten Lichtenergie. Es hängt von der Probentiefe ab, innerhalb der die Lichtabsorption erfolgt, und von der Effizienz, mit der der

Wärmetransport durch die Probe von der Probeoberfläche bis zum Mikrophon verläuft.

Bei der PA-Spektroskopie von Gasen befindet sich das zu analysierende Gas im abgeschlossenen Volumen der photoakustischen Zelle (Abbildung 3.19).

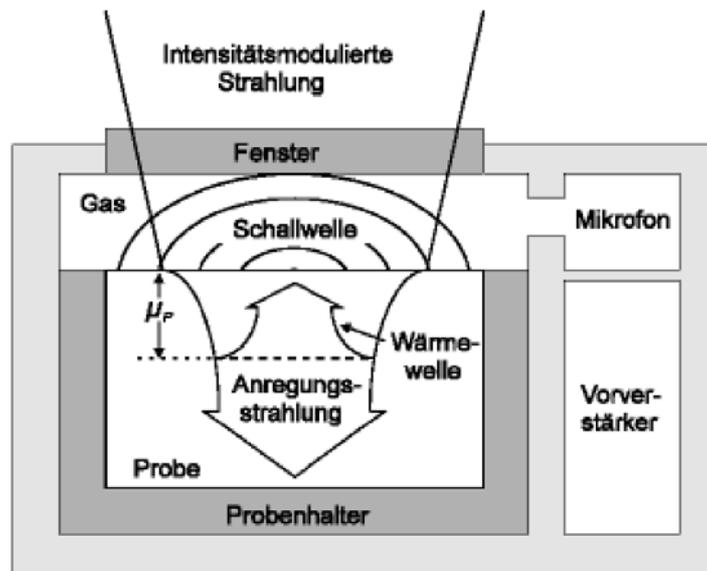


Abbildung 3.19 Probenkammer zur Messung des photoakustischen Signals

In der modernen photoakustischen Spektroskopie wird als Lichtquelle ein Laser eingesetzt. Je nach Art des zu untersuchenden Materials wird eine spezielle Wellenlänge ausgewählt, die mit der Molekülabsorption des nachzuweisenden Stoffes übereinstimmt. Das Laserlicht wird dann in die Messzelle mit der zu untersuchenden Probe (Gas oder Flüssigkeit) eingestrahlt. Beim Auftreffen des Lichts auf die Moleküle wird auch Wärme freigesetzt, was zu einer Druckänderung in der Probe führt. Die Probe absorbiert einen Teil des einfallenden Lichts, wobei die absorbierte Energie nachfolgend in Form von Wärme wieder abgestrahlt wird. Die Wärmeabgabe geht der Modulationsfrequenz des Lichtes folgend mit entsprechenden Druck- und Volumenänderungen, sprich Schallwellen, einher.

Normalerweise würden sich diese Druckdifferenzen sofort wieder ausgleichen. Strahlt man das Laserlicht jedoch nicht mit gleichmäßiger Intensität, sondern mit modulierter Intensität ein, so erhält man als Ergebnis eine Druckwelle, d.h. ein akustisches Signal, das man mit einem herkömmlichen Mikrophon auffangen kann. Sind die nachzuweisenden Moleküle in der Gasmischung vorhanden, so wird ein Teil der Laserstrahlung absorbiert und danach von den Molekülen als Wärmeenergie an das umgebende Gas abgegeben. Es kommt zu einer periodischen Aufheizung des Gases und demzufolge zur Ausbildung einer Schallwelle mit der Zerhacker-Frequenz, die mit Hilfe eines empfindlichen Mikrofons nachgewiesen werden kann. Wenn das Absorbervolumen als akustischer Resonator für die Zerhacker-Frequenz ausgebildet werden kann, kann die Empfindlichkeit der Zelle weiter gesteigert werden (s. Kap. 3.3).

Abbildung 3.20 zeigt einen photoakustischen Aufbau mit einem Lock-In Verstärker, so wie er heute in verschiedenen photoakustischen Anwendungen vorkommt. Verglichen mit Absorptionmessungen mit optischen Techniken bietet die photoakustische Methode den Vorteil einer höheren Empfindlichkeit. Das PA - Signal kann nicht nur durch den Absorptionskoeffizient, sondern auch von anderen Parametern (s. Kap.3.4) wie z.B. thermische Expansion, spezifische Wärme und Schallgeschwindigkeit beeinflusst werden.

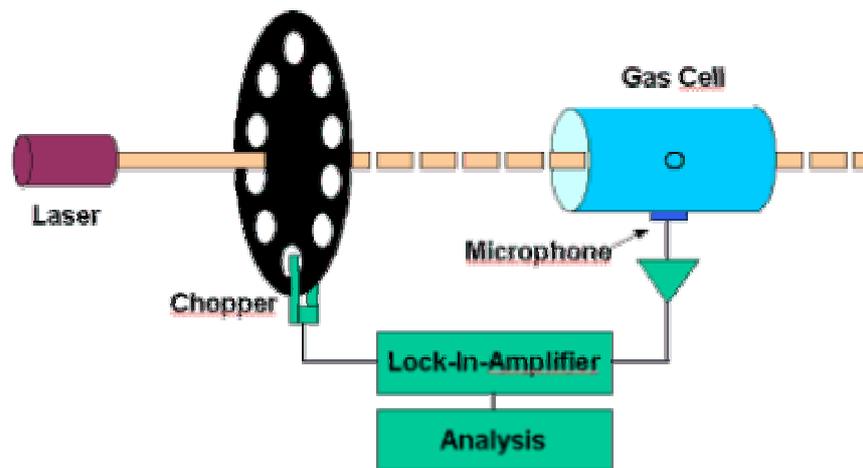


Abbildung 3.20 Prinzipieller Aufbau für photoakustische Messungen an Gasen [www.pas-tech.com]

H. A. Mackenzie versuchte erstmals mit Hilfe der photoakustischen Methode im NIR - Bereich die Blutglukose zu bestimmen, wozu zunächst in wässriger Lösung die Konzentrationen der Glukose und weiterer Blutbestandteile bestimmt wurden [McK. 1993]. Quan baute ein Umlaufsystem an, um die Glukosekonzentrationen eines Gewebephantoms, das auf Gelatinbasis beruht und Glukose enthält, zu messen [Qu. 1993].

Christison [Chri. 1993] verwendete einen  $\text{CO}_2$ -Laser zur Messung von physiologischen Glukosekonzentrationen ( $18 \sim 450 \text{ mg/dl}$ ) im menschlichen Vollblut und erreichte eine Empfindlichkeit, die vergleichbar mit der von vorhandenen kommerziellen enzymbasierten Diagnosesystemen war, die momentan in der klinischen Chemie an Krankenhäusern benutzt werden.

1995 wurde von H. A. MacKenzie und M. Douglas ein nichtinvasiver Blutglukosemonitor gebaut, der auf der PA - Methode basierte und einen Diodenlaser als Lichtquelle benutzte. Mit diesem Apparat wurden Korrelationen von etwa  $R = 0.967$  zwischen dem gemessenen PA - Signal und den venösen Blutprobentests in Krankenhaus erreicht [Du, McK 1995].

### 3.3.2 Gasgekoppelte photoakustische Spektroskopie in stark absorbierenden Flüssigkeiten

Der photoakustischen Spektroskopie mit gasgekoppelten Zellen liegt die Rosencweig-Gersho-Theorie [Ro, Ge 1976] zu Grunde, welche die zwei Grenzfälle, der thermisch dicken und optisch transparenten Proben, bzw. thermisch dicken und optisch undurchlässigen Proben, beschreibt.

Das gemessene photoakustische Signal bei der gasgekoppelten PA-Spektroskopie ist proportional zur absorbierten Lichtenergie, die von der absorbierenden Zone auf das Kontaktgas übertragen wird. Bei stark absorbierenden Proben ist das PA-Signal zum einen von der Probentiefe abhängig, bis zu der Licht absorbiert wird und zum anderen von der Effizienz, mit der Wärmetransport in der Zelle stattfindet. Die wesentliche Bedeutung bei diesem Prozess spielt die Grenzfläche (boundary layer), weil hier die Umsetzung von Wärmewellen zu Schallwellen erfolgt. Nur diese dünne Gasschicht (Größenordnung 1 mm) der Dicke der so genannten thermischen Diffusionslänge des Koppelgases  $\mu_g$  (Abbildung 3.21) wird von der Probenoberfläche aufgeheizt und trägt für Luft bei einer Modulationsfrequenz von 20 Hz ca. 0,6 mm [Sch 1994].

Die Absorptionslänge  $\lambda_\alpha$  (3-15) und die thermische Diffusionslänge  $\mu_s$  (3-16) sind zwei wichtige Parameter bei diesem Prozess, der durch die folgende Formel beschrieben wird [Sch 1994]:

$$\lambda_\alpha = \frac{1}{\alpha} = \frac{1}{\ln 10 \cdot \varepsilon \cdot c} = \frac{1}{2,3026 \cdot \varepsilon \cdot c} \quad (3-15)$$

$\lambda_\alpha$ : Absorptionslänge,

$\alpha$ : Absorptionskoeffizient der Probe [ $\text{cm}^{-1}$ ]

$\varepsilon$ : molarer Extinktionskoeffizient [ $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ]

$c$ : Konzentration [ $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ]

$$\mu_s(f) = \sqrt{\frac{2\kappa}{\omega\rho_s c_s}} = \sqrt{\frac{2\kappa}{2\pi f\rho_s c_s}} = \sqrt{\frac{\kappa}{\pi\rho_s c_s f}} \quad (3-16)$$

$\mu_s$ : Diffusionslänge,

$\kappa$ : Wärmeleitfähigkeit der Probe, [ $\text{Jcm}^{-1}\text{s}^{-1}\text{grad}^{-1}$ ]

$\omega$ : Kreisfrequenz, [ $\omega=2\pi f$ ]

$\rho_s$ : Probendichte, [ $\text{gcm}^{-3}$ ]

$c_s$ : spezifische Wärme, [ $\text{Jg}^{-1}\text{grad}^{-1}$ ]

$f$ : Modulationsfrequenz des Lichtes. [ $\text{s}^{-1}$ ]

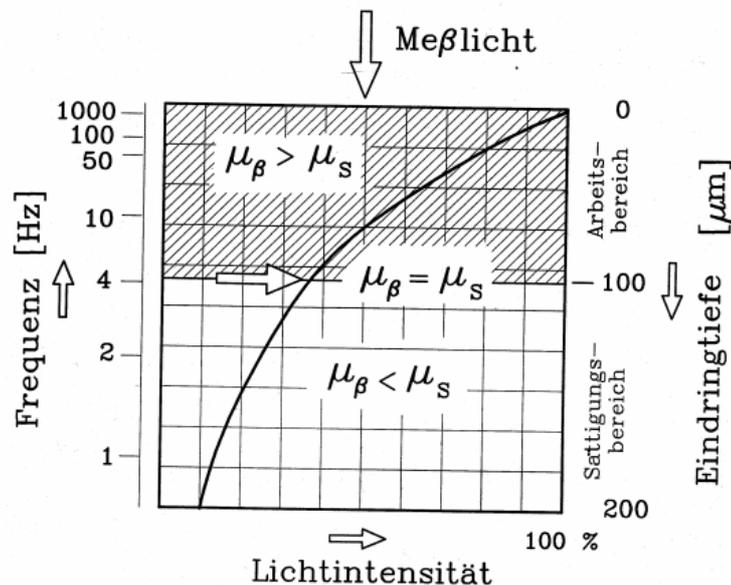


Abbildung 3.21 Abhängigkeit der Lichtintensität und der Amplitude des PA-Signals von der Schichtdicke der Probe und der Kreisfrequenz  $\omega = 2\pi f$ . Damit das PA-Spektrum dem Absorptions-Spektrum entspricht, muss gelten, dass  $\mu_s$  kleiner als  $\mu_\beta$  ist, sonst treten Sättigungseffekte auf. Die Grenze zwischen Arbeitsbereich und Sättigungsbereich liegt  $\mu_s = \mu_\beta$ , bei definitionsgemäß  $I = I_0 e^{-\beta x}$  [Sch 1994].

Die optische Absorptionslänge  $\lambda_\alpha$  sowie die thermische Diffusionslänge  $\mu_s$  entsprechen der Tiefe, bei der die Energie des einfallenden Lichtes beziehungsweise die Wärmewellenamplitude auf  $\frac{1}{e}$  abfallen.

Die Rosenzwaig-Gersho-Theorie [Ro, Ge 1976] schildert sechs verschiedene Fälle, die sich durch das Verhältnis zwischen der Absorptionslänge  $\lambda_\alpha$  und thermischen Diffusionslänge  $\mu_s$  unterscheiden lassen. Diese Fälle lassen sich nach den Probentypen in zwei relevante Gruppen gliedern:

Erstens, die thermisch dicken und optisch transparenten Proben mit großer Absorptionslänge  $\lambda_\alpha$ , in denen Licht über die gesamte Länge des Körpers absorbiert wird.

Zweites, thermisch dicke und optisch opake (undurchlässige) Proben mit sehr kleiner Absorptionslänge  $\lambda_\alpha$ , in denen Licht nur innerhalb einer sehr kleinen Schicht absorbiert wird.

Für jeden Typ wiederum ergeben sich unterschiedliche Verhältnisse in Abhängigkeit von der thermischen Diffusionslänge  $\mu_s$  (großes, mittleres und kleines  $\mu_s$ ; thermisch dünn, mittelgroß und dick). Die Vorteile der PA-Spektroskopie erkennt man am besten für den Fall eines optisch und thermisch dichten Körpers ( $\mu_s \ll \text{Dicke}$ ), bei dem in der konventionellen optischen Spektroskopie Probleme auftreten (Abbildung 3.21).

Betrachten wir diese beide Fälle:

1.  $\mu_s \ll \lambda_\alpha$

Im diesem Fall wird das photoakustische Signal nur durch die innerhalb der thermische Diffusionslänge  $\mu_s$  absorbierten Lichtanteile beeinflusst. Das Signal ist daher für Schwankungen der Absorptionslänge  $l_\alpha$  empfindlich [Ro, Ge 1976].

$$\delta P = \frac{\gamma_g P_0 I_0}{T_0 V_g} \cdot \frac{\mu_s^2 \mu_g}{k_s} \cdot \alpha \quad (3-17)$$

dabei ist:

$\gamma_g$ : Verhältnis  $c_p/c_v$  (adiabatischer Exponent) im angekoppelten Gas,

$P_0$ : Druck der Umgebung,

$I_0$ : Lichtintensität,

$T_0$ : mittlere Temperatur,

$V_g$ : Gasvolumen der PA- Zelle,

$\mu_g$ : thermische Diffusionslänge des Koppelgases (Abbildung 3.21)

2.  $\mu_\sigma \gg \lambda_\alpha$

Im diesem Fall beeinflusst die gesamte Absorptionsenergie das Signal, welches dann unabhängig von Schwankungen der Absorptionslänge ist [Ro, Ge 1976].

Die Druckamplitude ergibt sich hier zu:

$$\delta P = \frac{\gamma_g P_0 P_1}{T_0 V_g} \cdot \frac{\mu_s \mu_g}{k_s} \quad (3-18)$$

Das PA Signal ist dann die Summe der Bestandteile bei jeder Frequenz [Gi, Pe, Ju 1997]:

$$S_{PA} = S_{PA}(f_1) + S_{PA}(f_2) + \dots = Q_{f_1} \delta P(f_1) + Q_{f_2} \delta P(f_2) + \dots \quad (3-19)$$

wobei  $\delta P(f_1)$  durch Gleichung (3-17) und  $\delta P(f_2)$  durch Gleichung (3-18) gegeben ist.  $Q_{f_1}$  und  $Q_{f_2}$  sind Konstanten, die von der Modulationsfrequenz abhängen. Das Verhältnis  $R_{PA}$  der photoakustischen Signalbestandteile für die Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  ist [Gi, Pe, Ju 1997]:

$$R_{PA} = \frac{S_{PA}(f_1)}{S_{PA}(f_2)} = \frac{Q_{f_1} \delta P(f_1)}{Q_{f_2} \delta P(f_2)} \quad (3-20)$$

Durch Einsetzen der mit Gleichungen (3-17) und (3-18) berechneten Werte für  $\delta P$  in die Gleichung (3-20) erhält man den folgenden Ausdruck für das PA Signalverhältnis [Gi, Pe, Ju 1997]:

$$R_{PA} = \frac{Q_{f_1}}{Q_{f_2}} \sqrt{\frac{k_s}{\pi \rho_s c_s}} \cdot \frac{f_2^{\frac{3}{2}}}{f_1^2} \cdot \alpha \quad (3-21)$$

Dieses Verhältnis ist von Laserintensität, Druck, Temperatur, Gasvolumen sowie anderen Gasparametern unabhängig. Es hängt aber vom Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  und thermodynamischen Parametern der Probe ab. In Gegensatz zur Transmissionsspektroskopie, die nur von optischen Parametern abhängt, hängen die PA Signale auch von der Dichte und von thermischen Parametern ab. So gesehen ist diese Technik nicht zur Messung des absoluten Absorptionskoeffizienten von Materialproben geeignet.

Zur Detektion der im Zellgas erzeugten periodischen Druckoszillationen  $\delta P$  wird ein empfindliches Mikrofon verwendet,

das über einen schmalen Kanal mit dem Zellgas verbunden ist. Der durch die Innengeometrie der Messzelle erzeugte Resonanzraum beeinflusst die im Zellgas erzeugten periodischen Druckoszillationen  $\delta P$  durch das Auftreten frequenzabhängiger Resonanzeffekte  $Q(\omega)$ . Mit der Mikrofonempfindlichkeit  $s_m(\omega)$  in mV/Pa erhält man am Ausgang des Mikrophons eine periodische Spannungsänderung  $\Delta PAS$  [Ho, Per 1989].

$$\Delta PAS = Q(\omega) * s_m(\omega) * \delta P \quad (3-22)$$

Diese Spannungsänderung ist der Druckschwankung im Gas proportional und stellt die eigentliche photoakustische Messgröße dar.

In der Photoakustik wird die Signalamplitude  $PAS_s = [\Delta PAS_s]$  einer Probe meist auf die Signalamplitude  $PAS_r = [\Delta PAS_r]$  einer Referenzprobe bezogen, die u.a. eine hohes optisches Absorptionsvermögen besitzen muss, darüber hinaus die Bedingung erfüllen muss, dass ihr PA-Signal für die gewählte Modulationsfrequenz gesättigt ist. Dieser Fall ist immer dann gegeben, wenn es sich um eine optisch undurchlässige und thermisch dicke Probe handelt, bei der  $\mu_s \gg l_\alpha$  ist.

Durch Division von Proben- und Referenzamplitude erhält man die so genannte normierte photoakustische Signalamplitude  $PAS_n$  [Ho, Per 1989]

$$PAS_n = \frac{PAS_s}{PAS_r} \quad (3-23)$$

Einer Schweizer Wissenschaftlergruppe geführt von N. Gisin, J-P. Pellaux und K. Julliard [Gi, Pe, Ju 1997] gelang es, einen Versuch

durchzuführen, der die Messungen unterschiedlicher Konzentrationen von Glukose in Wasser ermöglicht.

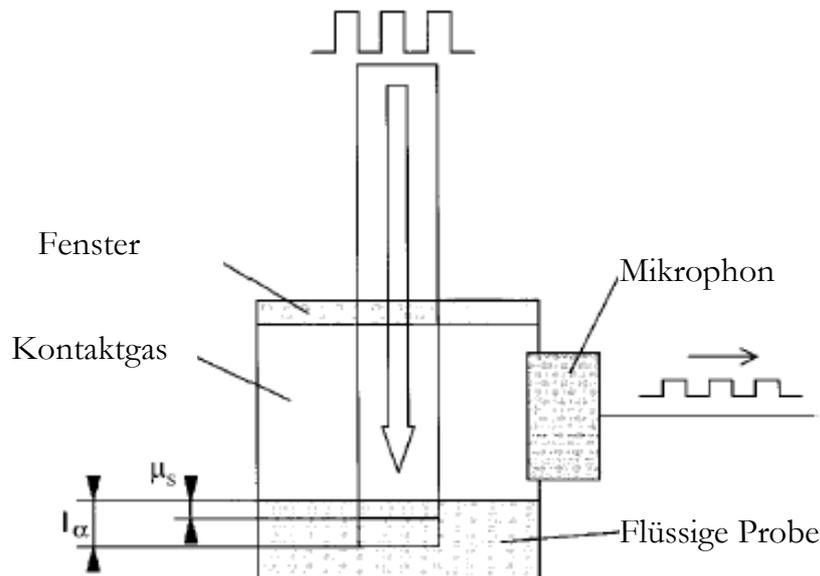


Abbildung 3.22 Aufbau des gasgekoppelten PAS Versuchs nach Gissin, Pellaux und Julliard [Gi, Pe, Ju, 1997]

Der Versuch wurde durchgeführt, indem zwei Anregungsfrequenzen ausgewählt wurden: eine niedrige bei etwa 60 Hz, damit das photoakustische Signal unabhängig vom Absorptionskoeffizient  $\alpha$  ( $\alpha_w=500 \text{ cm}^{-1}$ ) [Gi, Pe, Ju 1997] der Lösung ist, und die zweite bei 2 KHz, wo das photoakustische Signal abhängig von Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  der Lösung ist. Als Lichtquelle wurde ein  $\text{CO}_2$ -Laser bei  $9,25 \mu\text{m}$  benutzt.

Die photoakustische Amplitude für Wasser ist ab einer Anregungsfrequenz von etwa 200 Hz abhängig vom Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  [Gr, McD 1976]. Nach der Auswertung von Gleichungen ( 3-17) und (3-18) für wässrige Lösungen der Glukose bei  $9,676 \mu\text{m}$  Wellenlänge ergibt sich die Absorptionslänge:

$l_\alpha = 20 \mu\text{m}$  für Wasser und  $l_\alpha = 10 \mu\text{m}$  für Glukoselösung bei einer Konzentration von 200 g/l.

Die thermischen Diffusionslängen für Wasser  $\mu_s$  und für das Gas  $\mu_g$  werden nach Gleichung (3-24) berechnet [Gi, Pe, Ju 1997]:

$$\mu = \sqrt{\frac{k}{\pi \rho c f}} \quad (3-24)$$

Setzt man die Komponenten der Tabelle 2.1 in die Gleichung (3-20) ein und berechnet man die Druckänderung in Abhängigkeit vom Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  für hohe Frequenzen und unabhängig davon für die niedrigen Frequenzen mit Gleichung (3-21), so ergeben sich folgende maximale Druckamplituden. Als Laserintensität wurde hierzu die typische mittlere Strahlungsleistung von 5 mW eines in dieser Arbeit verwendeten QCL gewählt. Das Zellenvolumen wurde mit  $1 \text{ cm}^3$  angesetzt.

	<b>Wasser</b>	<b>Gas</b>
Wärmeleitfähigkeit [W/(m/k)]	$k_s=0,585$	$k_g= 0,024$
Dichte [kg/m <sup>3</sup> ]	$\rho_s=1000$	$\rho_g= 1,178$
spezifische Wärmekapazität [ J/kgK]	$c_s=4180$	$c_g= 1000$
thermische Diffusionslänge (für 150 Hz) [m]	$\mu_s=1,72 \cdot 10^{-5}$	$\mu_g=2,45 \cdot 10^{-4}$
thermische Diffusionslänge (für 2 kHz) [m]	$\mu_s=1,53 \cdot 10^{-4}$	$\mu_g=2,14 \cdot 10^{-3}$

Tabelle 3.3 Berechnung der Diffusionslänge für 150 Hz und 2 KHz

1) für eine Frequenz von 60 Hz nach (3-24) ergibt  $\mu_{wasser} = 27$  [ $\mu\text{m}$ ],  
berechnet man  $\delta P$  nach Gleichung (3-17) ergibt [Gi, Pe, Ju 1997]:

$$\delta P = \frac{\gamma_g P_0 P_1}{T_0 V_g} \cdot \frac{\mu_s \mu_g}{k_s} = 1,452 \times 10^{-3} \text{ [N/m}^2\text{]}$$

2) für eine Frequenz von 2 kHz nach (3-25) ergibt  $\mu_{wasser} = 4,7$  [ $\mu\text{m}$ ]  
berechnet man  $\delta P$  nach Gleichung (3-18) ergibt [Gi, Pe, Ju 1997]:

$$\delta P = \frac{\gamma_g P_0 P_1}{T_0 V_g} \cdot \frac{\mu_s^2 \mu_g}{k_s} \cdot \alpha = 1,288 \times 10^{-6} \text{ [N/m}^2\text{]}$$

Hierbei wird verwendet:

$\gamma_G = \frac{c_p}{c_v} = \frac{1003}{715} = 1,4$	adiabatischer Exponent im angekoppelten Gas
$\alpha = 500 \text{ [cm}^{-1}\text{]}$ :	Absorptionskoeffizient
$P_0 = 1,013 \text{ N/m}^2 \text{ [Pa]}$	Luftdruck
$P_1 = 5 \text{ [mW]}$	mittlere Lichtintensität
$V_g = 1 \times 10^{-6} \text{ [m}^3\text{]}$	Gasvolumen
$T = 293 \text{ [K]}$	Temperatur
$\mu_{wasser} = 4,7 \text{ [\mu m]}$	thermische Diffusionslänge

Da die thermische Diffusionslänge  $\mu_s$  umgekehrt proportional zur Quadratwurzel der Modulationsfrequenz  $f$  ist, ist es möglich, diese Länge anzupassen, indem man die entsprechende Modulationsfrequenz des Lichtes einstellt.

Die Modulationsfrequenz muss bei einer photoakustischen Messung hoch genug eingestellt werden, damit das Signal vom Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  der Probe abhängig ist (3-18) [Gr, McD 1976]. Die Idee von Gissin, Pellaux und Juliard ist nun, die Probe selbst als Referenz zu benutzen, um Fluktuationen in Temperatur, Druck, Gasvolumen, Laserintensität und Gaszusammensetzung zu eliminieren.

Die Grundregel dieser Referenztechnik ist folgende: Der Lichtstrahl des Lasers wird gleichzeitig bei zwei Frequenzen moduliert [Gi, Pe, Ju 1997]. Die Frequenz  $f_1$  wird hoch gewählt, damit das PA Signal vom Absorptionskoeffizient der Probe abhängt (3-18) und die Frequenz  $f_2$  niedrig genug, damit das PA Signal unabhängig (3-17) vom der Absorptionskoeffizient ist .

Mit diesem Versuch der photoakustischen Referenzmessung wollten Gissin, Juliard und Pellaux die Verwendbarkeit der Methode zur Glukosemessung bei Wellenlängen im mittleren infraroten Bereich prüfen. Die in wässriger Lösung bestimmte Zuckerkonzentration variierte zwischen 0 bis 200 g/l. Bei diesen Messungen wurde eine Genauigkeit von 1% und eine Detektionsgrenze für Glukose von 5 g/l erreicht

Aus den genannten Versuchen kann für die in dieser Arbeit entwickelte PA-Zelle geschlussfolgert werden, dass das PA -Signal der Zelle umso stärker ist, je kleiner das Volumen der PA-Zelle wird. Bei diesem Effekt ist zu beobachten, dass eine Druckamplitude umgekehrt proportionale zum Volumen der Photoakustische Zelle ist. Die Benutzung von mehreren QCLs, die bei glukosespezifischen Wellenlängen Strahlung emittieren, könnte die Nachweisgenauigkeit weiter verbessern.

### 3.3.3 Direkt gekoppelte photoakustische Spektroskopie in stark absorbierenden Flüssigkeiten

Hier wird eine weitere photoakustische Technik vorgestellt, die Untersuchungen an stark absorbierenden und optisch undurchlässigen Flüssigkeiten ermöglicht. Dieses Phänomen betrifft die meisten Flüssigkeiten in der MIR- Wellenlängenregion.

A. Tamm und N. Patel haben die Abhängigkeit des photoakustischen Signals von der Temperatur in schwach absorbierenden Flüssigkeiten untersucht [Ta, Pa 1979]. Da der Absorptionskoeffizient des Wassers für die sichtbaren Wellenlängen eines Farbstofflasers nur eine Größenordnung von etwa  $10^{-4} \sim 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$  hat, kann der Laserstrahl die Probe komplett durchstrahlen. Die pro Puls absorbierte Laserenergie betrug etwa  $10^{-6} \text{ J}$ , und das photoakustische Signal wurde durch einen piezoelektrischen Signalumformer (**PZT**) außerhalb der Strahlachse registriert. Das Verhältnis zwischen dem photoakustischen Signal und der Laserenergie ergibt eine temperaturunabhängige Konstante [Ko, Ly 1977], [Ta, Pa 1979], wie in folgender Gleichung gezeigt wird [Pa 1981].

$$\frac{p_0}{E_0} = \text{const} \frac{\beta v_0}{c_p} \alpha \quad (3-25)$$

$\alpha$ : optischer Absorptionskoeffizient

$\beta$ : thermischer Ausdehnungskoeffizient

$v_0$ : Schallgeschwindigkeit

$p_0$ : akustische Druckamplitude

$E_0$ : Laserenergie

$c_p$ : spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck

Hunter [Hu 1981] experimentierte später mit Lasern mit einer 10 ns-Pulslänge zum Erzeugen von akustischen Wellen in Wasser. Hier wurde das akustische Signal mit einem Miniaturhydrofon von 200 kHz Bandbreite aufgezeichnet. Messungen an Wasser ergaben, dass die Signalamplitude von der Temperaturabhängigkeit des Ausdehnungskoeffizienten  $\beta(t)$  in Wasser abhängt.

M.W. Sigrist [Si 1986] aus der Schweiz hat mit photoakustischen Messungen in Flüssigkeiten (z.B.  $H_2O$ ,  $D_2O$ ,  $MgSO_4$ -Lösung) experimentiert. Als Lichtquelle wurde ein  $CO_2$ -Laser und als Detektor ein piezoelektrischer Schallwandler benutzt. Sigrist zeigte, dass die Erzeugung von ebenen akustischen Wellen in stark absorbierenden Flüssigkeiten mit gepulster Laserstrahlung durch ein analytisches Modell gut beschrieben werden kann, wobei die zeitliche Form des Laserimpulses in Betracht gezogen wird.

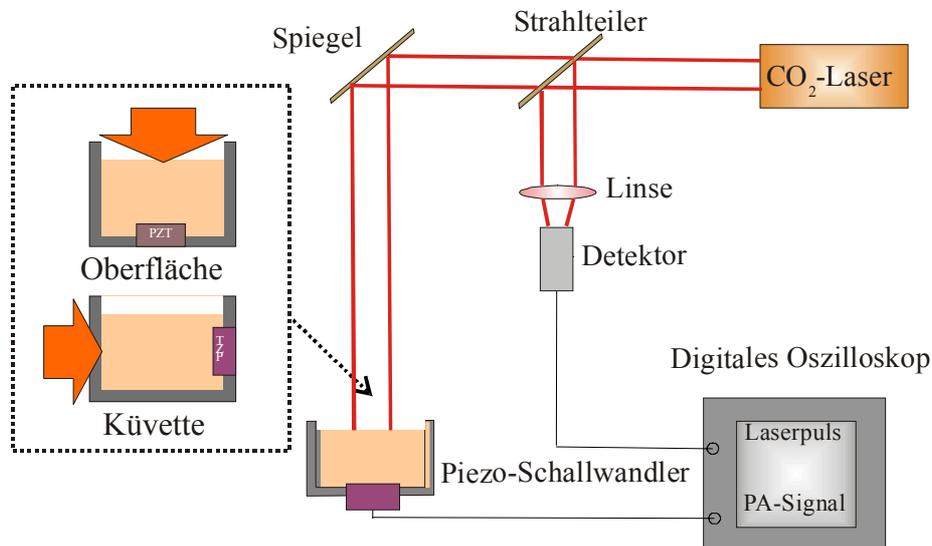


Abbildung 3.23 Versuchsaufbau nach Sigrist [Si 1986] zum Messung des PA - Signals in stark absorbierenden Flüssigkeiten. Um feste Randbedingungen zu realisieren, wird der modulierte Laserstrahl durch ein Eintrittsfenster (Küvette) in die Flüssigkeit gelenkt. Um freie Randbedingungen zu erhalten, wird der Laserstrahl direkt auf die Flüssigkeitsoberfläche geleitet [Si 1986]

Der Versuch ergibt unterschiedliche Druckamplituden, je nachdem ob der Laserstrahl direkt auf die freie Oberfläche (free boundary ((Tabelle 5.2), (Abbildung 5.8)) in Wasser eindringt, oder ob die Strahlung durch ein Eintrittsfenster in die Küvette (rigid boundary ((Tabelle 5.2), (Abbildung 5.6)) in die Flüssigkeit eindringt. In diesem vereinfachenden Modell werden folgende Randbedingungen vorausgesetzt, die für unseren Fall in guter Näherung erfüllt sind:

$$d \gg D/c_0 \quad \text{für} \quad D = \kappa/(\rho_0 c_p)$$

$$d \gg (D \cdot \tau_L)^{1/2}$$

$$c_0^2 \tau_L \gg D \quad c_0^2 \tau_L \gg \eta/\rho_0$$

Hierbei sind:

$d$ : Durchmesser des Laserstrahls (Ausdehnung der Schallquelle)

$\tau_L$ : zeitliche Breite des Laserpulses

$D = 1,44 \times 10^{-6} [m^2 s^{-1}]$ : thermische Diffusionskonstante von Wasser

$\kappa = 0,60 [W m^{-1} \text{ } ^\circ C^{-1}]$ : thermische Leitfähigkeit von Wasser

$\rho = 1 \times 10^3 [kg m^{-3}]$ : Dichte von Wasser

$\eta/\rho_0 = 1,01 \times 10^{-6} [m^2 s^{-1}]$ : kinematische Viskosität der Wasser (Die kinematische Viskosität entspricht dem Verhältnis zwischen der dynamischen Viskosität  $\eta$  und der Dichte  $\rho$ .)

$c_0$  Schallgeschwindigkeit

Ausgehend von einer linearisierten hydrodynamischen Wärmebilanz-Gleichung für ein homogenes, isotropes, nichtviskoses Medium erhält

man die zeitabhängige Druckänderung der Schallwelle in Form einer Wellengleichung.

$$P = \nabla^2 P - \frac{1}{c_o^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} = -\frac{\beta}{c_p} \cdot \frac{\partial H}{\partial t} \quad (3-26)$$

Hierbei sind:

- $P$ : Druckamplitude  
 $c_o$ : Schallgeschwindigkeit  
 $H$ : Dichte der absorbierte Energie und in Wärme umwandelt  
 $c_p$ : spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck der Flüssigkeit

$$\beta = -\frac{1}{\rho_o} \left( \frac{\partial \rho_o}{\partial t} \right)_P \quad \text{thermischer Ausdehnungskoeffizient}$$

Die tatsächliche Form der CO<sub>2</sub> Laserpulse, die in diesem Versuche eingesetzt wurden, wird näherungsweise durch folgenden Ausdruck dargestellt [Si 1986]:

$$f(\theta) = \begin{cases} 0 & \text{für } \theta > 0 \\ \theta^3 \exp[3(1-\theta)] & \text{für } \theta \geq 0 \end{cases}$$

mit:

$$\theta = \frac{t}{\tau_R} \quad \text{auf die Anstiegszeit } \tau_R \text{ des Laserpulses normalisierte Zeit}$$

Die eindimensionale allgemeine Lösung von Gleichung (3-26) wurde von Burmistrova und Karabutov [Bu, Ka 1979] für einen Gauß'sches Strahlprofil des Lasers berechnet unter der Annahme, dass der

Strahlradius  $d/2$  groß gegen die Absorptionslänge  $1/\alpha$  des stark absorbierenden Mediums ist. Die Einschränkung  $A \gg 1$  bedeutet, dass die Absorptionslänge  $1/\alpha$  kleiner ist als die Distanz, welche die Schallwelle während der Laserpulsdauer  $\tau_L$  zurücklegt. Unter dieser Voraussetzung kann die während der Laserpulszeit durch Diffusion abgeführte Energie vernachlässigt werden. Auf Basis ihrer Berechnung folgt für die feste Randbedingung:

$$p_r(\tilde{\theta}) = \frac{\beta I_0}{\alpha C_p \tau_L} f(\tilde{\theta}) \quad (3-27)$$

mit.

$I_0$ : Laserintensität

$\tau_L$ : Pulsbreite

$f(\tilde{\theta})$ : zeitliche Puls Form

$C_p$ : spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck der Flüssigkeit

$\beta$ : thermischer Ausdehnungskoeffizient

$\alpha$ : Absorptionskoeffizient

$\tilde{\theta} = \tau_R^{-1} \left( t - \frac{z}{c_0} \right)$  Reduzierte Zeit der bewegten Koordinaten

$z$ : Ausbreitungsentfernung

Für einen festen Rand (3-27) ergibt sich unter die Annahme  $A =: c_0 \alpha \tau_r \gg 1$  folgender analytischer Ausdruck [Bu, Ka 1979]:

$$P_r(\tilde{\theta}) = \frac{\beta I_0 A^2 e^3}{2 C_p \alpha \tau_L} \left\{ \frac{6 e^{-A\theta}}{(A-3)^4} \left( \frac{1}{A-3} + \frac{1}{A+3} \right) \tilde{\theta}^3 + \left( \frac{3}{(A+3)^2} - \frac{3}{(A-3)^2} \right) \tilde{\theta}^2 + \dots \right. \\ \left. \dots + \left( \frac{6}{(A-3)^3} + \frac{6}{(A+3)^3} \right) \tilde{\theta} + \left( \frac{6}{(A+3)^4} + \frac{6}{(A-3)^4} \right) \right\} e^{-3\theta} \quad (3-28)$$

für  $\tilde{\theta} > 0$ , und

$$A = \alpha * I_0 * \tau_L \quad (3-29)$$

mit:

$\alpha = 500 [cm^{-1}]$ : Absorptionskoeffizient für Wasser,

$c_p = 4,19 \times 10^3 [J kg^{-1} \text{ } ^\circ C^{-1}]$ : spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck

$\beta = 206 \times 10^3 [^\circ C^{-1}]$ : thermischer Ausdehnungskoeffizient

$c_0 = 1482,4 [m s^{-1}]$ : Schallgeschwindigkeit

$\tau_L$ : Pulsbreite des Laserpulses,

$\tau_R$ : Anstiegszeit des Laserpulses

$I_0$ : Laserintensität

Die Lösung der Wellengleichung (3-28) für freien Oberflächen (Abbildung 5.5) ergibt sich nach [Bu, Ka1979] aus der Lösung für den festen Rand durch Ableitung nach der reduzierten Zeit zu:

$$P_f(\theta) = \frac{1}{c_0 \tau_r \alpha} \cdot \frac{dp_r(\theta)}{d\theta} P_f \quad (3-30)$$

$P_f$ : Druckamplitude de photoakustische Signal für den Fall von freien Randbedingungen (3-30), (Tabelle 5.2), (Abbildung 5.7).

Sigrist [Si 1986] konnte an Messungen in wässriger Lösung eine gute Übereinstimmung dieses Modells mit den gemessenen Werten zeigen. Als Detektor wurde ein piezoelektrischer Detektor mit hoher Bandbreite verwendet. Die Bandbreite der Hydrofons muss größer als der Kehrwert der Anstiegszeit des Laserpulses sein. Mit dieser Gleichung werden in der vorliegenden Arbeit die maximalen Druckamplituden des photoakustischen Signals für verschiedene Absorptionskoeffizienten bei der Anwendung eines QCLs bei einer Wellenlänge von  $9,259 \mu\text{m}$  ( $\text{WZ} = 1080 \text{ cm}^{-1}$ ) für feste und freie Randbedingungen in „Matlab“ simuliert und berechnet (Kap.5.2).

### 3.4 Theoretische Modelle der Wärmeleitungsgleichung

Die theoretische Behandlung der Photoakustik mittels der Rosencwaig – Gerscho -Theorie ist mathematisch anspruchsvoll. Hier es geht um eine Wärmewelle, die durch Absorption von moduliertem Licht erzeugt werde: Durch periodische und Berührungsfreie Energiedeposition wird in dem Probenoberfläche eine Temperaturoszillation erzwungen, die sich in das Probeninnere durch Wärmeleitung fortsetzt. Typischerweise geht man von einer sinusförmigen modulierten, anregenden Lichtwelle aus. So lassen sich die entsprechenden Differentialgleichungen im komplexen Zahlenraum besser lösen. Die zeitliche (t) und die räumliche Veränderung (x) der Temperatur wird durch eine so genannte Wellengleichung beschreiben; mathematisch ist das eine partielle Differentialgleichung zweiter Ordnung in (x) und erster Ordnung in (t). Die Ausbreitung der Wärme innerhalb der Probe kann aus Symmetriegründen auf die eindimensionale Wärmeleitungsgleichung (3-31) zurückgeführt werden.

Wärmeleitung ist ein physikalischer Effekt, bei dem ein Energietransport infolge atomarer und molekularer Wechselwirkung unter dem Einfluss ungleichförmiger Temperaturverteilung stattfindet. Diese physikalischen Wechselwirkungen der Wärmeleitungen werden durch zwei Gesetze beschrieben, dem Fourierschen Wärmeleitungsgleichung (3-31) und dem Energieerhaltungssatz. Um das Phasenverschiebungsproblem bei, der Wärmewelle anzugehen, ist es nötig, die so genannte Fourier'sche Wärmeleitungsgleichung, mit einem zeitlich variablen Quellenterm (der von uns über die Absorptionsstrecke applizierten Laserleistung) zu lösen.

Die Absorption des Laserstrahls führt zu einer periodischen Wärmequelle  $Q(x, t, \omega_0)$  in der Probe oder Haut, die neben dem Ort  $(x)$  und der Zeit  $(t)$  auch von der Modulationsfrequenz  $\omega_0$  abhängt (3-31). Unter Wärmeleitung (auch: Wärmediffusion) wird in der Physik der Wärmefluss in einem Kontinuum (fester Körper od. ruhende Fluide) zufolge eines Temperaturunterschiedes verstanden.

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[ k(x) \frac{\partial T(x, t, \omega_0)}{\partial x} \right] - \rho(x) c(x) \frac{\partial T(x, t, \omega_0)}{\partial t} = -Q(x, t, \omega_0) \quad (3-31)$$

mit der ortsabhängigen Wärmeleitfähigkeit  $k(x)$ , der spezifischen Wärmekapazität  $c(x)$  und der Dichte  $\rho(x)$ . Der Quellesterm  $Q$  (3-32) beschreibt die räumliche und zeitliche Verteilung von Wärmequellen. Ausgangspunkt ist die Betrachtung einer periodischen Erwärmung mit der Anregungsfrequenz (auch als Modulationsfrequenz bezeichnet  $\omega = 2\pi f$ )

Da für die Wärmequelle ein Separationsansatz:

$$Q(x, t, \omega_0) = Q(x) \exp(i \omega_0 t) \quad (3-32)$$

zutreffend ist, ergibt sich wegen der Linearität von Gleichung (3-31) die gleiche Zeitabhängigkeit für die Temperatur.

$$T(x, t, \omega_0) = T(x) \exp(i \omega t) \quad (3-33)$$

Innerhalb einer der homogenen Schichten sind die Materialeigenschaften  $k$  (Konduktivität),  $c$  (Schallgeschwindigkeit),  $\rho$  (Dichte) nicht vom Ort abhängig. Division der Gleichung (3-31) durch die hier konstante Konduktivität  $k$  und Betrachtungen der Gleichung im Frequenzraum ergibt eine Darstellung von (3-31), für

die wir den Begriff der Fourier - Wärmeleitungsgleichung einführen (3-34):

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} T(x, \omega_0) - i \omega \underbrace{\frac{\rho c}{k}}_{\sigma^2} T(x, \omega_0) = - \frac{Q(x, \omega_0)}{k} \quad (3-34)$$

Das Auftreten der Variablen  $\omega$  statt  $t$  bedeutet, dass diese Funktion fouriertransformiert und ausgewertet wird zur Frequenz  $\omega$ . Dies ist sinnvoll da alle Rechnungen in einen Fourier Raum durchgeführt werden. An dieser Stelle wird nun der Wellencharakter durch die Einführung der so genannten thermischen Wellenzahl  $\sigma$  (3-35) deutlich, dadurch nimmt die Wärmeleitungsgleichung die Form eines Helmholtzgleichung an. Die Form der thermischen Wellenzahl  $\sigma$  ist:

$$\sigma = (1 + i) \sqrt{\frac{\omega}{2\alpha}}, \quad (3-35)$$

mit der thermischen Diffusivität  $\beta = \frac{k}{\rho c}$ .

Wärmewellen werden in das Medium exponentiell gedämpft, stattdessen durchdringen Schallwellen das Medium dämpfungsfrei. Aufgrund der starken Dämpfung sind mit Wärmewellen nur Untersuchungen in der Nähe der Oberfläche möglich. Schichtstrukturierte Objekte, wie zum Beispiel auch die Haut, werden durch Kopplung zwischen benachbarten homogenen Schichten modelliert. Es wird häufig von einem stetigen Wärmefluss innerhalb der Probe ausgegangen; dadurch sind eindeutige Lösungen von (3-34) bestimmt.

Im Falle einer thermischen Welle liegen die Daten zu komplexen Argumenten  $\sigma(2\omega) = (1+i)\sqrt{\frac{\omega}{\beta(x)}}$  vor, die selbst vom Objekt, genauer von dessen thermischer Diffusivität, abhängen. Dies verschärft die Situation dadurch, dass die maximale Eindringtiefe  $\mu$  im allgemein unbekannt ist. Das ist die Tiefe, bei der thermische Welle bis auf  $1/e$  ihrer Anfangsamplitude gedämpft wird. Die Eindringtiefe hängt von der Anregungsfrequenz und der Medium ab. Im Falle eines Mediums mit Diffusivität  $\mu = \sqrt{\frac{\beta}{\omega}}$  beträgt die thermische Eindringtiefe:

Mit der Variation der Anregungsfrequenz werden verschiedene Tiefen abgetastet (Kap. 4.3.2). Dies Verfahren wird in der photoakustischen Spektroskopie als “depth profiling” bezeichnet. Bei diesem Messverfahren wird die Wärmeabgabe des Objekts in die Umgebung ausgenutzt, um indirekt auf die thermischen Informationen zu kommen.

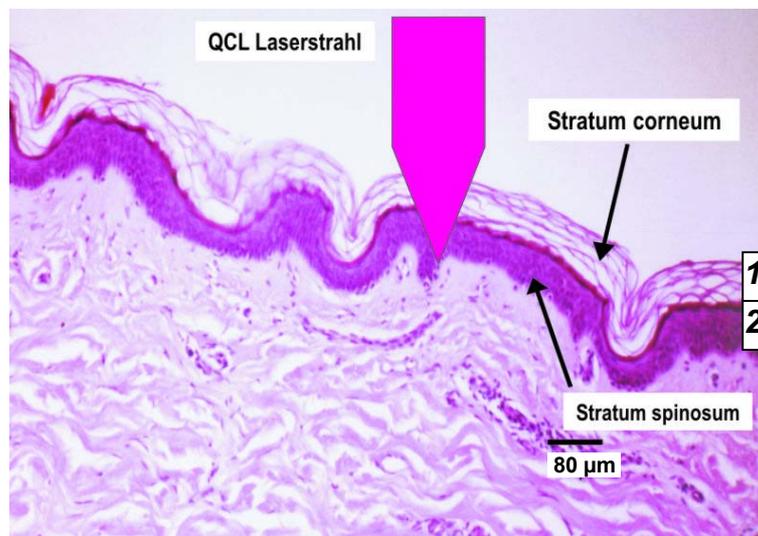


Abbildung 3.24 Mikroskopische Dünnschnitt der Epidermis mit seiner äußersten Hautschicht, dem Stratum corneum (Dicke im Bild  $\approx$  Artefakt) und der zweiten Hautschicht dem Stratum spinosum (Dicke  $\approx 80 \mu\text{m}$ ) [vLi 2003]

Wir gehen davon aus, dass die Laserleistung bei der nicht invasiven Blutzuckermessung gleichmäßig über den Absorptionsquerschnitt verteilt wird. Der Lichtstrahl der Fußpunktlaser erfährt bei dem Übergang von *Stratum corneum* zum *Stratum spinosum* quasi keine Änderungen in der Absorption (Abbildung 3.24). Stattdessen erfahren im *Stratum spinosum* die glukoserelevanten Laser einen höheren Absorptionskoeffizienten [Giss, Ju, Pe 1997]. Sodass die thermische Relaxationszeit) sich verkürzt und wir somit eine schnellere thermische Welle haben:

$$\tau = d^2 * \rho * \frac{c}{\lambda} \quad (3-36)$$

hierbei ist:

- $\tau$ : thermische Relaxationszeit
- $d$ : Raumbereich, über den sich das Temperaturgefälle  $T$  erstreckt

Die Wärmeenergie wird durch Strahlung einen Laserlichtstrahl an der Hautoberfläche (Abbildung 3.24) oder in einen opake Medium erzeugt (Abbildung 3.25). Die Wärmeleitungsgleichung kann für ein homogenes und opakes Medium gelöst werden [Me 2001]. Ausgangspunkt der folgenden Rechnungen ist die Wärmeleitungsgleichung in der Form:

$$\vec{\nabla} \left( k \vec{\nabla} T(\vec{r}, t) \right) - \rho c \partial_t T(\vec{r}, t) = -q(\vec{r}, t) \quad (3-37)$$

$\partial_t \partial_z$  partielle zeitliche und örtliche Ableitung

$k$  [ W/mK ] Wärmeleitungskoeffizient

$\rho$  [ kg/m<sup>3</sup> ] Dichte

$c$  [ J/kgK ] spezifische Wärmekapazität

$q$  [ $W/m^3$ ]                      Wärmeleistungsdichte

Die periodische Energiezufuhr erlaubt eine Separation der Variablen in einen periodisch zeitabhängigen (3-38) und einem statischen (3-39) Teil.

$$q = q_{stat} + \text{Re} \left[ q_{dyn} e^{j\omega t} \right] \quad (3-38)$$

$$T = T_{stat} + \text{Re} \left[ T_{dyn} e^{j\omega t} \right] \quad (3-39)$$

Für die photothermischen Anwendungen interessiert immer nur der dynamische Teil des Temperaturfeldes. Der dynamische Teil der Wärmeleitungsgleichung unter der Voraussetzung örtlich konstanter Materialeigenschaften ist gegeben durch [Me 2001]:

$$\left[ \Delta - j \frac{\omega}{\alpha} \right] T(\vec{r}) = -\frac{1}{k} q(\vec{r}) \quad (3-40)$$

Das Symbol  $\Delta$  steht für den Laplaceoperator, der Faktor  $\exp(j\omega t)$  wurde gekürzt. Der Index *dyn* wird weggelassen,  $T$  ist die komplexe Amplitude des harmonisch schwingenden Temperaturfeldes.

Die Stetigkeit des Temperaturfeldes und der Wärmeflussdichte ergeben die Randbedingungen. Die zweite Bedingung ist die lokale Formulierung des Energieerhaltungssatzes. Das Gesetz von Fourier gibt die Beziehung zwischen Temperaturfeld und Wärmeflussdichte  $\Phi$  an:

$$\Phi = -k(\vec{r}) \vec{\nabla} T(\vec{r}) \quad (3-41)$$

In der Skizze (Abbildung 3.25) ist das eindimensionale Problem definiert. Die Wärmequelle wird an der Trennfläche bei  $z = 0$  aufgebracht, die Probe dehnt sich im ganzen Halbraum  $z > 0$  aus. Die Materialkonstanten werden ortsunabhängig angenommen.

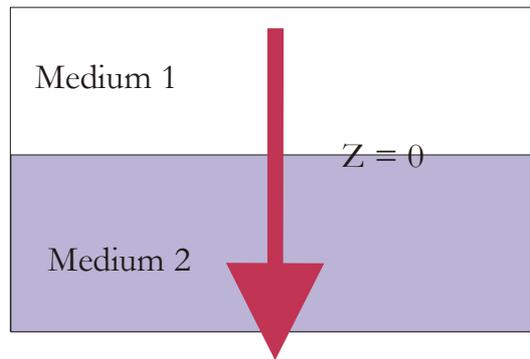


Abbildung 3.25 Skizze der eindimensionalen Problemlösung der Wärmeleitungsgleichung.

Für  $z > 0$  gilt die eindimensionale Wärmeleitungsgleichung und folgenden Randbedingungen:

$$\left[ \partial_z^2 - j \frac{\omega}{\alpha_1} \right] T(z) = 0 \quad \text{und} \quad -k_1 \partial_z T|_{z=0} = q_1 \quad (3-42)$$

Dabei ist  $q_1$  der Anteil der Wärmeleistung, der in das zweite Medium herein fließt. Die Lösung dieser Differentialgleichung zweiten Grades ist gegeben durch [Me 2001]:

$$T(z) = Ae^{-\sigma_1 z} + Be^{\sigma_1 z}$$

$$\sigma_1 = \sqrt{j \frac{\omega}{\alpha_1}} = (1+j) \sqrt{\frac{\omega}{2\alpha_1}} = (1+j) \frac{1}{\mu_1} \quad (3-43)$$

Der Exponent  $\sigma z$  hat einen Realanteil, der der Dämpfung der Wärmewelle entspricht. Da die Temperatur begrenzt ist, folgt  $B = 0$ . Man sieht hier die Bedeutung der Diffusionslänge  $\mu$ , da innerhalb dieser Distanz die Temperatur auf den Wert  $1/e$  fällt. Die Diffusionslänge ist frequenzabhängig, somit kann die Eindringtiefe der Wärmewelle über die Anregungsfrequenz kontrolliert werden. Die

Integrationskonstante  $A$  wird mit der Randbedingung bestimmt. Es ergibt sich mit  $\sigma_1 k_1 A = q_1$ :

die spezielle Lösung in komplexer Schreibweise:

$$T(z) = \frac{q_1}{\sigma_1 k_1} e^{-\sigma_1 z} = T_0 e^{-\frac{z}{\mu_1}} e^{-j\frac{z}{\mu_1}} \quad (3-44)$$

Die Oberflächentemperatur  $T_0$  weist eine Phasenverschiebung von  $-45^\circ$  gegenüber der Wärmeleistung  $q$  auf. Um die Zeitabhängigkeit der Temperatur zu berücksichtigen, muss sie als Realteil einer komplexen, zeitabhängigen Funktion dargestellt werden:

$$T(z, t) = \text{Re} \left[ q_1 \frac{\mu_1}{(1+j)k_1} e^{-\frac{z}{\mu_1}} e^{j\left(\omega t - \frac{z}{\mu_1}\right)} \right] \quad (3-45)$$

Löst man die Gleichung (3.49) nach dem Realteil, erhält man als Lösung (3.50)

$$T(z, t) = \frac{q_1}{\varepsilon_1 \sqrt{\omega}} e^{-\frac{z}{\mu_1}} \cos\left(\omega t - \frac{1}{\mu_1} z - \frac{\pi}{4}\right) \quad (3-46)$$

Durch die Lösung der Wärmeleitungsgleichung folgt der Beweis dass, durch die Wärmewelleanalyse die auf der periodischen Energiezufuhr erzeugten oszillierenden Temperaturanteile berührt, erhält man auf diese Wechselsignalverhalten, nicht nur eine Amplitude-, sondern auch eine Phaseninformation, die relevant für die Analyse der photoakustischer Signal ist [Ey, Bu 1984].

## 4 MATERIAL UND METHODEN

### 4.1 Optischer Aufbau

#### 4.1.1 Optischer Strahlengang

Der erste Aufbau zu den photoakustischen Messungen wurde mit zwei Quantenkaskadenlasern betrieben, die bei Wellenlängen von  $9,259\ \mu\text{m}$  ( $1080\ \text{cm}^{-1}$ ) und  $9,615\ \mu\text{m}$  ( $1040\ \text{cm}^{-1}$ ) im Fingerprintbereich der Glukose Licht emittierten (Abbildung 3.6). Die divergenten Laserstrahlen beider QCLs wurden von außeraxialen paraboloiden Spiegeln ( $20\ \text{mm}$  Brennweite) in Parallel-Strahlenbündel umgewandelt und dann mit einem Strahlenteiler (Ge - Platte) zusammengeführt. Die Verwendung eines Strahlenteilers bedeutet hier einen 50%-igen Intensitätsverlust für beide Laser. Die zusammengeführten Strahlen wurden über einen weiteren Parabolspiegel ( $120\ \text{mm}$  Brennweite) und einen  $90^\circ$  Umlenkspiegel aus der Ebene umgelenkt und durch die PA-Zelle hindurch konfokal auf den ebenen Rand abgebildet.

Mit der Erweiterung des Systems von zwei auf sechs Laser wurde eine andere optische Abbildung benötigt, da unter Verwendung des gleichen Konzeptes jeder weitere Laserstrahl jeweils einen zusätzlichen Strahlteiler zu passieren hätte und damit pro Strahlteiler weitere 50 % Intensitätsverlust erfolgen würden. So wurde ein neues Konzept entwickelt, welches ohne Strahlenteiler auskommt (Abbildung 4.1, Abbildung 4.2). In der neuen Strahlführung werden alle aus sechs Richtungen kommenden Strahlbündel in einer konfokalen Abbildung durch die PA-Zelle hindurch auf einen gemeinsamen Brennpunkt fokussiert, der wiederum in der Ebene der photoakustischen Zelle liegt.

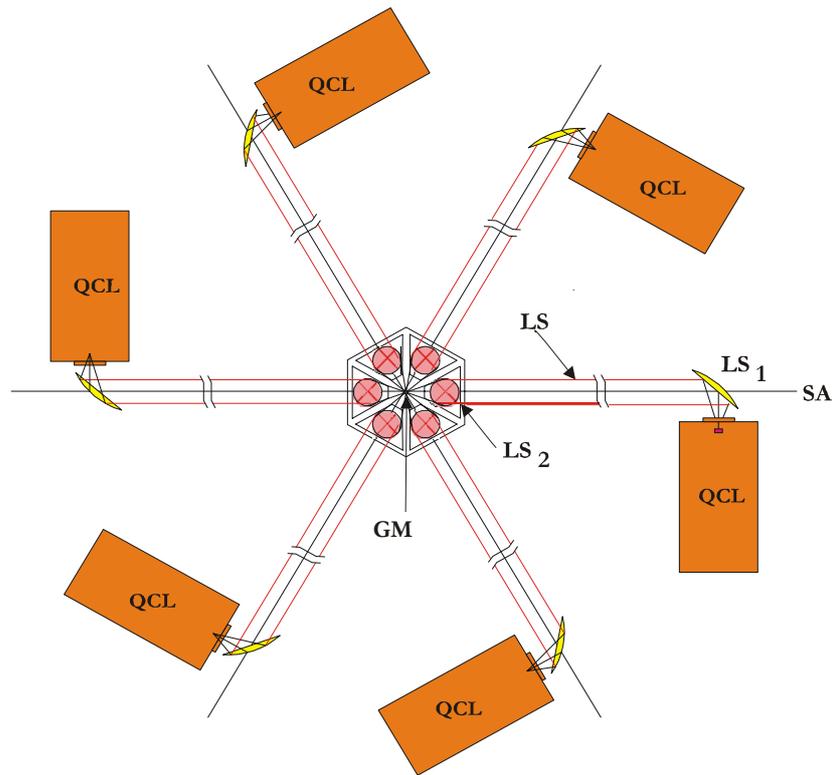


Abbildung 4.1 Aufsicht auf das 6 - Laser System mit konfokaler Abbildung: Quantenkaskadenlaser (QCL), außeraxiales Paraboloid ( $LS_1=90^\circ$ ), 6-faches außeraxiales Paraboloid zur Fokussierung eines parallelen Strahlbündels in die PA- Zelle ( $LS_2=108^\circ$ ), Symmetrieachse (SA), gemeinsamer Fokuspunkt (GM)

Jedes der sechs divergenten Strahlbündel wird mit einem außeraxialen Paraboloid in ein Parallelbündel umgewandelt und um  $90^\circ$  umgelenkt. Die sechs parallelen, aufeinander zulaufenden Strahlbündel werden dann mit Hilfe von sechs weiteren außeraxialen Paraboloiden aus der Ebene heraus um  $108^\circ$  nach oben umgelenkt (Abbildung 4.2). Die Brennweite der Paraboloiden (Abbildung 4.5) wurde dabei so gewählt, dass die Strahlenbündel von allen sechs Lasern verlustfrei durch die Öffnung ( $\varnothing 8\text{ mm}$ ) der photoakustischen Zelle zu einem gemeinsamen Fokus gelangen (Abbildung 4.2) , der auf der Ebene des oberen Randes der PA-Zelle liegt.

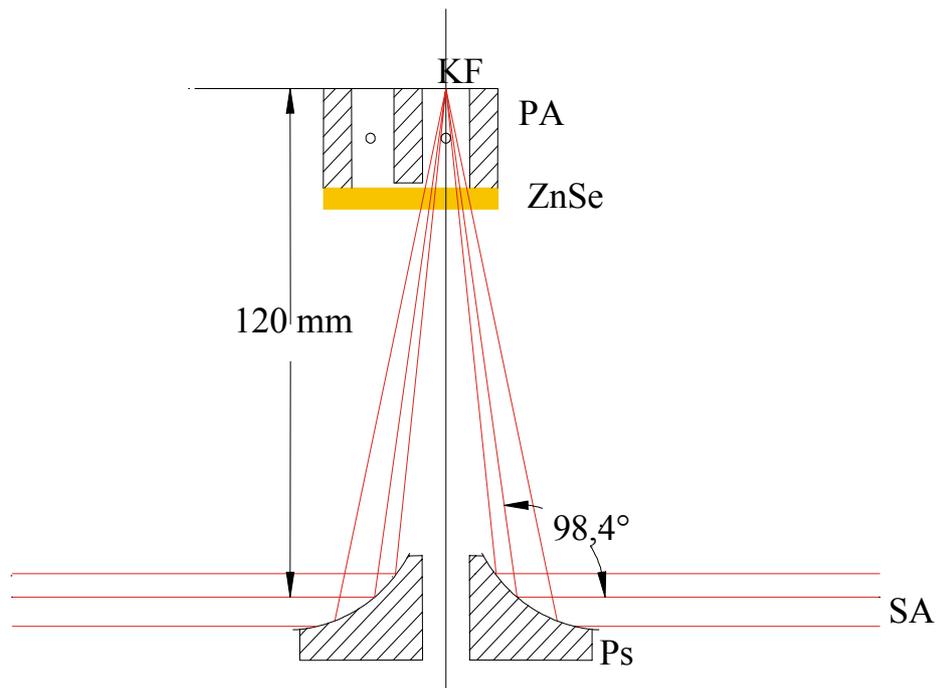


Abbildung 4.2 Umlenkung von zwei Strahlenbündeln aus der Ebene und konfokale Fokussierung durch die PA-Zelle hindurch in einen gemeinsamen Brennpunkt. Ein Zinkselenidfenster (ZnSe entspiegelt) dient zum Abschließen der Zellen nach unten.

Die optische Abbildung ist aperturfrei (Abbildung 4.3), sodass Intensitätsverluste minimal bleiben. Geringe Verluste entstehen beim Durchgang der Strahlen durch die Zinkselenid Fenster am Lasergehäuse und beim Eingang in die PA-Zelle sowie durch Reflexionsverluste an den Spiegeln. Alle ZnSe Fenster sind breitbandig entspiegelt. ZnSe hat im dem Bereich zwieschen  $9\mu\text{m} \sim 11\mu\text{m}$  eine hohe Durchlässigkeit (Abbildung 4.4), (Tabelle 4.1). Die konfokale Abbildung (Abbildung 4.1) bedeutet hier, dass die divergenten Strahlenbündel von sechs räumlich getrennten QCLs in einer Punkt zu Parallelabbildung und einer darauf folgenden Parallel zu Punktabbildung in einem gemeinsamen Brennpunkt fokussiert werden.

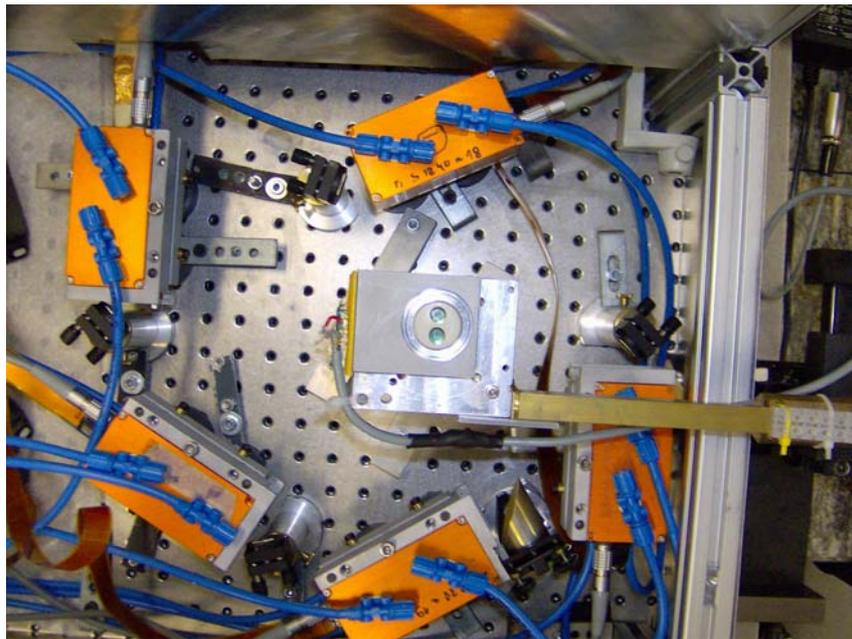
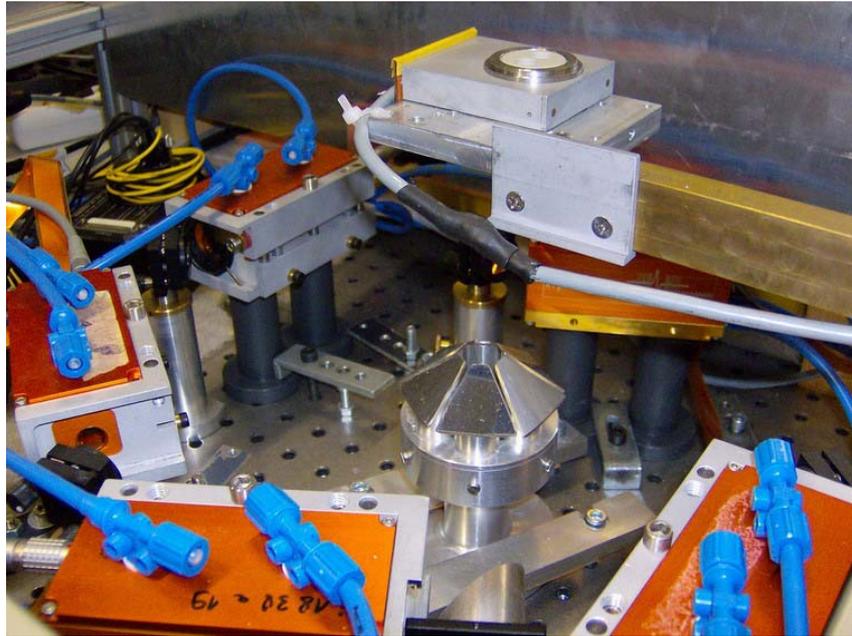


Abbildung 4.3 Die Fotos zeigen den fertig montierten Aufbau mit 5 QCLs. Die photoakustische Zelle ist auf einen in XYZ- Richtung verstellbaren Ausleger montiert. Im Zentrum des Aufbaus unterhalb der PA-Zelle befinden sich in hexagonaler Anordnung die sechs außeraxialen Paraboloiden zum Zusammenführen der Parallelstrahlbündel in den gemeinsamen Fokus (Abbildung 4.2).

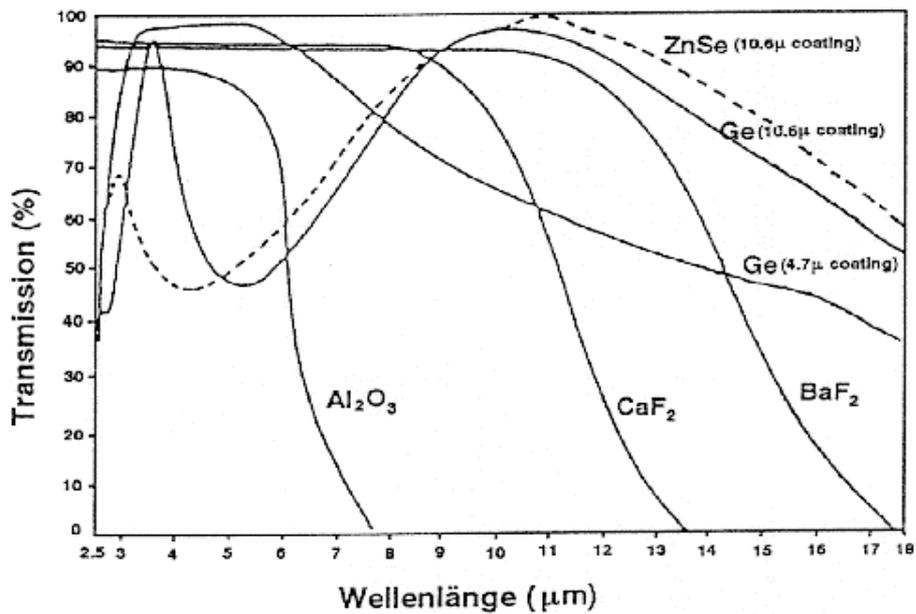


Abbildung 4.4 Absorption einiger Fenstermaterialien im MIR - Bereich

Durchlässigkeitsbereich	0,5 μm bis 19,0 μm
Absorptionskoeffizient	$5 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ bei 10,6 μm
Brechungsindex	2,403 bei 10,6 μm
Reflexionsverlust ohne Beschichtung	31,11 % bei 10,6 μm
Reflexionsverlust mit Beschichtung	< 5%

Tabelle 4.1 Optische Eigenschaften von Zinkselenid

Die außeraxialen Parabolspiegel, die in unserem Meßsystem verwendet werden, wurden durch Herausschneiden aus einem Rotationsparaboloid hergestellt (Abbildung 4.5).

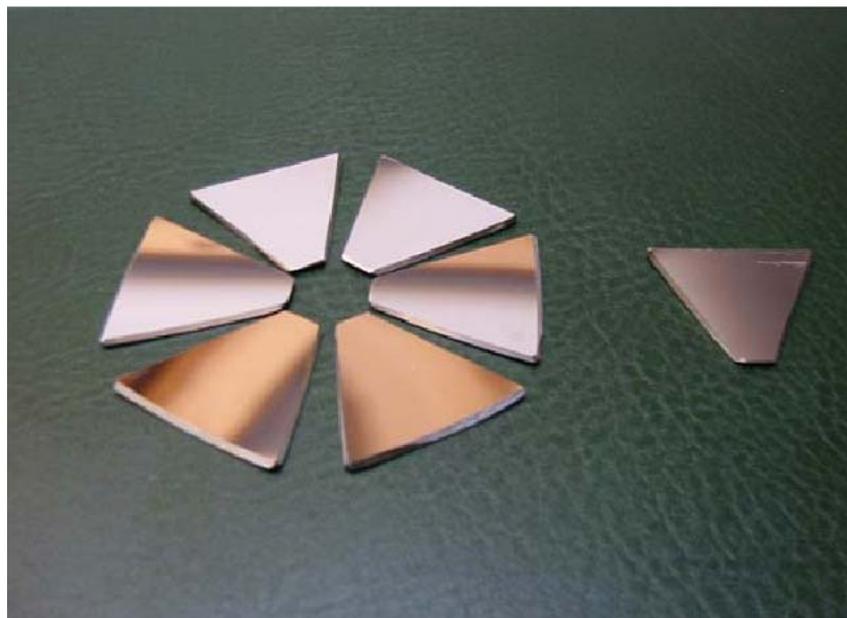
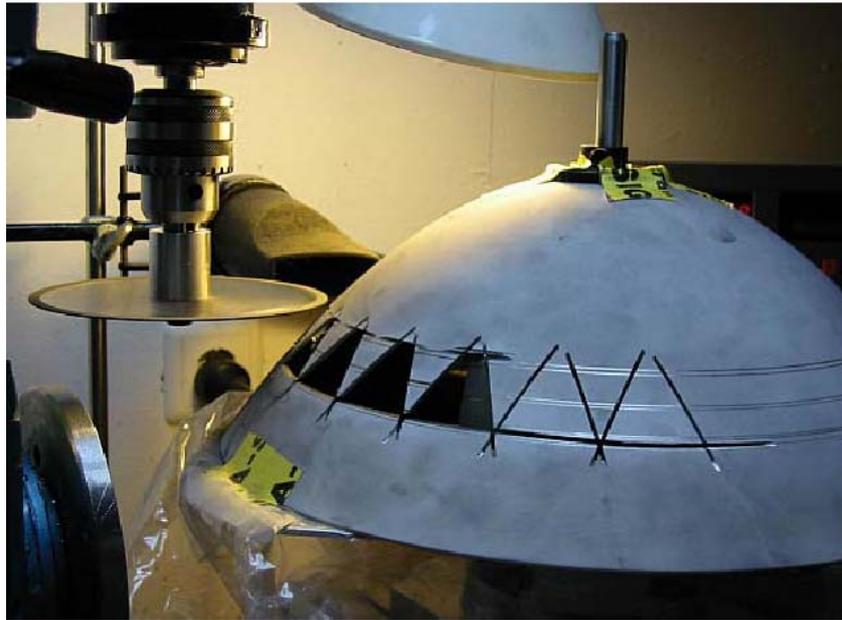


Abbildung 4.5 Heraustrennen von außeraxialen Paraboloidsegmenten aus einem Rotationsparaboloid (Fa.Optispec)<sup>(\*)</sup>. Die herausgeschnittenen Paraboloidsegmente haben 12 cm Brennweite bei einem Umlenkwinkel von etwa  $108^\circ$  für parallel zur Rotationsachse einfallendes Licht

---

<sup>\*</sup> Fa. "Optispec", Neerach, CH-8173 Schweiz

## 4.1.2 Justierung der Laseroptik

Bevor man den Quantenkaskadelaser überhaupt verwenden kann, muss dieser exakt justiert sein. Hierfür wird ein Halbleiterdetektor und ein IR-Thermozeilenmodul verwendet, mit dem die optische Justage sehr genau durchgeführt werden kann. Wie in **Kap.** (4.1.1) gezeigt wurde, werden die parallelisierten Laserlichtstrahlen mit Hilfe einer konfokalen Optik in einen gemeinsamen Punkt genau in der Ebene, in der die Haut auf der photoakustischen Zelle aufliegt, fokussiert. Damit alle Quantenkaskadelaser mit großer Genauigkeit an diesen Punkt zusammentreffen, wurde ein Detektor Typ: IR-Thermozeilenmodul der Firma "Micro Hybrid Electronic" GmbH<sup>(\*)</sup> benutzt, der in dieser Ebene platziert wurde.

Das IR-Thermozeilenmodul (**Anhang; IR - Thermozeile**) besteht aus einem Detektorchip mit 32 Thermoelementen, die in Dünnschichttechnik auf einer Membran aufgebracht sind (Membrandicke ca. 1µm). Jedes Element (Pixel) stellt eine einzelne Thermosäule dar, welche aus Antimon -Wismut -Thermopaarungen besteht. Die Zeile ist bezüglich des minimalen thermischen Übersprechens zwischen benachbarten Elementen optimiert. Der Absorber besteht aus einer Silberschwarzsicht und leistet eine hohe und gleichmäßige Absorption im gesamten IR-Bereich.

Die Darstellungen Abbildung 4.6 und Abbildung 4.7 zeigen das Profil eines Laserstrahls, das mit Hilfe der IR-Thermozeile aufgenommen wurde. Darin sind deutlich die Unterschiede zwischen einem monomodigen DFB-Quantenkaskadenlaser (Abbildung 4.6) und einem multimodigen Fabry-Perot-Quantenkaskadenlaser (Abbildung 4.7) zu erkennen.

---

\* MICRO HYBRID Electronic GmbH, Heinrich – Hertz str. 8, 07629 Hermsdorf

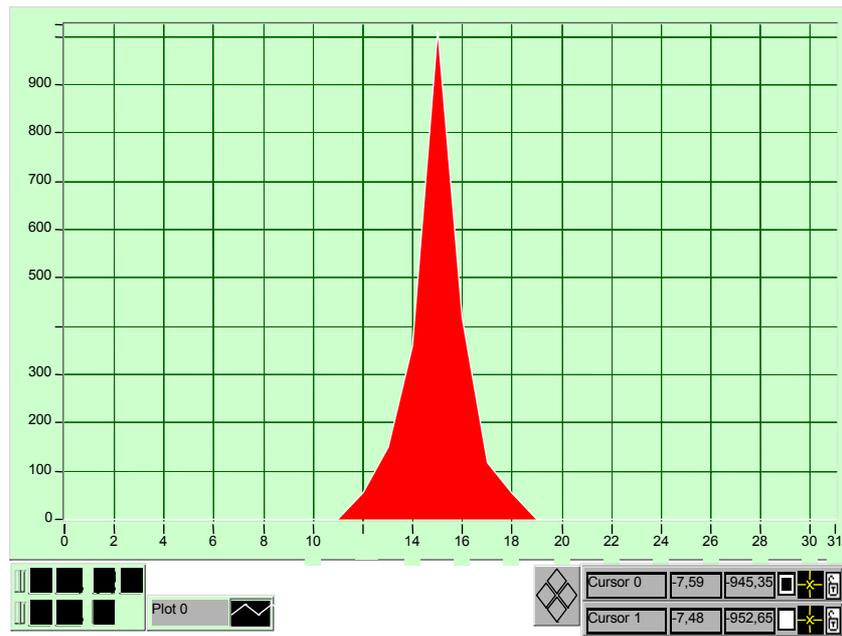


Abbildung 4.6 Profil eines monomodigen DFB-Quantenkaskadenlasers

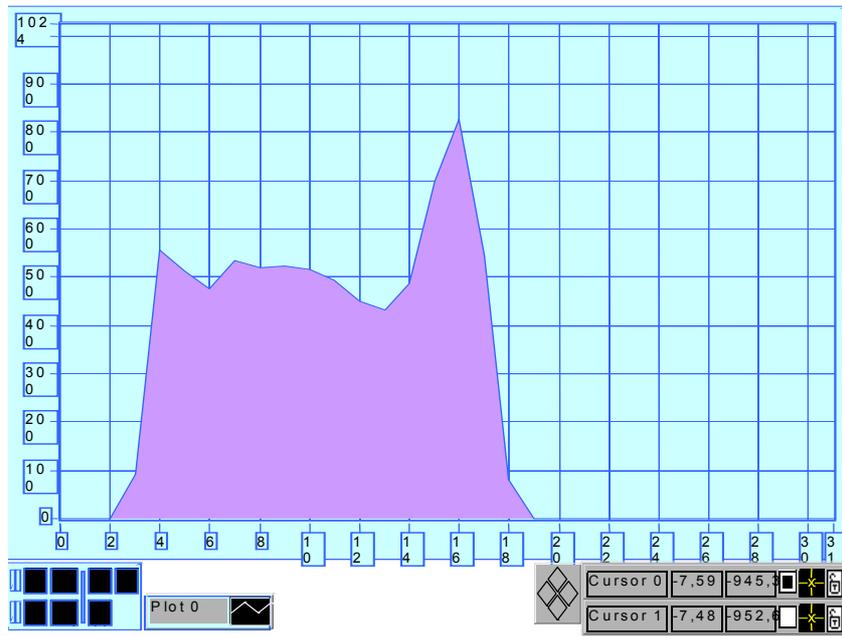


Abbildung 4.7 Profil eines multimodigen Fabry - Perot Quantenkaskadenlasers.

Räumliche Verteilung heißt, die Energie verteilt sich auf mehrere Moden. Spektrale Verteilung bedeutet, dass das erzeugte Licht nicht

nur eine einzige Wellenlänge enthält, sondern ein Gemisch aus mehreren Wellenlängen ist. Die räumliche Verteilung der Laserstrahlung hängt von der Geometrie des Resonators ab. Unterschiedliche Schwingungen, deren Strahlung resonant verstärkt wird, werden "Moden" genannt. Die Linien, die im Resonator verstärkt wurden, haben jeweils ein Lorentz - Profil mit sehr geringer Linienbreite. Somit erhält man ein Spektrum aus mehreren Lorentz - Kurven (Lasermode), deren Einhüllende eine Gauß - Kurve ist (Abbildung 4.7).

Neben der Grundfrequenz werden auch ganzzahlige Vielfache der Frequenz verstärkt. Der Grund für dieses Verhalten ist die Ausbildung stehender Wellen im Resonator. Diese sind räumlich stabile Verteilungen der Schwingungsenergie, die sich durch Überlagerung von hin- und rücklaufenden Wellen ergeben. Transversale Moden machen sich im Spektrum der Laserstrahlung als zusätzliche Linien bemerkbar, d.h. zusätzlich zu den Spektrallinien, die longitudinalen Moden entsprechen. Da den unterschiedlichen transversalen Moden zum Teil deutlich unterschiedliche räumliche Feldverteilungen innerhalb des Resonators entsprechen, ist es möglich, dass mehrere transversale Moden gleichzeitig auftreten [Jah. 2001].

Die verschiedenen Moden eines Lasers können unterschiedlich genutzt werden. Kommt es nur auf die Leistung des Lasers an, so verwendet man Laser, in denen viele Moden unkontrolliert angeregt werden, möchte man dagegen wie in unseren Fall eine einzelne Wellenlänge für spektroskopische Anwendungen erzeugen, so wird eine Mode mit passenden Filtern ausgewählt oder durch eine Irisblende von anderen Moden abgegrenzt.

Beim DFB - Quantenkaskadenlasern wird durch einen räumlich periodischen Brechungsindex der Bragg - Effekt zur Modenselektion

ausgenutzt. Gitterstrukturen des Halbleitermaterials bewirken, dass die longitudinale Grundmode, welche die Bragg - Bedingung erfüllt, geringere Verluste als die anderen Moden hat.

Um eine räumliche Begrenzung des emittierten Laserlichts bei Fabry - Perot - Quantenkaskadenlasern zu erreichen, wurde vor jedem Lasergehäuse der QCLs eine Irisblende angebracht, die an einen Halter befestigt wurde (Abbildung 4.8). Durch Variierung der Öffnung der Irisblende<sup>♦</sup> (**Anhang; Irisblende**) können unerwünschte Lasermoden teilweise eliminiert werden.

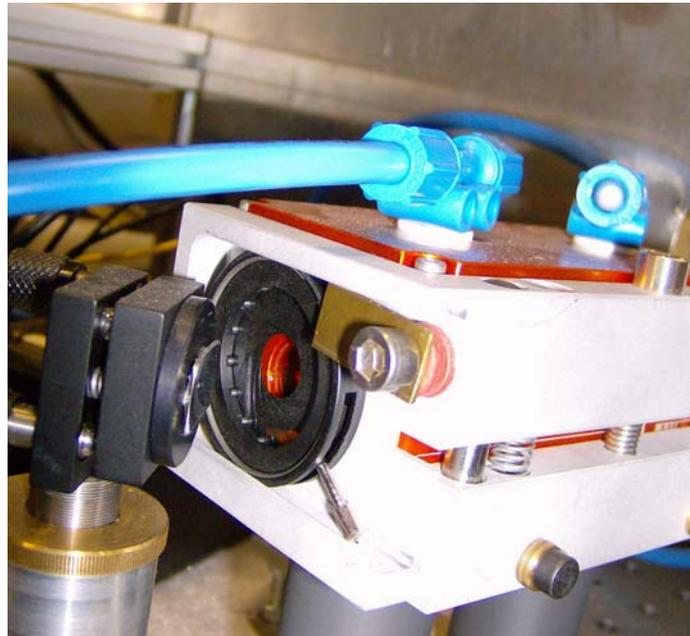


Abbildung 4.8 Ein Quantenkaskadenlaser mit eingebauter Irisblende und Halter. (**Anhang; Irisblende**)

---

♦ Vision GmbH, Lügensteinweg 27, D-30890 Göxe

## 4.2 Elektrischer Aufbau

### 4.2.1 Elektrische Versorgung eines Quantenkaskadenlasers

Für den Betrieb der eingesetzten Quantenkaskadenlaser der Firma Alpes - Laser<sup>(\*)</sup> werden die abgebildeten Komponenten verwendet (Abbildung 4.9). Im Folgenden werden Eigenschaften dieser Komponenten angesprochen:

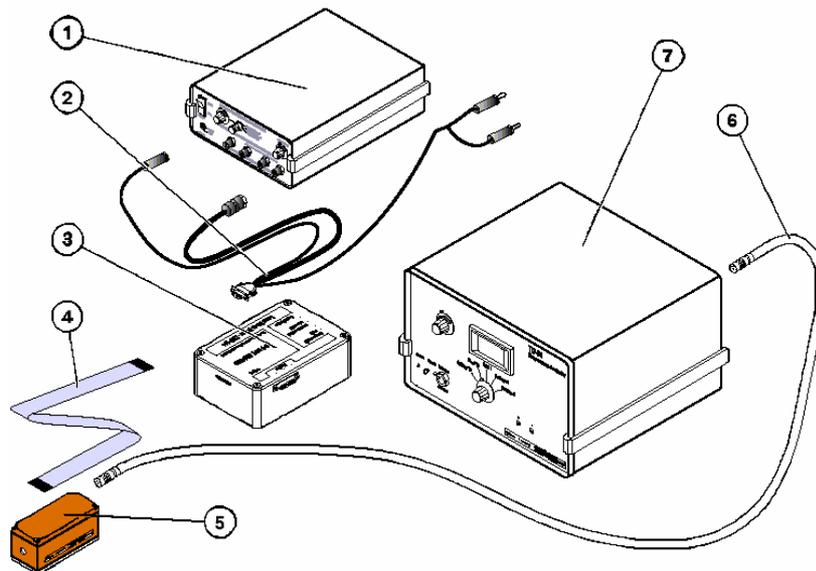


Abbildung 4.9 Verwendete Komponenten der Firma Alpes-Laser.

#### 1) Pulsgenerator zur Laseransteuerung ( TPG -128)

Der Pulsgenerator (TPG - 128) hat eine Einzelpulsbreite von 20 ns bis 200 ns. Die Pulsfrequenz ist ab 10 kHz bis 5 MHz einstellbar und

---

<sup>\*</sup> Alpes Laser SA. 1-3 Max de Meuron. C.P. 1766. CH-2000 Neuchatel (Schweiz)

das maximale Tastverhältnis beträgt etwa 20 %. Die Ansteuerung erfolgt durch TTL Signale (Abbildung 4.10).

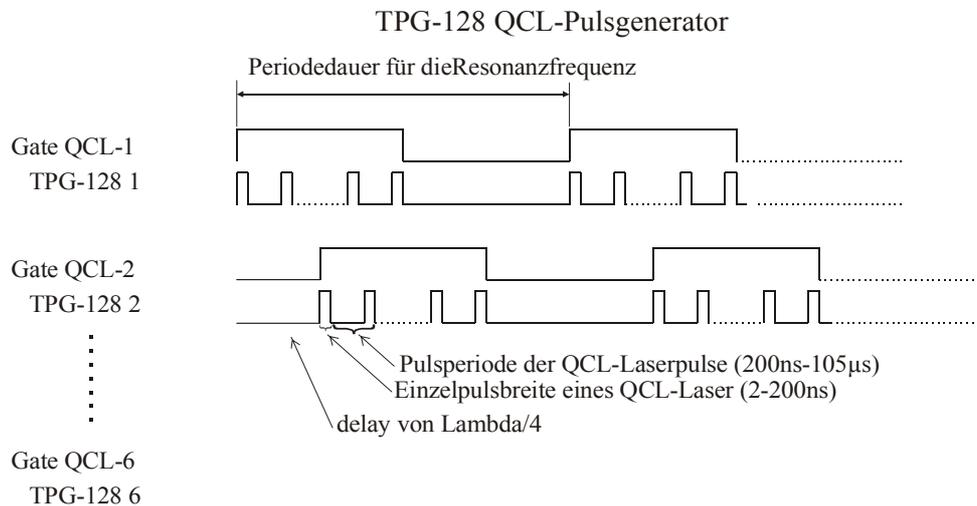


Abbildung 4.10 Steuer- und Ausgabeschema eines Pulsgenerators: Durch ein extern vorgegebenes TTL-Signal (Gate) ist die sonst durchlaufende Pulsfolge des Generators zur Ansteuerung des LDD - 100 Laserdiodentreibers schaltbar. Auf diese Weise lässt sich die Resonanzfrequenz des verwendeten Helmholtz - Resonators (Abbildung 4.16) durch eine getaktete Pulsfolge von Laserschüssen anregen. Das Ansteuerschema für sechs QCL mit Computerkontrolle findet sich in Abbildung 4.17.

## 2) Verbindungskabel

## 3) Laserdioden-Treiber ( LDD - 100 )

Der Laserdioden-Treiber (LDD-100) erreicht einen Pulsstrom von maximal 15 A bei 50 V. Angesteuert wird er durch den Pulsgenerator. Die ansteigende Flanke des Pulses hat eine Dauer von etwa 10 ns, die fallende Flanke etwa 20 ns. Die maximale Pulsfolgefrequenz beträgt etwa 1 MHz.

## 4) Niederimpedanzleitung

## 5) Gehäuse für die Quantenkaskadenlaser

Das Gehäuse besitzt eine Wasserkühlung zum Abführen der Abwärme der Peltierelemente. Die Laser werden durch Niederimpedanzleitungen ( $Z = 10 \text{ Ohm}$ ) elektrisch versorgt. Wir haben zusätzlich eine Trockenluftspülung in das Gehäuse eingebaut.

6) Versorgungsleitung für das Peltierelement

7) Temperatursteuereinheit für Peltierelemente (TC-51)

Die Temperatursteuereinheit (TC-51) für Peltierelemente wird zur Kühlung und thermischen Stabilisierung des Quantenkaskadenlasers benutzt. Die maximale elektrische Leistung beträgt  $200 \text{ W}$  bei  $5 \text{ A}$ . Es können PT100 oder NTC-Sensoren verwendet werden. Der Temperaturbereich ist von  $-35^\circ \text{ C}$  bis  $+60^\circ \text{ C}$  frei einstellbar.

Anforderungen für einen QCL im Pulsbetrieb:

- Impulsstrom von bis zu  $10 \text{ A}$
- Spannung von bis zu  $12 \text{ V}$
- maximale Anstiegszeit/Abfallzeit von  $10 \text{ ns}$  (verhindert schädliche Überhitzung)

Wie bei jedem Halbleiter beeinflusst die Temperatur auch das Verhalten von Quantenkaskadenlasern. Im Allgemeinen werden die Laser mit einer Spannung von  $10 \text{ V}$  und je nach Laser und Temperatur bei Strompulsen von  $1 \text{ A}$  bis  $5 \text{ A}$  betrieben. Ein Quantenkaskadenlaser kann bei einem Tastverhältnis (duty cycle) von  $10\%$  betrieben werden. Die Pulslängen liegen typischerweise bei  $100 \text{ ns}$  für Fabry - Perot - Laser. Das maximale Tastverhältnis eines DFB - Laser kann bis zu  $20\%$  erreichen.

#### 4.2.2 Elektrische Versorgung und Abschirmung eines Systems von sechs Quantenkaskadenlasern

Bei dem Betrieb gepulster Laser entstehen aufgrund der hohen Ströme und kurzen Pulszeiten elektrische Störsignale von der gleichen Frequenz wie die optische Pulsfolgefrequenz. Diese können als hochfrequente elektromagnetische Wellen abgestrahlt werden oder auch als Störpulse über die elektrische Versorgung in das Netz wandern. Beide Störsignalformen treten bei der Stromversorgung von QCLs in hohem Maße auf. So strahlt etwa die offene Impedanzleitung stark ab. Da die Laser mit der Resonanzfrequenz der photoakustischen Zelle getaktet werden, sollten die Mikrofonverstärker möglichst kein elektrisches Störsignal auffangen.

Um hier Abhilfe zu schaffen, ohne die komplette Versorgung neu zu entwickeln, wurden folgende Maßnahmen getroffen (s. Kap. 4.2, 4.3):

1. Ansteuerung der TPG-128 Pulsgeneratoren über Optokoppler
2. Möglicher Batteriebetrieb der gesamten Anlage sowohl über einen Wechselrichter als auch über separate Batterieversorgung einzelner Komponenten.
3. Abschirmung des Systems mit einem Faraday-Käfig (Abbildung 4.12).

Im Falle eines Netzbetriebs wird auf die Einheit "Batterie und Wechselrichter" verzichtet. Die Spannungsversorgung der Laser erfolgt über Spannungsreglereinheiten, die über 24V Eingangsspannung versorgt werden.

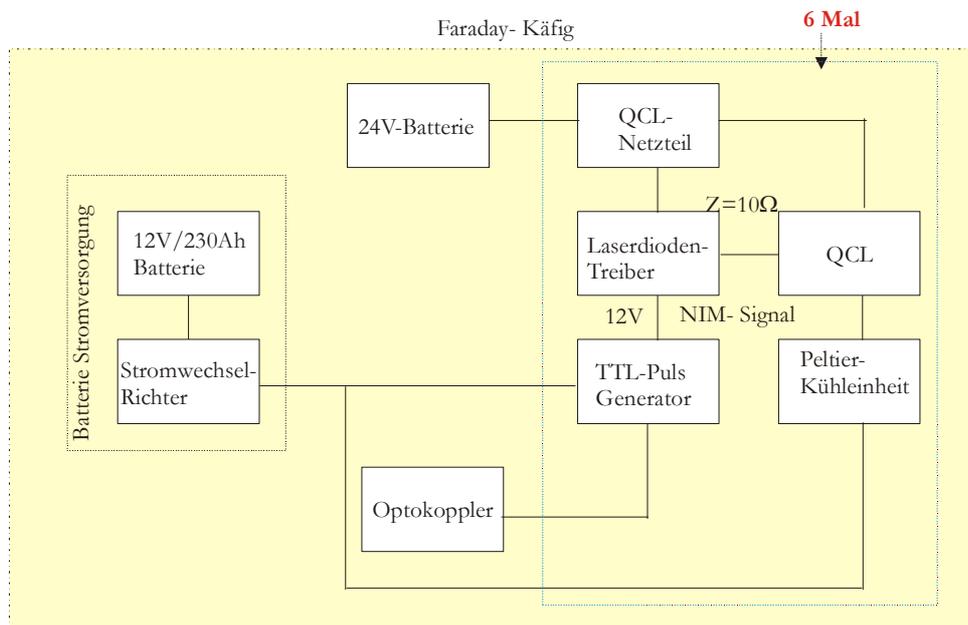


Abbildung 4.11 Stromversorgungsschema für den Batteriebetrieb über einen Wechselrichter. Dasselbe Schema gilt auch für Netzbetrieb.

Bei unseren Versuchen wurden beide Fälle getestet. Die Versorgung der Temperaturregler mit 24V Batteriespannung ist möglich, hier aber nicht abgebildet. Am Eingang des TPG - 128 Pulsgenerators wurde eine Optokopplerkarte angebracht. Die einlaufenden optischen Steuerpulse (Abbildung 4.10) werden hier in TTL - Steuerpegel umgewandelt. Die äußere Abschirmung und die Lasergehäuse sind elektrisch isoliert aufgestellt. Um das System von Trittschall zu entkoppeln, wurde eine einfache passive Schwingungsdämpfung eingeführt. Weitere akustische Entstörungsmaßnahmen werden bei der genaueren Beschreibung der photoakustischen Zelle diskutiert. Besondere Bedeutung hat hier die Verwendung mehrerer Mikrofone und eine geeignete Differenzbildung



Abbildung 4.12 Äußerer Schirm - oben: Vorderansicht. Im Bereich der austretenden Laserstrahlen, unter dem Eintrittsfenster der PA-Zelle, befindet sich ein Loch im äußeren Schirm. unten: Rückansicht.

### 4.2.3 Steuerung und Datenerfassung

Zur kontrollierten unabhängigen Ansteuerung von sechs Quantenkaskadenlasern und zur gleichzeitigen Erfassung der photoakustischen Signale wird eine Einheit aus einem PC und einem mehrkanaligen externen DSP - System<sup>®</sup> verwendet. Das System Modell DSP 2000 der Firma STA - Audio [STAUDIO] basiert auf der Kombination einer 24 bit/96 kHz PCI AD/DA - Karte mit einer externen DSP - Einheit mit 8 Eingangs- und Ausgangs - Kanälen.

Diese Kombination liefert die Zeitbasis zum synchronen Steuern und Erfassen. Durch die gemeinsame Zeitbasis von Aufnahme und Wiedergabe kann eine phasenechte Fourieranalyse der aufgenommenen photoakustischen Signale gewonnen werden.

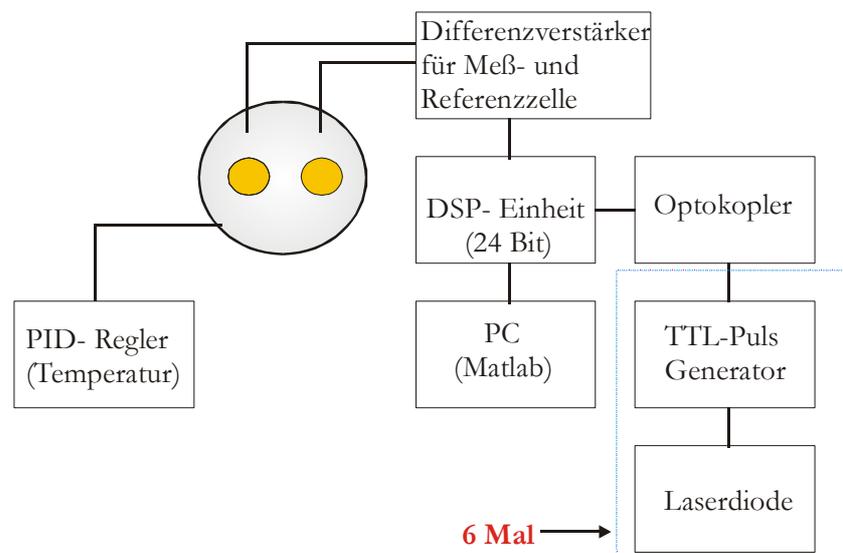


Abbildung 4.13 Das abgebildete Schema zur simultanen Steuerung und Datenerfassung von sechs Quantenkaskadenlasern knüpft über eine 8-kanalige selbstgebaute Optokopplerkarte (Anhang, Optokopplerkarte), galvanisch getrennt an das in Abbildung 4.11 dargestellte Versorgungsschema an.

<sup>®</sup> Digital Sound Prozessor

Zur Steuerung der Laser werden die nötigen Pulsfolgen über getrennte Kanäle der DSP-Einheit (**Anhang; DSP**) analog ausgegeben und über eine Optokopplerkarte (**Anhang; Optokopplerkarte**) mit Hilfe von Komparatoren aus einer sinusförmigen Signalverlauf in einen Rechteck-TTL - Steuerpegel umgewandelt (. Zweck des Optokopplers ist die Übertragung eines elektrischen Signals bei gleichzeitiger galvanischer Trennung (elektrischer Isolierung) zwischen Ein- und Ausgangstromkreis.

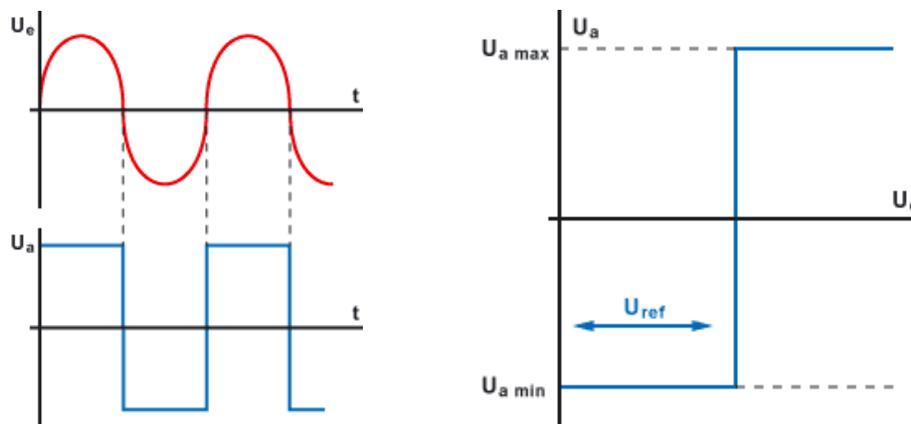


Abbildung 4.14 Eingang- und Ausgangsform des Signals in einem Komparator

Komparatoren sind Operationsverstärkerschaltungen in Form von Kippschaltungen, die beim Über- oder Unterschreiten der Referenzspannung  $U_{ref}$  definierte Spannungswerte am Ausgang annehmen. Wird die Referenzspannung  $U_{ref}$  an den positiven Eingang gelegt, so wird die Ausgangsspannung invertiert. Wegen der hohen Verstärkung reagiert die Schaltung schon bei kleinen Spannungsunterschieden am invertierenden und nichtinvertierenden Eingang. Bei normalen Operationsverstärkern springt die Ausgangsspannung nicht sofort von  $U_{amax}$  zu  $U_{amin}$  bzw. umgekehrt. Es tritt eine Verzögerung durch die Anstiegs- und Erholzeit des

Operationsverstärkers auf. Für kürzere Verzögerungszeiten gibt es Komparatoren, bei denen die Verstärkung und die Genauigkeit der Umschaltswelle etwas geringer sind.

Die über die photoakustische Zelle und einen Differenzverstärker (Modell DLPVA-100-F-D der Firma Femto [**Femto**]) ankommenden analogen PA-Signale werden über die DSP-Einheit erfasst, digitalisiert und über die PCI-Karte in Echtzeit auf den PC übertragen und gespeichert (**Anhang; Differenz Verstärker**).

Zur Erfassung des photoakustischen Signals bei einer Resonanzfrequenz der photoakustischen Zelle von etwa 1,8 kHz wird eine digitale Auflösung von 15 bit bei einer Abtastrate von 44,1 kHz verwendet. Die aufgezeichneten Messdaten stehen dann für weitere mathematische Auswertungen zur Verfügung. Bei Verwendung von zwei Elektretmikrofonen (Modell EK 3133 der Firma Knowles [Kno]) in der resonanten PA - Zelle werden die Signale über den Differenzverstärker geleitet und dann um 40 dB verstärkt (**Anhang; Mikrofon**).

Beim Differenzverstärker wird der Operationsverstärker an beiden Eingängen mit Signalen beschaltet. Wenn alle Widerstände gleich groß sind, dann bildet die Schaltung am Ausgang die Differenz zwischen den beiden Eingangssignalen. Am Eingang der DSP-Einheit erfolgt eine weitere Verstärkung um etwa 20 dB. Die Demodulation von aufgezeichneten photoakustischen Messdaten erfolgt mit einer unter "Matlab" programmierten Software. Das Schema für die Datendemodulation richtet sich nach den Ansteuerungsverfahren .

## 4.3 Akustische Detektion

### 4.3.1 Photoakustische Zelle mit Helmholtz - Resonator

Die verwendete photoakustische Resonanzzelle ist nach dem Prinzip des Helmholtz - Resonators konzipiert. Unter den Begriff Helmholtz - Resonatoren versteht man akustische Systeme, die aus einer schwingenden Luftsäule und einem angekoppelten Luftvolumen bestehen. Die Funktion eines Helmholtz - Resonators kann in Analogie zu einem Federpendel folgendermaßen verstanden werden.

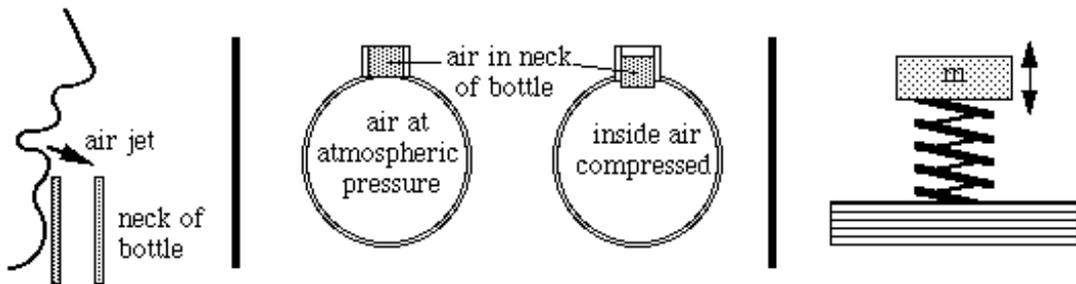


Abbildung 4.15 Einfacher Helmholtz - Resonator: das Gasvolumen wirkt in Analogie zu einem Federpendel als Feder und die Masse des Gases im Halsvolumen als schwingende Masse. ([www.phys.unsw.edu](http://www.phys.unsw.edu).)

Die Formel für die Resonanzfrequenz eines Helmholtz - Resonators wurde von Lord Rayleigh [Ra 1842] angegeben:

$$f = \frac{c}{2\pi} \cdot \sqrt{\frac{\pi \cdot R^2}{V \left( L + \frac{\pi}{2} \cdot R \right)}} \quad (4-1)$$

mit:

$f$ : Resonanzfrequenz des Resonators

- $c$  : Schallgeschwindigkeit
- $V$  : Volumen des Hohlkörpers
- $R$  : Radius des Rohres (Resonatorhals)
- $L$  : Länge des Rohres (Resonatorhals)

Das Gas im Hohlraum wirkt als Feder und das Gas im Resonatorhals als schwingende Masse.

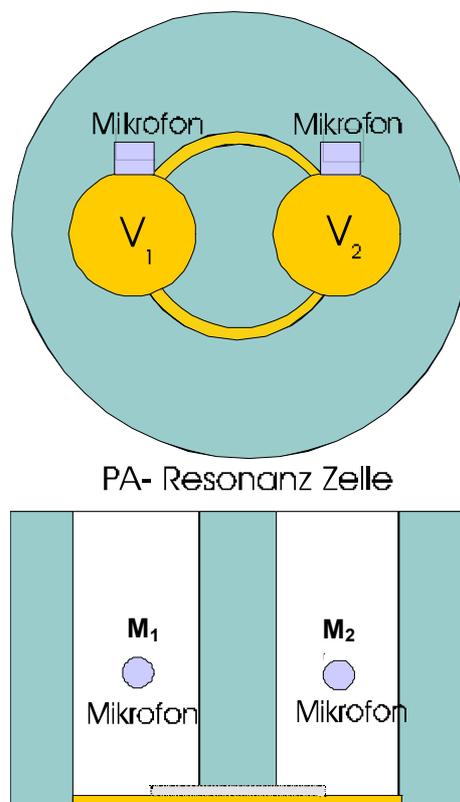


Abbildung 4.16 Schema der verwendeten Resonanzzelle: Die Signale der verwendeten Mikrofone  $M_1$  und  $M_2$  werden gegeneinander geschaltet. Da die photoakustischen Phänomene nur in einer der beiden Halbzellen stattfinden, wird auf diese Weise das Nutzsignal vom Störsignal, dem Umgebungsgeräusch, weitgehend getrennt.

Der hier als photoakustische Zelle verwendete Helmholtz - Resonator (Abbildung 4.15, Abbildung 4.16) besteht aus zwei zylindrischen Kammern, die miteinander über zwei halbkreisförmige Kanäle mit

quadratischem Querschnitt verbunden sind. Die so zusammengekoppelten Volumina  $V_1$  und  $V_2$  agieren als Feder und die Verbindungskanäle als Resonatorhals. Durch die Parallelschaltung dieser Volumina muss jedoch zur Berechnung der Resonanzfrequenz nach (4-2) die Hälfte eines der zylinderförmigen Volumina eingesetzt werden.

Dieses effektive Volumen ergibt sich folgendermaßen:

$$V = \pi \cdot 4^2 \cdot \frac{16}{2} [\text{mm}^3] \quad (4-2)$$

Für den Resonatorhals ergibt sich durch die Parallelschaltung eine Verdopplung der Querschnittsfläche von:  $2 \cdot 1,4 \cdot 1,4 \text{mm}^2$ . Die Länge  $L$  des Halses beträgt  $7,5 \text{mm}$ . Für eine bessere Berechnung der Resonanzfrequenz wird die Kanallänge um die Mündungskorrektur modifiziert. Diese entspricht in guter Näherung etwa dem 0,6-fachen des effektiven Radius beider Kanäle. Der effektive Radius ergibt sich zu:[Mik. 03]

$$R = \sqrt{\frac{2 \cdot 1,4^2}{\pi}} = 1,12 [\text{mm}] \quad (4-3)$$

Die Mündungskorrektur der parallel geschalteten Kanäle beträgt somit:  $2 \cdot 0,6 \cdot 1,12 = 1,34 \text{mm}$ . Die Gesamtlänge  $L$  ist damit:  $7,5 + 1,34 = 8,84 \text{mm}$ . Als Resonanzfrequenz ergibt sich rechnerisch ein Wert von etwa  $1800 \text{Hz}$ , welcher nahe an den gemessenen Werten liegt.

### 4.3.2 Sequentielle Steuerung der photoakustischen Zelle mit Helmholtz - Resonator

Bei Verwendung einer resonanten photoakustischen Zelle und dem Betrieb aller Laser mit der Resonanzfrequenz können je zwei Laser mit einem Phasenversatz von  $90^\circ$  angesteuert und bei bekannter Startphase auch demoduliert werden. Die Startphase kann etwa über einen Synchronisationspuls von einem Ausgang der Karte auf einen freien Eingang in die Erfassung eingekoppelt werden.

Um weitere Laser in der Resonanzfrequenz zu betreiben, ist eine sequentielle Ansteuerung von jeweils zwei Paaren von Lasern möglich. Während diese zwei Laser Licht aussenden, müssen die anderen Paare ausgeschaltet sein oder in einer anderen als der Resonanzfrequenz betrieben werden. Nach einem vollen Zeitzyklus kann die Sequenz erneut abgespielt werden. Die Demodulation der photoakustischen Signale folgt dem gleichen Zeitschema (Abbildung 4.17). Die Basisgleichungen zur Ansteuerung von Lasern bei nur einer Modulationsfrequenz können in der folgenden Form geschrieben werden:

$$s = \sin[(2\pi \times f) \times T] \quad (4-4)$$

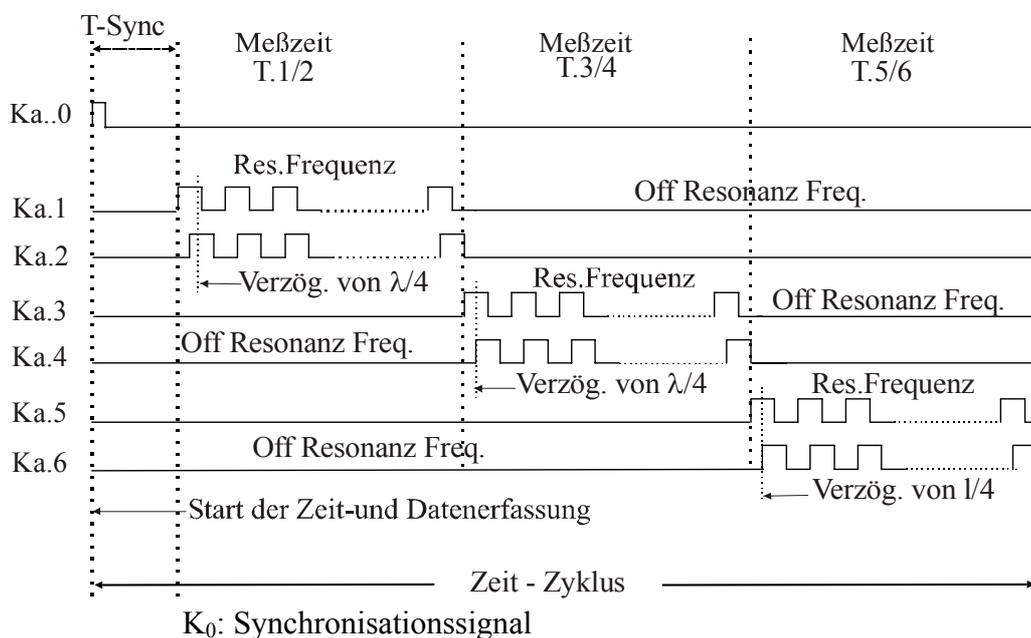
und

$$c = \cos[(2\pi \times f) \times T] \quad (4-5)$$

Die empfangenen Daten werden mit Hilfe einer FFT (fast Fourier Transformation) nach Sinus- und Kosinusanteilen demoduliert. Nach Fourier kann jede periodische Funktion als Summe sinus- oder kosinusförmiger Zeit - Funktionen verschiedener Frequenzen dargestellt werden. Fourierreihen sind Reihen der Form (4-6) mit periodischen Funktionen:

$$f(x) = \frac{a_0}{2} + \sum_{k=1}^{\infty} (a_k \cos kx + b_k \sin kx) \quad (4-6)$$

Durch die Fouriertransformation lassen sich Signale von der einen Darstellung: (Zeitpunkt, Abtastwert) in die andere Darstellung: (Frequenzanteil, Amplitude, Phase) überführen.



$K_{1/2}$ ,  $K_{3/4}$ ,  $K_{5/6}$  : Steuerungssignale für die Laser

Der Phasenversatz für ein Paar beträgt  $90^\circ$

Abbildung 4.17 Sequentielles zeitliches Steuerungs- und Demodulations- Schema für 3 Paare von je 2 QCLs. Die aus der DSP - Einheit (**Anhang; DSP**) kommenden sinusförmigen Steuersignale werden über die Optokoppler (**Anhang, Optokopler**) und Komparatoren (Abbildung 4.14) in Rechtecksignale mit TTL-Pegel zur Ansteuerung der TPG-128 Pulsgeneratoren umgewandelt. Die Demodulation erfolgt nach dem FFT-Verfahren und wird bei den eingestellten Resonanzfrequenzen ausgewertet.

### 4.3.3 Thermische Stabilisierung der photoakustischen Helmholtz - Resonanzzelle

Für eine photoakustische Resonanzzelle wird das Resonanzmaximum mit der Temperatur verschoben. Zum Ausgleich von kurzfristigen Temperaturschwankungen, die durch das Auflegen der Hand entstehen, wurde eine Thermostatisierung aufgebaut. Diese wurde mit Hilfe eines PID - Reglers<sup>⊕</sup> (**Anhang; PID - Regler**) realisiert.

Über die zwei getrennten Logikausgänge des Reglers können zwei Halbleiterrelais mit Diodenfunktion geschaltet werden. Damit ist es möglich, ein Peltierelement sowohl zum Heizen als auch zum Kühlen zu verwenden (Abbildung 4.18). Hierzu werden zwei Netzteile mit entgegengesetzter Polung verwendet. Je nachdem, ob geheizt oder gekühlt werden soll, wird das eine oder das andere Netzteil über das entsprechende Relais (**Anhang; Relais**) freigeschaltet. Die Temperaturerfassung geschieht mit Hilfe eines Thermoelements. Der PID - Regler steuert dann über eine Pulsbreitenregulation nach dem PID - Algorithmus (4-7) die An-/Auszeiten des jeweiligen Netzteils, bis der vorgegebene Sollwert erreicht wird. Der PID - Algorithmus kann durch folgende Formel rekursiv iteriert werden:

$$u(i) = u(i-1) + q_0 * xd(i) + q_1 * xd(i-1) + q_2 * xd(i-2) \quad (4-7)$$

womit:

- $u(i)$ ,  $u(i-1)$ : die Stellgrößen-Werte zum  $i^{\text{ten}}$  und  $(i-1)^{\text{ten}}$  Abtastzeitpunkt
- $xd(i)$ ,  $xd(i-1)$ ,  $xd(i-2)$ : die Regeldifferenzen zum  $i^{\text{ten}}$ ,  $(i-1)^{\text{ten}}$ ,  $(i-2)^{\text{ten}}$  Abtastzeitpunkt

---

<sup>⊕</sup> **P**roportional **I**ntegral **D**ifferential

- $q_0, q_1, q_2$ : wählbare Regler-Parameter

Der hier benutzte PID - Algorithmus soll in äquidistanten Zeiten neue Stellgrößenwerte bereitstellen, um den Sollwert schnell zu erreichen und gut zu halten.

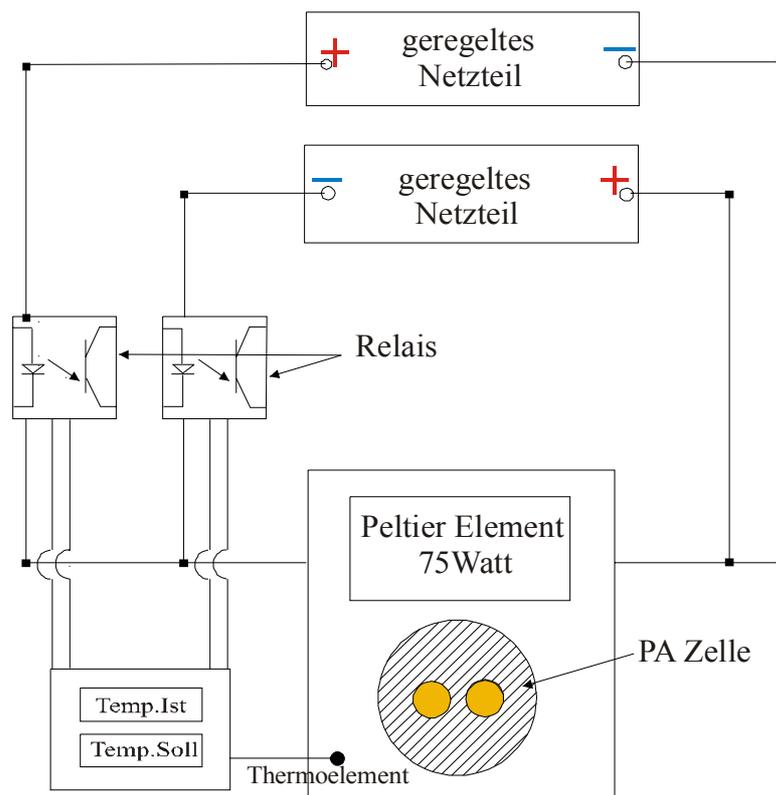


Abbildung 4.18 Temperaturregulierung der PA - Resonanzzelle mit einem PID-Regler Serie CN 8200 der Firma Newport Omega<sup>(2)</sup> (Anhang; PID - Regler)

<sup>(2)</sup> Newport Electronics GmbH, Daimlerstraße 26, D-75392 Deckenfronn

#### 4.3.4 Nicht - resonante photoakustische Zelle

Bei einer nicht - resonanten photoakustischen Zelle (Abbildung 4.19) werden alle Frequenzen in einem bestimmten Bereich mit dem gleichen Verstärkungsfaktor übertragen. Diese Eigenschaft ermöglicht es, mehrere Frequenzen bei gleichem Verstärkungsverhalten nebeneinander anzuordnen. Wenn man die Laser mit verschiedenen Frequenzen betreibt, kann bei der Demodulation auf die Phaseninformation verzichtet werden. Die Signalamplituden bei den jeweiligen Frequenzen können einfach aus den Amplitudenquadraten gewonnen werden.

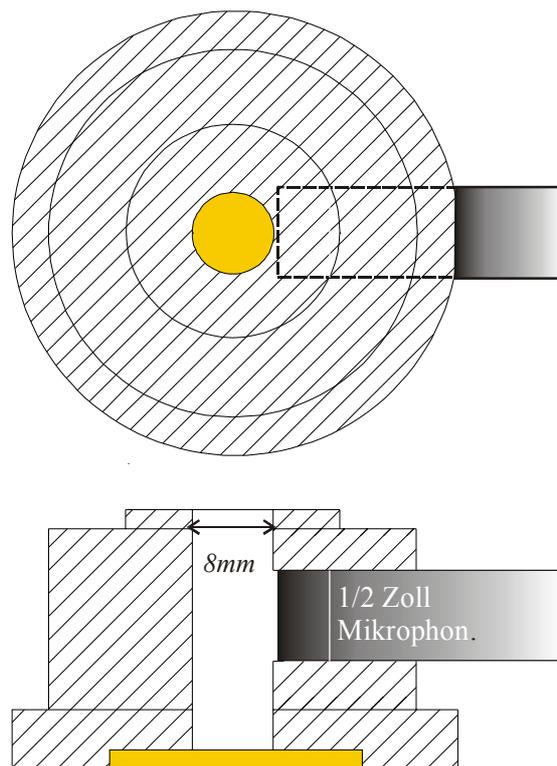


Abbildung 4.19 Nicht - resonante PA-Zelle. Durch die Verwendung einer sehr empfindlichen Mikrophonkapsel kann hier auf ein Resonatorvolumen, das bei einer Resonanzzelle zur Signalverstärkung benötigt wird, verzichtet werden.

Bei der verwendeten nicht-resonanten photoakustischen Zelle (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.) werden alle Laser parallel angesteuert und gleichzeitig bei zwei Frequenzen betrieben (Abbildung 4.20). Das ermöglicht eine weitere Fehlerkorrektur in Bezug auf thermische Schwankungen bei der Signalanalyse [Ju, Gi 1977]. Jedem Laser sind zwei Frequenzen zugeordnet: eine niedrige im Bereich 60-200 Hz und eine höhere im Bereich 1700-1800 Hz. In der folgenden Abbildung ist die Umwandlung der ausgegebenen Sinussignale in TTL-Signale zur Ansteuerung der Pulsgeneratoren angezeigt.

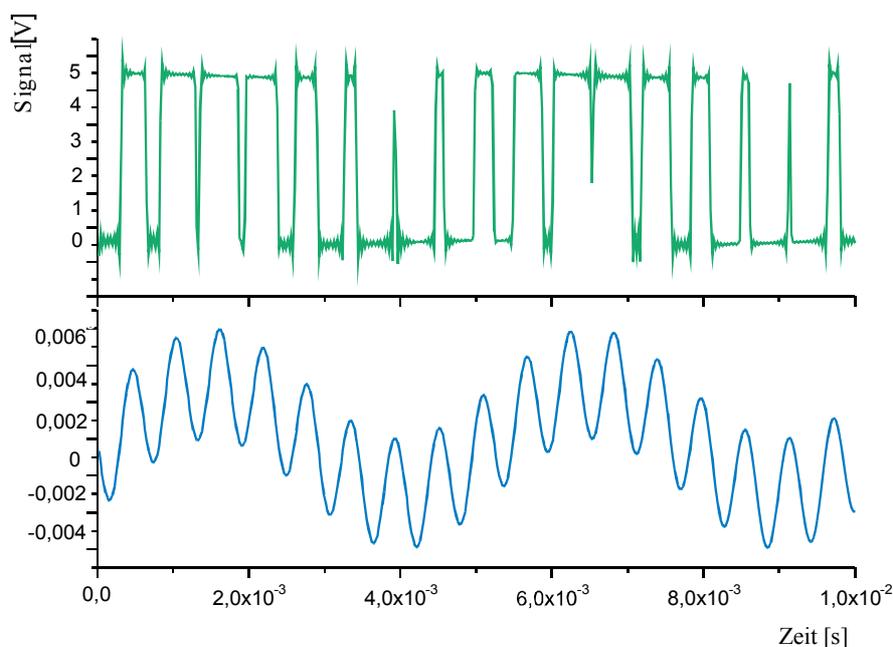


Abbildung 4.20 Im unteren Teilbild ist die zur bifrequenten Laseransteuerung ausgegebene gemischte Sinusfrequenz aufgetragen. Zu sehen ist ein Sinus niedriger Frequenz mit einem aufmodulierten höherfrequenten Anteil. Die Signalamplituden variieren zwischen  $-0.5\text{ V}$  und  $+0.5\text{ V}$ . Dieses Sinussignal wird nach Passieren der als Komparator wirkenden Optokopplerkarte am Eingang der TPG-128 Pulsgeneratoren in eine TTL-Folge mit variierendem Tastverhältnis übersetzt, die im oberen Teilbild dargestellt ist.

Aufgrund der scharfen Trennung der Signale bei der Demodulation mit dem FFT-Verfahren können benachbarte Laser in Schritten von 2-10 Hz Schritten angeordnet werden. Die Basisgleichung zum Ansteuern bei zwei Frequenzen kann in der folgenden Form geschrieben und auf die jeweiligen Ausgänge der DSP-Einheit ausgegeben werden:

$$s = \frac{[\sin(2\pi * f_{Nied} * T) + \sin(2\pi * f_{Hoch} * T)]}{6} \quad (4-8)$$

Neben der Möglichkeit eines Multifrequenzbetriebs bietet eine nicht-resonante Zelle weitere Vorteile gegenüber einem Helmholtz-Resonator Zelle, insbesondere der deutlich geringere Einfluss von Temperatur- und Druckschwankungen während einer Versuchsdurchführung.

#### 4.3.5 Vergleich der beiden photoakustischen Zellen

Die Kombination des höheren Verstärkungsverhaltens einer resonanten Zelle und die höhere Empfindlichkeit großflächiger Mikrofone kann unter Umständen durch Verwendung einer im Volumen reduzierten nicht-resonanten Zelle erreicht werden. Im Folgenden werden einige Empfindlichkeitseigenschaften über die in diesem Aufbau verwendeten Mikrofone (**Anhang; Mikrofon**) erläutert.

Typisch wird die Empfindlichkeit von Mikrofonsystemen in einer Dezibelskala mit einem Vorfaktor von 20 angegeben. Das bedeutet, dass  $\pm 20$  Dezibel einen Faktor  $\pm 10$  in der Empfindlichkeit ausmachen. Die Empfindlichkeit in Dezibel bezüglich 1V/Pa kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$E_{\text{Mikrofon}}(dB_{V/Pa}) = 20 \cdot \log_{10} \frac{e(V/Pa)}{1(V/Pa)} [dB] \quad (4-9)$$

$E_{(V/pa)}$  gibt hier die Empfindlichkeit des Mikrofons in V/Pa an.

Die Empfindlichkeit der Elektretmikrofone Modell *EK 3133* (**Anhang; Mikrofon**) der Firma Knowles (England) ist mit  $E = -32,2 \text{ dB}$  bezüglich  $1 \text{ V/Pa}$  angegeben. Das entspricht einer absoluten Empfindlichkeit von  $0,024 \text{ V/Pa}$ .

Das Elektretmikrofon oder genauer Elektret-Kondensatormikrofon ist eine alternative Bauart des Kondensatormikrofons und nutzt statt einer Spannungsquelle den Effekt einer dauerhaft elektrostatischen Polarisierung durch eine Elektretfolie als Kondensatorvorspannung. Der Name kommt daher, dass die als schwingungsempfindliche Membran fungierende Elektrode des Kondensators eine mit einer Elektretschicht bedampfte Kunststoffolie ist.

Die Empfindlichkeit der Mikrophone Modell *40 HH* (**Anhang; Mikrofon**) der Firma „G.R.A.S.“ (Dänemark) beträgt  $E = -2,11 \text{ dB}$  bezüglich  $1 \text{ V/Pa}$ . Die absolute Empfindlichkeit ist damit  $0,785 \text{ V/Pa}$ .

So ergibt sich eine etwa **33-** fach höhere Empfindlichkeit, für das großflächige Mikrofon in Vergleich zu den in der Resonanzzelle verwendeten kleinen Mikrofonen. Aufgrund diese Tatsachen ist es also denkbar, mit einer nicht - resonanten Zelle die gleiche Signalverstärkung zu erhalten, wenn man das Zellenvolumen um den gleichen Verstärkungsfaktor reduziert und gleichzeitig ein empfindlicheres Mikrofon benutzt. Ein Vergleich der Volumina beider Zellen macht eine solche Annahme realistisch (4-10), (4-11).

Zum Vergleich de Volumina:

- Volumen der nicht - resonanten Zelle (Abbildung 4.21), (4-10)

$$V = \pi \times r^2 \times h = 688,2 \text{ mm}^3 \quad (4-10)$$

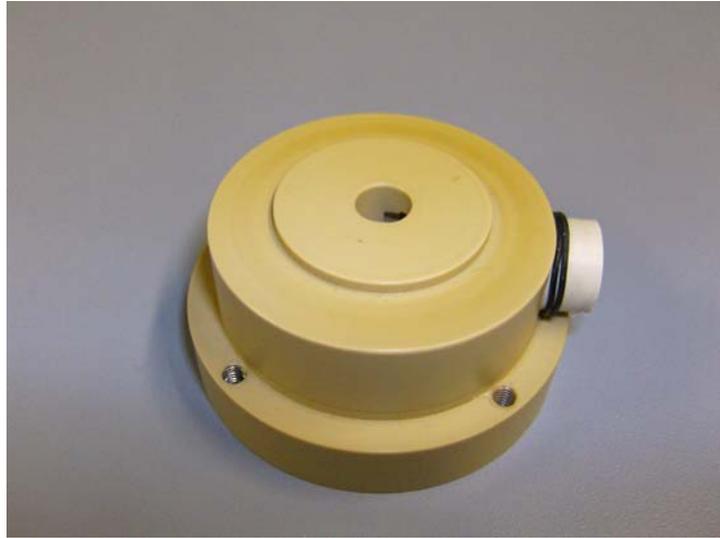


Abbildung 4.21 Nicht resonante PA-Zelle

- Volume der Helmholtzresonator Zelle (Abbildung 4.22), (4-11)

$$V = \pi \times r^2 \times \frac{h}{2} = \frac{804,8}{2} = 402,4 \text{ mm}^3 \quad (4-11)$$



Abbildung 4.22 Helmholtz – Resonator PA - Zelle

Messungen an der Resonanzzelle [Sig, Lil 2003] ergaben, dass diese Zelle im Resonanzbereich eine Verstärkung von einem Faktor von etwa 4 (vier) ergibt. Es ist somit möglich, dass eine nicht resonante photoakustische Miniaturzelle (Abbildung 2.23), bei der das reduzierte Zellvolumen den Verlust des Helmholtz-Resonators kompensiert, dieselben Ergebnisse erreichen könnte. Als Mikrofone werden dieselben Elektretmikrofone Modell EK 3133 (**Anhang; Mikrophon**) der Firma „Knowles“ (England) verwendet. Dies bedeutet auch einen ersten Schritt zu Miniaturisierung des Gerätes, das später als Produkt an den Markt kommen soll. Das nächste Bild zeigt der Prototyp einer solchen kleinen nicht resonanten photoakustischen Zelle.

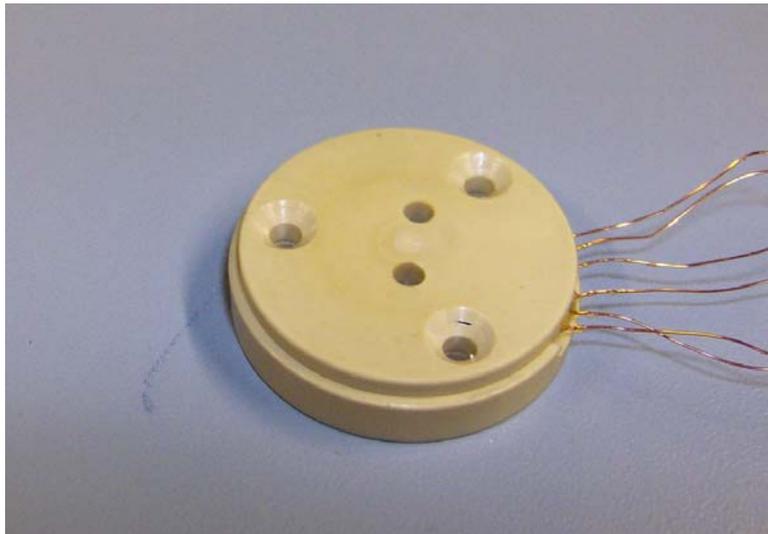


Abbildung 4.23. Prototyp einer nicht – resonante photoakustischer Miniatur - Zelle

## 5 MESSUNG UND AUSWERTUNG

### 5.1 Verwendete Messverfahren

Das Mittelinfrarotlicht mehrerer Quantenkaskadenlaser im Glukose-Fingerprint Bereich (Abbildung 3.6) wird auf eine Stelle der Haut fokussiert. Durch die Modulation des Laserlichts kommt es zu photoakustischen Phänomenen, die an zwei Messverfahren genutzt werden können:

#### 1. Unsere Messverfahren

Durch die Absorption eines Laserpulses in der Haut entsteht ein Temperaturgradient über die Absorptionslänge (s. Kap. 3.4) Der Temperaturgradient ist abhängig vom Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  und von der Glukosekonzentration. Der Temperaturgradient führt zu einer Diffusion von Wärme im Absorptionsvolumen. Die Hautoberfläche und damit eine dünne Luftschicht über der Hautoberfläche werden durch die Diffusionswärme periodisch mit der Modulationsfrequenz der Laser aufgeheizt, was als Druckschwankungen in einer Messkammer mit Mikrofon detektiert wird. Theoretisch kann dieser Prozess nach der Rosenzweig-Gersho - Theorie (s. Kap.3.3.2) beschrieben werden.

#### 2. Alternative Messverfahren

Neben der thermischen Diffusion mit der Modulationsfrequenz des Anregungslichts kommt es auch zur Ausprägung von Dichte- bzw. Schallwellen, welche sich mit der Schallgeschwindigkeit des umgebenden Mediums fortpflanzen. Die Amplitude der Schallwelle hängt dabei vom Volumen ab, in welchem das Licht absorbiert wird, und ist ebenfalls vom Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  abhängig. Zur

Erfassung der Schallwelle bietet sich in diesem Fall die Verwendung von piezoelektrischen Schallwandlern an (s. Kap.3.3.3).



Abbildung 5.1 Nicht-invasive photoakustische Glukosemessung am Handballen. Damit wir in die gleiche Stelle messen können, wurde eine Auflagehilfe für die Handhaltung gebaut.

Im Bereich des Daumenballens findet aufgrund der guten Durchblutung ein schneller Austausch (etwa. 5 min) von interstitieller Glukosekonzentration mit der Blutglukosekonzentration statt [ Wi, Fo, Li 1976, Lo 1987]. Deshalb wurden die in dieser Arbeit vorgestellten *in-vivo* Messungen am Daumenballen durchgeführt (Abbildung 5.1).

Auch wenn mit dem entwickelten Verfahren *in vitro* eine verlässliche Quantifizierung von Glukose in wässrigen Lösungen möglich ist, muss man damit rechnen, dass in der komplexen Umgebung von extra- und intrazellulärer Flüssigkeit der Haut die Bestimmung der Glukosekonzentration von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird.

Neben den optischen Parametern gibt es auch andere physikalischen Parameter wie z.B. Ausdehnungskoeffizient, akustische Dämpfung,

Schallgeschwindigkeit, thermische Leitfähigkeit, spezifische Wärme, die das PA-Signal (Tabelle 5.1) stark beeinträchtigen. Alle diese Parameter sind temperaturabhängig, die akustische Dämpfung und die Schallgeschwindigkeit hängen auch von der Frequenz des PA - Welle ab.

	<b>Dichte</b> [kgm <sup>-3</sup> ]	<b>Impedanz*10<sup>-6</sup></b> [Rayl= kgm <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> ]	<b>Akustische Dämpfung</b> [dB/cm/MHz]	<b>Schallgeschwindigkeit</b> [m/s]
<b>Haut</b>	1012~1065	1,51-1,84	3,7	1500~1700
<b>Muskel</b>	1070	1,69	1,5	1550~1650
<b>Fett</b>	950	1,38		1400~1480
<b>Blut</b>	1060	1,62	0,15	1550~1600
<b>Wasser</b>	993 (36°C)	1,516	0,0022	1480-1550

Tabelle 5.1 Eigenschaften der Gewebe im Verhältnis zum akustischen Signal und Schallgeschwindigkeiten in Geweben und Wasser [Hill 1986]

Die Glukoseschwankungen in der extrazellulären Flüssigkeit der Epidermis (Abbildung. 5.3) können die Glukoseschwankungen im Blut widerspiegeln. Das *Stratum corneum* stellt theoretisch keine Behinderung für die Messung da der Wassergehalt keine Glukose beinhaltet. Auch die übrigen Strukturen in der Epidermis verursachen wahrscheinlich nur einen konstanten Hintergrund. Dieser ist im Vergleich zur Absorption, die durch die Glukosekonzentration und die Strukturmoleküle verursacht wird, verhältnismäßig gering.

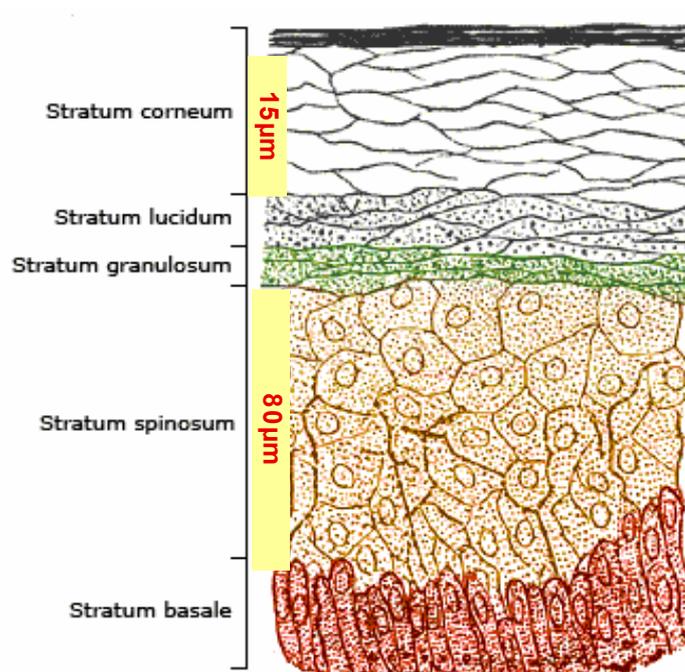


Abbildung 5.2 Zellschichten der menschlichen Epidermis  
 [<http://de.wikipedia.org/wiki/Haut>]

1. Äußerste Hautschicht, ***Stratum corneum***:

- Im wesentlichen Proteine
- Wassergehalt: 10 ~ 40 % [ We 1988]
- Zuckergehalt: vernachlässigbar
- Dicke: 10 ~ 15 µm

2. ***Stratum lucidum***

3. ***Stratum granulosum***

4. ***Stratum spinosum***

- Wassergehalt  $\approx 75\%$  davon: 20% extrazellulär und 80% intrazellulär [ Wi, Fo, Li 1976 ]
- Fette und Eiweiße  $\approx 25\%$
- Dicke  $\approx 80\ \mu\text{m}$

## 6. *Stratum basale*

Schwierigkeiten kommen hinzu, weil in dem angestrahlten Bereich die Haut nicht nur aus interstitiellem Wasser besteht, sondern auch aus Zellen. Deshalb wird nur ein Teil der insgesamt absorbierten Energie vom interstitiellen Wasser aufgenommen [Mä, Li, 2003]. Es gibt jedoch einen Literaturhinweis, wie hoch der prozentuale Anteil des interstitiellen Wassers am Hautvolumen ist, nämlich 20% [Mä, Li, 2003].

Im Körper sind die Zellen durch Membranen voneinander abgegrenzt. Der Flüssigkeitsraum in den Zellen heißt *intrazellulärer* Raum. Für diesen Raum ist eine Elektrolytzusammensetzung typisch. Alle Zellen sind von einer Flüssigkeit umgeben. Der Raum, den diese Flüssigkeit einnimmt heißt *interstitieller* Raum. Der Kreislauf ist ein weiterer Flüssigkeitsraum, die *intravasalen* Raum (Abbildung 5.3) genannt wird und an manchen Stellen über Membranen in Kontakt mit dem interstitiellen Raum steht. Hinsichtlich der Elektrolytzusammensetzung sind *interstitieller* Raum und *intravasaler* Raum fast identisch. Verglichen mit dem *intrazellulären* Raum haben die Flüssigkeiten in diesen zwei Räumen relativ viel Natrium, Calcium und Chlorid und relativ wenig Kalium, Magnesium und Phosphat. Interstitieller Raum und intravasaler Raum werden unter dem Oberbegriff *extrazellulärer* Raum zusammengefasst.

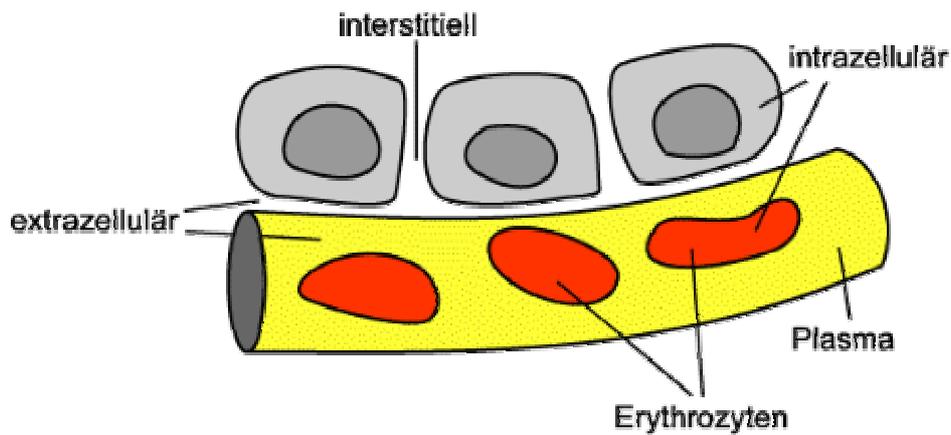


Abbildung 5.3 Übersicht über die Flüssigkeitsräume

Das Wasser des *Stratum corneum*, das immerhin zwischen 10 bis 40% des Volumens ausmacht, beinhaltet keinen Zucker [Cox 1987]. Abbildung 5.3 von Zgielicki zeigt, wieviel Wassergehalt in *Stratum spinosum* Wasser enthalten ist. Interessant für uns ist das Wasser des *Stratum spinosum* die 75% der Volumen umfasst.

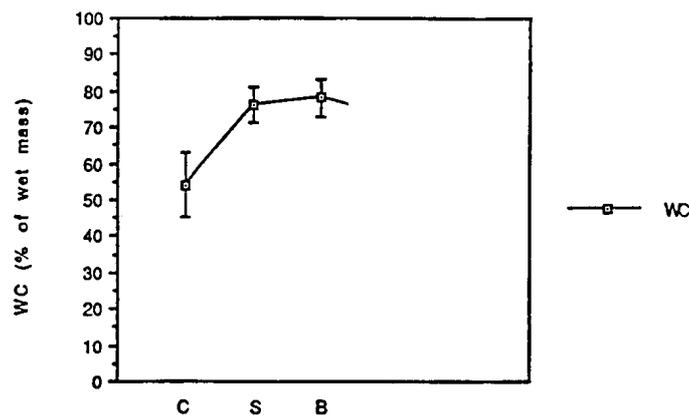


Abbildung 5.4 Wassergehalt (WC) der Hautschichten. Im Bild entspricht: **C** dem Stratum Corneum, **S** Stratum Spinosum, **B** Stratum Basale, [Zg. 1993]

## 5.2 Simulation der Messung von photoakustischen Signalen in Flüssigkeiten mit "Matlab"

Die von M. W. Sigrist [Si 1986] (s. Kap.) erreichten Ergebnisse gaben Anlass, das gleiche Modell auch für die Berechnung der durch QCL-Laser ausgelösten Schallwellen in stark absorbierenden Flüssigkeiten zu verwenden, um die Möglichkeit der piezoelektrischen Detektion von Blutglukose beziehungsweise interstitieller Glukose abzuschätzen. Die Druckamplituden werden sowohl für eine freie Oberfläche (Laserstrahl trifft direkt auf der Lösungsoberfläche auf) als auch für festen Rand (Laserstrahl trifft erst auf die Küvette auf) nach Gleichung (3-27) und (3-30) (s. Kap. 3.3.3) berechnet und mit Matlab simuliert. Damit können die Druckamplituden für verschiedenen Glukosekonzentrationen graphisch dargestellt werden. Die Druckamplitude des photoakustischen Signals wird bei einer Wellenlänge von  $9,259 \mu\text{m}$  ( $1080 \text{ cm}^{-1}$ ) und Absorptionskoeffizient  $\alpha \approx 500[\text{cm}^{-1}]$  für reines Wasser berechnet. Die Steigerung von der Absorptionskoeffizient entspricht gleichzeitig der Glukosekonzentrationssteigerung in Lösung. Berechnungen folgen unter diesen Laserpulsparametern:

$$\text{Pulsbreite des Laserpulses} \quad \tau_L = 90 [\text{ns}]$$

$$\text{Anstiegszeit des Laserpulses} \quad \tau_R = 10 [\text{ns}]$$

Die maximalen Druckamplitudeveränderungen verschiedener Glukosekonzentrationen für den Fall einer freien Oberfläche oder festen Rand sind ebenfalls in der Tabelle 5.2 dargestellt.

Absorption- koeffizient	Glukosekon- zentration	Fester Rand	Freie Oberfläche	
cm <sup>-1</sup>	mg/dl	P <sub>Max</sub>	P <sub>Max</sub>	P <sub>min</sub>
100		45,8	31,4	-23,6
200		70,1	75,2	-50,9
300		83,3	112,9	-70,2
500	0	100,03	159,8	-94,4
505	200	100,14	161,4	-94,7
550	2000	101,62	172,1	-97,4
600	4000	103,3	181,9	-100,2
700	8000	106,1	196,9	-104,6
800	12000	108,1	208,3	-107,8
900	16000	109,6	217,6	110,0
1000	2000	120	225,3	-111,8

Tabelle 5.2 Druckamplituden für freie Oberfläche und festen Rand berechnet nach (3-27) und (3-30). Die in der Tabelle rotfarbig hinterlegten Zeilen deuten in etwa den Bereich physiologisch relevanter Blutglukosekonzentrationen an.

Diese Daten werden anschließend grafisch mit Hilfe der „Origin“ Software dargestellt.

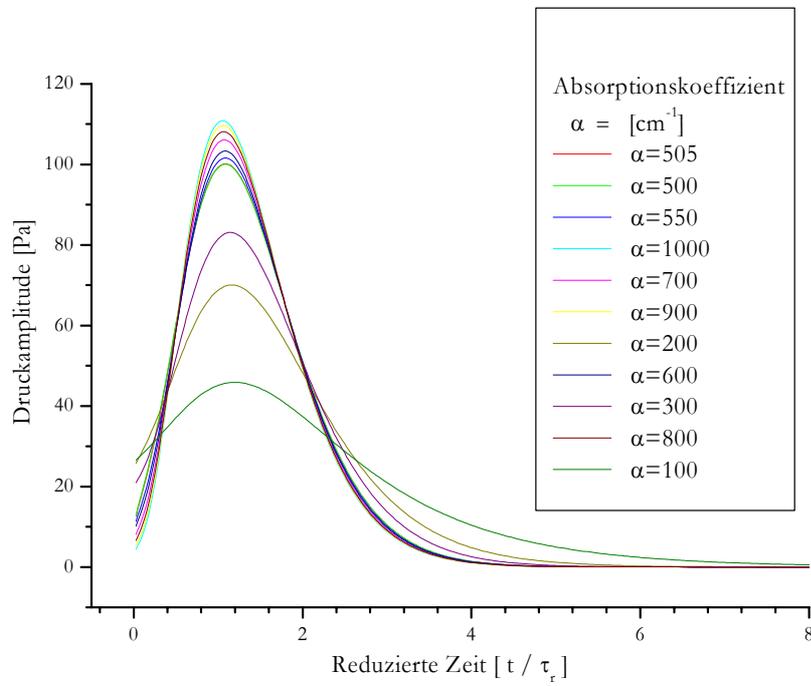


Abbildung 5.5 Die maximale Druckamplitude der photoakustischen Signale bei festen Randbedingungen für verschiedene Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  , siehe (Tabelle 5.2)

Die Steigung beträgt über den physiologisch relevanten Bereich, von zuckerfreien Lösungen bis zu eine Glukosekonzentration von etwa 500 mg/dl, eine Druckänderung von insgesamt  $\Delta P = 0,32$  Pa. (Tabelle 5.3).

Stattdessen ergibt sich für eine Glukosekonzentrationserhöhung von 50 mg/dl eine Drucksteigerung von nur 0,03 Pa und bei Erhöhung der Glukosekonzentration mit 100 mg/dl etwa die doppelte Signalsteigung (Tabelle 5.3, Spalte 3).

Glukose- konzentration [mg/dl]	Absorptions- koeffizient [cm <sup>-1</sup> ]	Max. Druckamplitude [Pa]
0	500	100,03
50	501,25	100,05
100	502,5	100,08
150	503,25	100,11
200	505	100,14
300	507,5	100,21
400	510	100,28
500	512,5	100,35

Tabelle 5.3 Maximale Druckamplitude und Absorptionskoeffizienten für physiologisch relevante Glukosekonzentrationen von 0 bis 500 mg/dl, nach Gleichung (3.27) berechnet.

Innerhalb dieses Bereiches weist die Glukosekonzentration in wässriger Lösung einen proportionalen Zusammenhang sowohl zur Druckamplitude als auch zum Absorptionskoeffizienten auf. Die Druckamplitude kann als photoakustisches Signal in der Zelle gemessen werden (Abbildung 5.6, Abbildung 5.8).

Die Änderung der Druckamplituden für beide Randbedingungen liegt in der gleichen Größenordnung sowohl für die freie Oberfläche wie auch für den festen Rand (Küvette).

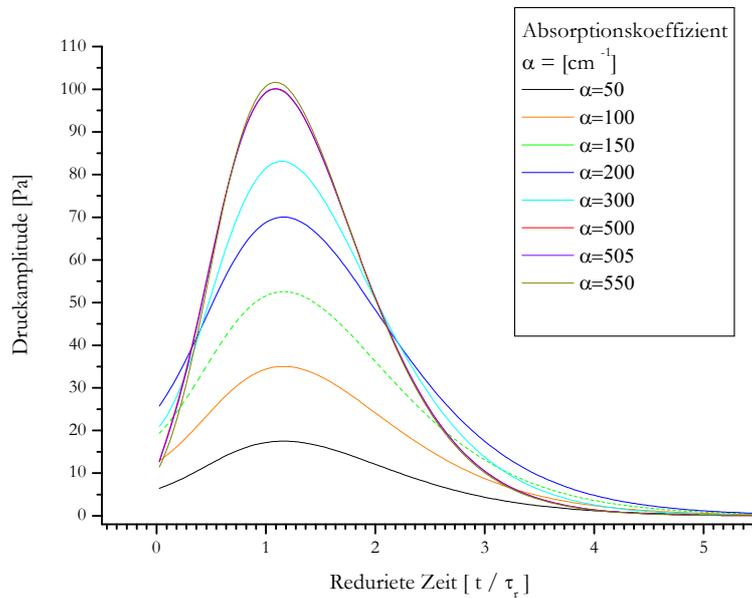


Abbildung 5.6 Druckverlauf der Schallwelle und die maximale Druckamplitude bei festen Randbedingungen für verschiedene Glukosekonzentrationen im physiologisch relevanten Bereich bei hohen Auflösung (Tabelle 5.2, Spalte 3)

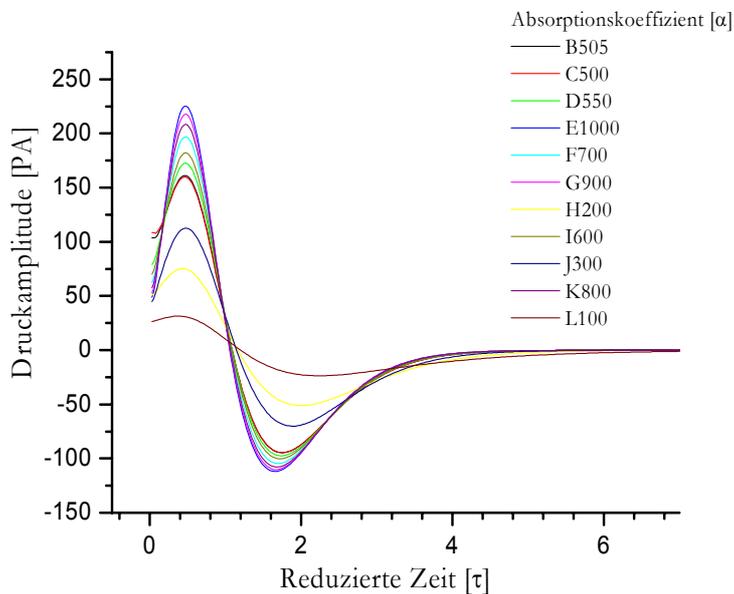


Abbildung 5.7 Nach (3-30) berechneter Druckverlauf in Abhängigkeit vom Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  bei freien Randbedingungen, mit ihrer maximalen und minimalen Steigerung (Tabelle 5.2, Spalte 4 und 5).

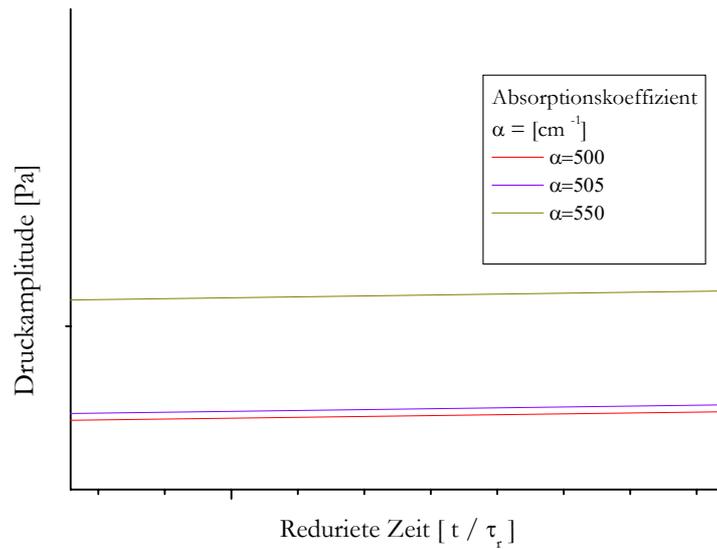


Abbildung 5.8 Druckunterschied der Schallwelle für die maximale Druckamplitude bei festen Randbedingungen bei eine Glukosekonzentrationsunterschied von 0 bis zu 50 mg/dl im physiologisch relevanten Bereich bei hoher Auflösung (Tabelle 5.3, Spalte 3).

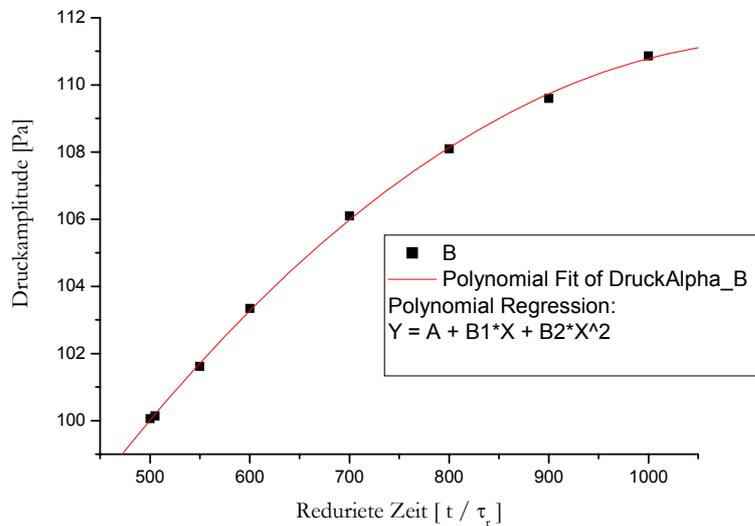


Abbildung 5.9 Fit der maximalen Druckamplitude bei festen Randbedingungen (Tabelle 5.2)

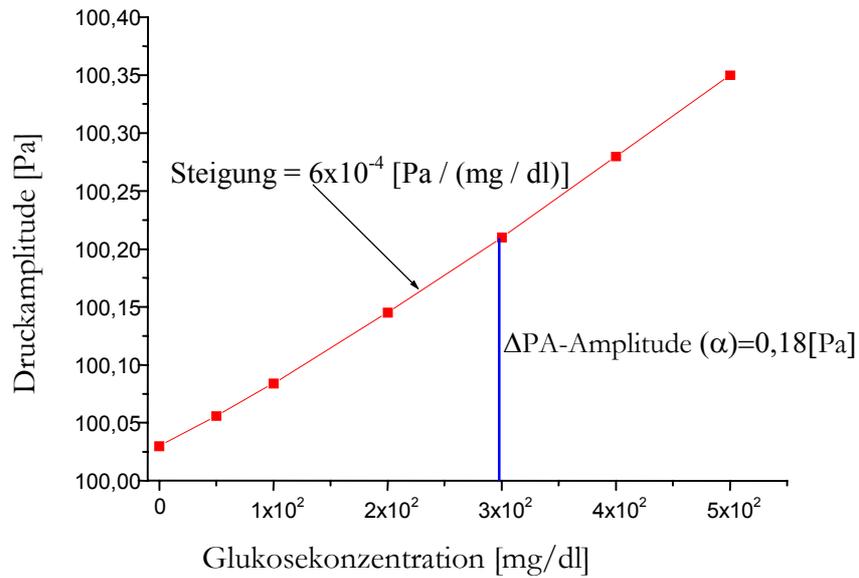


Abbildung 5.10 Druckamplitude des PA-Signals über den physiologisch relevanten Bereich der Glukosekonzentration von etwa 0-300 mg/dl (Tabelle 5.3).

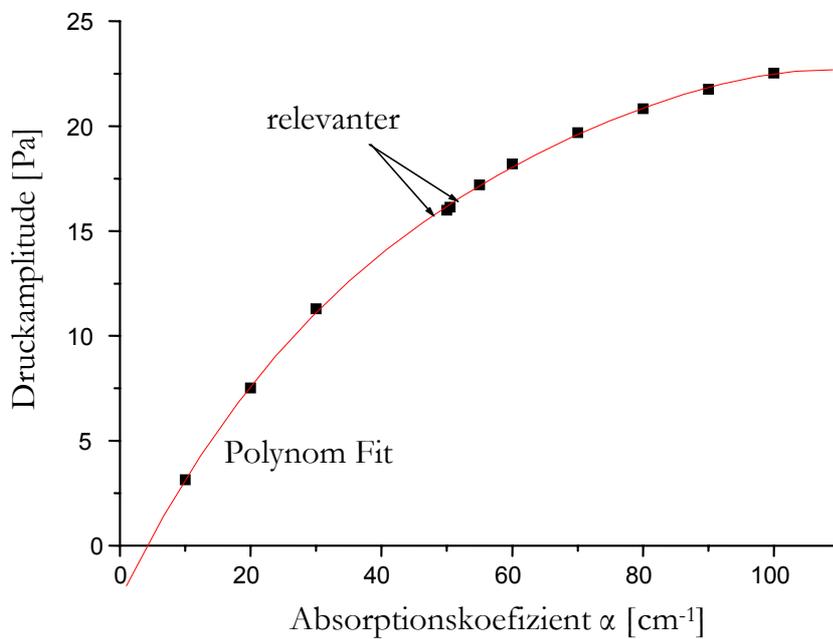


Abbildung 5.11 Fit durch die Maximalwerte der Druckamplitude bei freier Oberfläche (Tabelle 5.2, Spalte 4 und 5)

Für nicht-invasive medizinische Messungen werden oft auch Hydrophone verwendet, die grundsätzlich anders als Mikrophone konstruiert sind. Der Grund dafür besteht weniger in der erforderlichen Feuchtigkeitsunempfindlichkeit als in der unterschiedlichen akustischen "Härte" (akustische Impedanz). Hydrophone werden fast nur als Druckempfänger eingesetzt. Dabei wird vorzugsweise der piezoelektrische Effekt genutzt. Z.B. ergibt sich für Messungen mit einem kommerziellen Hydrophon (Firma. **GRAS Typ 10DC**) mit einer Bandbreite von 80 MHz und einer Empfindlichkeit von 120 dB bezüglich 1 V/Pa, oder 0,01 mV/Pa aus den gezeigten Berechnungen eine Signaländerung von etwa 3 bis 4 ppm über einen Bereich einer Glukosekonzentration von 0 - 500 mg/dl.

### 5.3 Berechnung des photoakustischen Glukosesignals

Unsere Anlage ist wie beschrieben mit vier Quantenkaskadenlasern in verschiedenen Wellenlängen ausgestattet, eine davon,  $\lambda_{\text{Re}}$  (Referenzwellenlänge, glucose**invariant**) wird als "Fußpunktlaser" und die 5 restlichen mit  $\lambda_{\text{Fp}}$  (Probenwellenlänge, glucose**variant**) werden im folgenden als "Fingerprintlaser" bezeichnet. Die Lichtquellen (QCL) liefern allerdings bei den beiden Wellenlängen unterschiedliche Intensitäten ( $I_{0,\text{Re}}$  und  $I_{0,\text{Fp}}$ ) (Abbildung 5.12)

Die Datenerfassung und die Datenanalyse werden unter folgenden Annahmen durchgeführt:

1) Filter als Absorptionsreferenz kann sowohl für  $\lambda_{\text{Re}}$  (Referenzwellenlänge, glucose**invariant**) als auch für  $\lambda_{\text{Fp}}$  (Probenwellenlänge, glucose**variant**) unter Voraussetzung gleicher Intensitäten  $I_{0,\text{Re}}$  und  $I_{0,\text{Fp}}$  ein identisches Signal liefern.

2) Das photoakustische Signal (PAS) ist auch bei gleichen Ausgangsintensitäten  $I_{0,\text{Re}}$  und  $I_{0,\text{Fp}}$  unterschiedlich, da die beiden Wellenlänge  $\lambda_{\text{Re}}$  und  $\lambda_{\text{Fp}}$  von verschiedenen Komponenten biologischer Proben (insbesondere an der Hand) absorbiert werden. Aufgrund der vorhandenen Glukoseabsorption sollte Laserlicht der Wellenlänge  $\lambda_{\text{Fp}}$  etwas stärker absorbiert werden damit auch ein etwas höheres PA-Signal vorbringen. Allerdings ist der Unterschied der beiden photoakustischen Signale klein gegen ihre Absolutgröße.

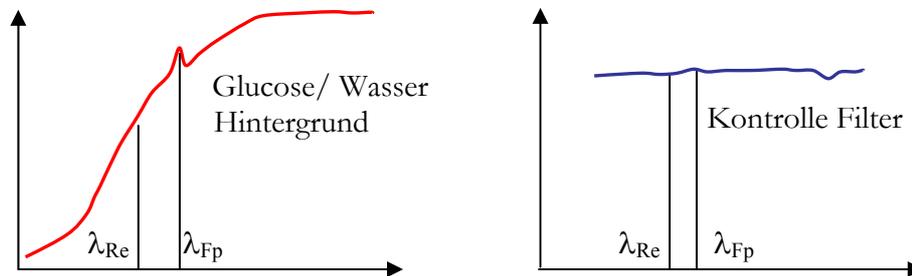


Abbildung 5.12 Abbildung von Messdaten bei einer photoakustischen Glukosemessung und der sogenannten Referenz- Filtermessung.

3) Mit Annahme (2) und der Tatsache, dass sich die beiden photoakustischen Signale nur wenig unterscheiden, kann die Lambert-Beer-Beziehung

$$-\log T = A = \log \frac{I_{Re}}{I_{Fp}} \quad (5-1)$$

(T: Transmission, A: Absorption)

linearisiert werden:

$$\Delta c \propto \Delta A \approx -\frac{1}{2.3} \cdot \frac{\Delta T}{T} = -\frac{1}{2.3} \cdot \frac{I_{Re} - I_{Fp}}{I_{Re}} \quad (5-2)$$

Die Vorgehensweise bei der Datenanalyse ist folgende:

Erstens: Da  $I_{0,Re}$  und  $I_{0,Fp}$  nicht identisch sind, müssen zunächst mit der Annahme (1) die Intensitäten normiert werden. Dazu werden mit einem spektral konstanten Absorber (Filter) die beiden photoakustischen Signale (PAS) bei  $\lambda_{Re}$  und bei  $\lambda_{Fp}$  gemessen.

Aus dem Quotienten:

$$\frac{PAS(\lambda_{Fp})}{PAS(\lambda_{Re})} = K \quad (5-3)$$

wird der Korrekturfaktor  $K$  bestimmt, mit dem für alle weiteren Messungen das PA-Signal bei  $\lambda_{\text{Fp}}$  multipliziert werden muss. Dabei gilt für den Filter:

$$\text{PAS}(\lambda_{\text{Re}}) * K = \text{PAS}(\lambda_{\text{Fp}}) \quad (5-4)$$

Zweitens: Bei den PA-Signalen der Haut muss ebenfalls der Korrekturfaktor angewandt werden, um die unterschiedliche Laserintensität zu berücksichtigen. Für die Haut gilt:

$$\text{PAS}(\lambda_{\text{Re}}) * K \neq \text{PAS}(\lambda_{\text{Fp}}) \quad (5-5)$$

Jetzt unterscheiden sich auch die intensitätskorrigierten PA-Signale (PAS). Durch Quotientenbildung:

$$\frac{[\text{PAS}_{\text{Haut}}(\lambda_{\text{Re}}) * K] - [\text{PAS}_{\text{Haut}}(\lambda_{\text{Fp}})]}{\text{PAS}_{\text{Haut}}(\lambda_{\text{Re}}) * K} \quad (5-6)$$

wird ein (linearisiertes) photoakustisches Glukosesignal (PAGS) erhalten, das der Glukosekonzentration proportional sein sollte. Alternativ kann logarithmiert werden:

$$\text{PAGS} = \log \frac{[\text{PAS}_{\text{Haut}}(\lambda_{\text{Re}}) * K]}{[\text{PAS}_{\text{Haut}}(\lambda_{\text{Fp}})]} \quad (5-7)$$

## 5.4 In *vitro* Phantommessungen

Um die Möglichkeit der photoakustischen Glukosemessung auch *in vitro* an einem Modellsystem testen zu können, wurde folgender Messaufbau entwickelt. Diese wird auch als „Phantommessung“ bezeichnet. Die modulierte MIR-Strahlung der Quantenkaskadelaser passiert die photoakustische Zelle und dringt durch auf eine wenige Mikrometer dünne Folie in die wasserigen Glukoselösung. Folien sind entweder aus PTFE-Folie (Teflon) oder aus PE (Polyethylen) und haben eine Dicke von etwa (1,3 – 1,5  $\mu\text{m}$ ).

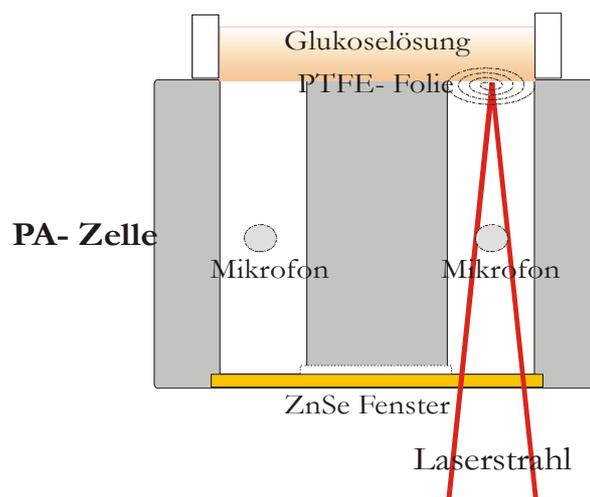


Abbildung 5.13 Testaufbau zur photoakustischen Glukosemessung an Phantomproben.

Das Material der Folie aus PTFE und PE wurde so gewählt, dass keine nennenswerte Absorption im betreffenden MIR - Bereich anfällt. Die Dicke der Folie ist möglichst gering gewählt, um die thermische Diffusion aus der Glukoselösung und den thermischen Übergang in das Koppelgas der PA-Zelle nicht zu behindern. Hier werden zwei Messreihen vorgestellt, wobei die erste den

physiologisch relevanten Glukosebereich abdeckt, angefangen mit reinem Wasser (Glukosekonzentration = 0 mg/dl) bis zu Glukosekonzentrationen von 500 mg/dl.

Als Stammlösung für die jeweiligen Glukosekonzentrationen wurde ein Wasser/Albumin-Gemisch verwendet. Der Gewichtsanteil des Albumins in dieser Stammlösung betrug 10 %. Das Albumin wurde verwendet, um den Proteingehalt der Haut zu imitieren. Es zeigt sich aber, dass Albumin keinen Störeinfluss im Glukosefingerprintbereich hat, was auch leicht durch IR Absorptionsmessungen zu belegen ist. Beide Messreihen zeigen einen deutlichen Anstieg der photoakustischen Signalstärke mit der Glukosekonzentration.

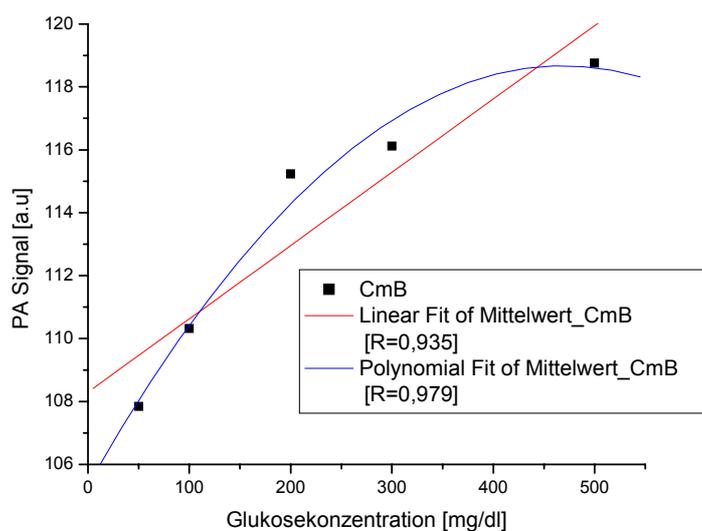


Abbildung 5.14 Korrelation der PA-Signalamplitude des Fingerprintrasers bei 1054  $\text{cm}^{-1}$  in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration zwischen 0 - 500 mg/dl .

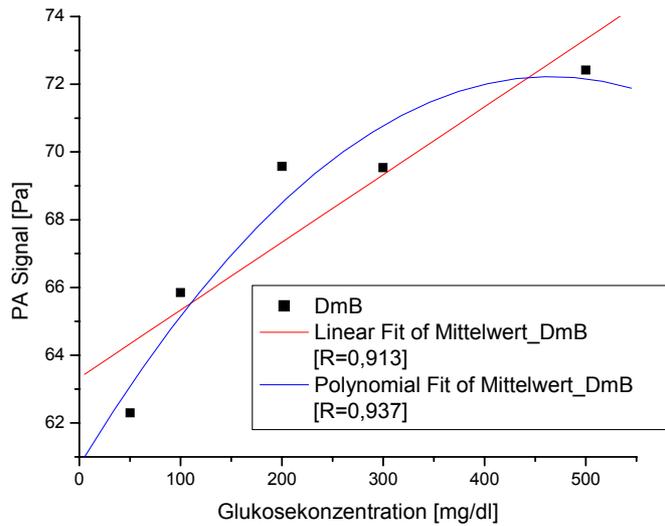


Abbildung 5.15: Korrelation der PA-Signalamplitude des Fingerprintrasers bei  $1084 \text{ cm}^{-1}$  in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration zwischen 0 - 500 mg/dl.

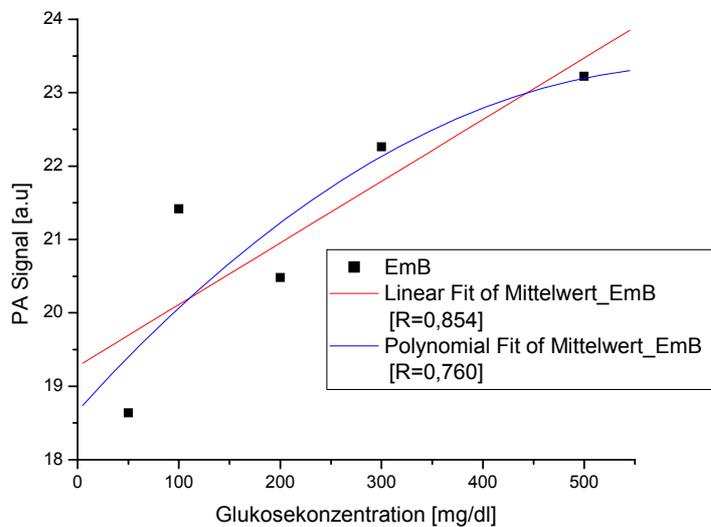


Abbildung 5.16 Korrelation der PA-Signalamplitude des Fingerprintrasers bei  $1080 \text{ cm}^{-1}$  in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration zwischen 0 - 500 mg/dl

Die Grundeinstellungen der Laser für die gezeigten *in-vivo* Messungen finden sich in Tabelle 5.4. Die Signalstärken sind in willkürlichen Einheiten angegeben und wurden an einer geschwärzten Filterplatte

bestimmt. Die Filterwerte liegen bei gleichen Einstellungen aller Verstärker deutlich höher als die Messwerte am Folienphantom. Die Messzeit betrug jeweils 15 Sekunden, kann aber beliebig variiert werden. Es gab 3 Messungen bei jeder Messreihe.

## 5.5 Oraler Glukosetoleranztest (OGT) und *in vivo* PA-Messung

Die derzeit übliche Glukosebestimmung erfolgt auf den Grundlagen der Glukoseoxidationsreaktion, die von der Glukose Oxidase katalysiert wird. Diese enzymatische Bestimmung der Glukosekonzentration basiert auf der Reaktion von Glukose mit Substanzen, die im Zuge einer enzymvermittelten Reaktionskaskade Elektronen an einer Messelektrode freisetzen.

Im Verlauf der auf der Oxidation von Glukose mittels Sauerstoff basierenden Reaktion wird in einem ersten Schritt die Glukose mit Hilfe des Enzyms Glukose - Oxidase (GOD) in Gluconsäure umgewandelt. Als Nebenprodukt bildet sich Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ).  $H_2O_2$  ist chemisch gesehen sehr reaktionsfähig. An einer Elektrode, an der ein definiertes elektrisches Potential anliegt, wird es in einem elektrochemischen Prozess zersetzt. Bei diesem zweiten Schritt werden Elektronen freigesetzt. Es entsteht ein messbarer Strom, der sich proportional zur Konzentration von  $H_2O_2$  verhält. Laufen diese Reaktionen nacheinander in einem geschlossenen System ab, so ist der Stromfluss auch proportional zur Glukosekonzentration. Bei Glukose - Oxidase wird die Glukose katalytisch zu Glukonolakton umgesetzt, wobei Sauerstoff verbraucht wird, und daraus Wasserstoffperoxid entsteht.



Auf Enzymelektroden laufen diese Schritte hintereinander ab. Eingebettet in kleinen Testfeldern am Ende eines Plastikstreifens, die zusätzlich alle notwendigen chemischen Substanzen enthalten, entwickeln diese Elektroden bei Anwesenheit von Glukose einen Stromfluss. Ein mit dem Streifen verbundenes Messgerät registriert diesen und errechnet die entsprechende Glukosekonzentration. Diese wird auf einem Display innerhalb von ca. 20 Sekunden nach Auftragen des Blutes auf das Testfeld (Abbildung 5.17) angezeigt.



Abbildung 5.17. Bild der Accu – Chek comfort Blutzuckermessgerät von Fa. „Roche“

Blutglukose-Teststreifen ermöglichen eine rasche semi-quantitative Bestimmung der Blutglukosekonzentration im Vollblut bei Verwendung einen einzigen Tropfen Blutes. Die Blutglukosekonzentration kann über den gesamten therapeutisch relevanten Bereich (20–500 mg/dl) gemessen werden (Abbildung 5.18). Nach oraler Einnahme einer konzentrierten Glukoselösung wird in Schritten von je 5 Minuten invasiv der Blutglukosewert mit einem Teststreifen bestimmt. Danach werden die nicht invasiven PA-Messwerte gemessen. Der Proband startet üblicherweise bei niedrigen Blutglukosewerten, d.h. ohne Mahlzeiten (nüchtern).

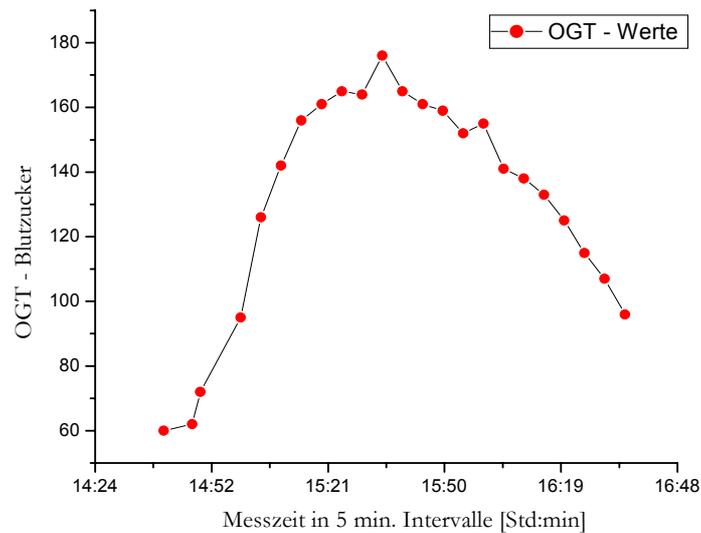


Abbildung 5.18 Die gezeigte OGT-Messung wurde mit einem Accu Chek Comfort<sup>®</sup> Messgerät durchgeführt, welches einen Messbereich von 10-600 mg/dl (0,6 -33,3 mmol/L) umfasst. Nach den Herstellerangaben liegt die Standardabweichung sowohl bei der Reproduzierbarkeit als auch bei der Wiederholbarkeit bei ca. < 2,9%.

Während der gesamten Versuchszeit wurden auch Filtermessungen als externe Kontrollen durchgeführt, um anhand der Filterwerte zu erkennen, ob vom Beginn bis zum Ende der Versuchsperiode das PA-Signal des Filters unverändert bleibt, oder Signalschwankungen vorkommen. Den Verlauf der Filterwerte während des Experimentes zeigt Abbildung 5.19.

---

<sup>®</sup> Roche Diagnostik GmbH, 68296 Mannheim

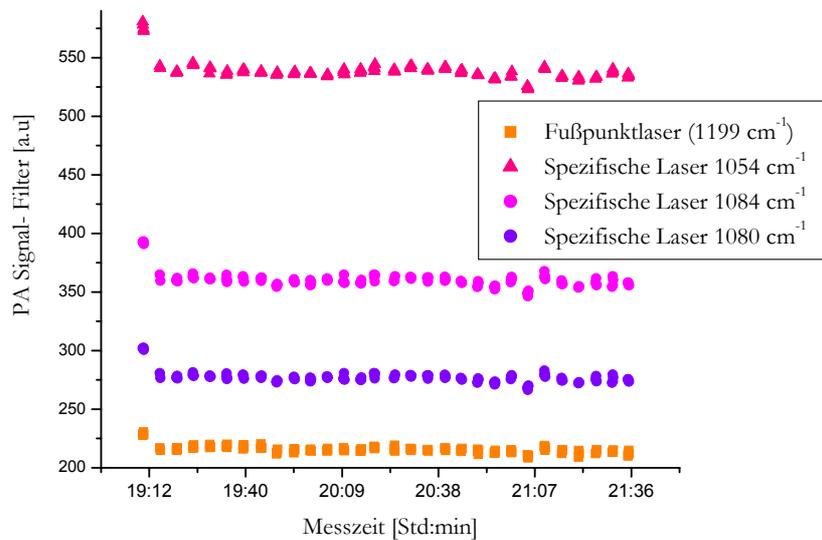


Abbildung 5.19 In jedem Messintervall werden mit Hilfe eines spektral konstanten Absorbers (Filterplatte) die Signale der verwendeten Laser aufgenommen, um eventuelle Schwankungen der Laserstärken zu beobachten und um die unterschiedlichen Laserstärken normieren zu können.

Der Versuchablauf ist folgendermaßen:

1. Filtermessung, während dessen blutige Blutzuckermessung,
2. Handmessung, am Daumballen
3. Armmessung, am Unterarm

Das wird wieder von Anfang wiederholt: eine Filtermessung und gleichzeitig wird eine blutige Blutzuckermessung durchgeführt. Dieser Messzyklus in dieser Reihe geht es weiter bis zum Versuchende. Ein Messzyklus dauert 5 Minuten. Die Messzeit betrug 15 Sekunden bei 3 PA - Messungen pro Reihe.

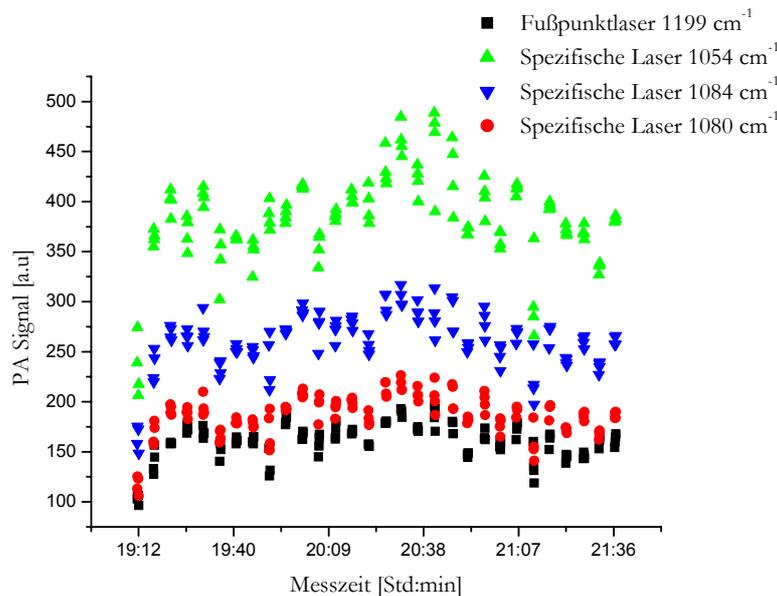


Abbildung 5.20 Verlauf der nicht invasiv aufgenommenen photoakustischen Signalamplituden der verwendeten QCLs über die Messzeit. Die abgebildete Rohdaten der Messwerte sind hier noch nicht auf die Laserstärken normiert. Zur Berechnung sämtlicher Korrelationen in den folgenden Abbildungen werden die normierten Messwerte verwendet.

Für die Korrelationsberechnung wird die prozentuale Veränderung der jeweiligen Lasersignale in dem Bereich vom maximalen und minimalen Signal, mit maximalem Signal als 100% berechnet, dann die Differenz zwischen dem spezifischen Laser und dem Kontroll-Laser als Messsignal eingesetzt. Die prozentualen Berechnungsweise führt bei der Korrektur mit dem maximalen Wert der jeweilige photoakustischen Signal der Laser zu etwa gleich intensiven Messsignalen. Durch diese Rechenprozedur können die Differenzen zwischen dem signalstärkeren Fußpunktlaser und dem jeweiligen Glukosenrelevantenlaser leichter gebildet werden. Da das PA-Signal durch die Hautbeschaffenheit oder Art des Aufsetzens der Haut auf die PA-Zelle schwankt, wurde statt der maximalen Werte, ein aus den Filtermessungen abgeleiteter Wert als 100% Wert eingesetzt.

Jeder Signalwert den jeweiligen Laser wurde so durch den Mittelwert des Filters dividiert. [vLi 2007].

Man führt die Berechnung so durch, dass von den Laserwerten ein bestimmter Wert (X) (je nachdem wie hoch die Signalstärke des Fußpunktlasers ist) abgezogen wird, damit beide Signale vergleichbare Werte haben. Die dafür verwendete Formel lautet [Li 07]:

$$\Delta P = \frac{\left( \frac{PAS(L_{Fi})}{PAS\_Filter(L_{Fi})} \right) - \left( \frac{PAS(L_{Fu\beta})}{PAS\_Filter(L_{Fu\beta})} \right)}{PAS(Filter) - (X)} \quad (5-9)$$

mit:

Spezifischer Laser (Fingerprintlaser)	=PAS (L <sub>Fi</sub> )
Kontroll - Laser (Fußpunktlaser)	=PAS (L <sub>Fu<math>\beta</math></sub> )
Mittlerer Filterwert für den Fingerprintlaser	=PAS_Filter(L <sub>Fi</sub> )
Mittlerer Filterwert für den Fußpunktlaser	=PAS_Filter(L <sub>Fu<math>\beta</math></sub> )
[Individueller Filterwert] – [Wert (X)]	=PAS - (X)

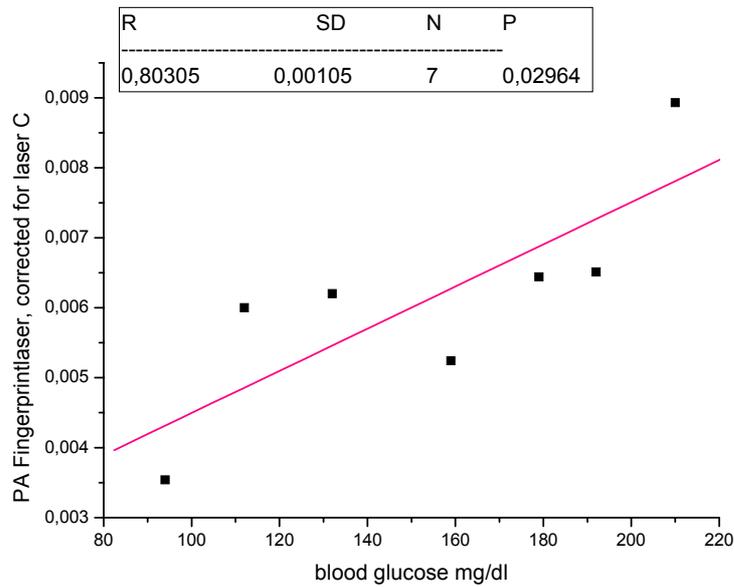


Abbildung 5.21 Korrelation zwischen den Werten der PA - Signal des Lasers bei 1054 cm<sup>-1</sup> und dem Blutzuckerwert

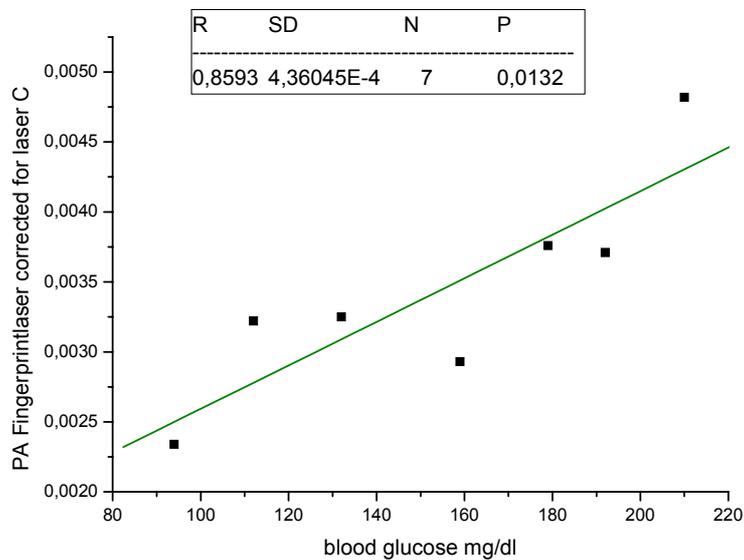


Abbildung 5.22 Korrelation zwischen den Werten der PA - Signal des Lasers bei 1084 cm<sup>-1</sup> und dem Blutzuckerwert

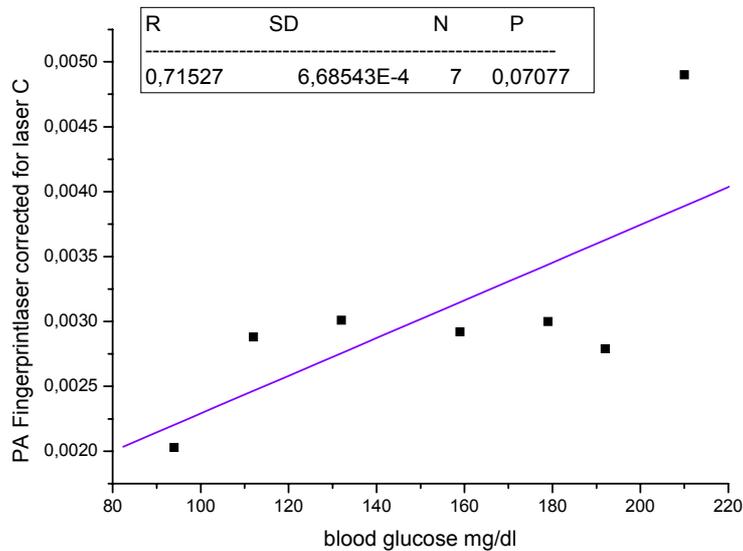


Abbildung 5.23 Korrelation zwischen den Werten der PA - Signal des Lasers bei 1080 cm<sup>-1</sup> und dem Blutzuckerwert

Die multiple Regression ergibt hier:

Multiple Regresion	Laserwellenzahl
MR = 0,873	1100 cm <sup>-1</sup> und 1084 cm <sup>-1</sup>
MR = 0,882	1100 cm <sup>-1</sup> und 1054 cm <sup>-1</sup>
MR = 0,807	1054 cm <sup>-1</sup> und 1084 cm <sup>-1</sup>

Diese Daten zeigen, dass in jedem Falle die Vermehrung der Zahl der Laser, die eingesetzt werden, zu einer Verbesserung der Korrelation führt. Je besser ein Laser den Effekt des Blutzuckers auf die Daten abbildet, umso größer ist natürlich sein Beitrag. Der Verlauf der Kurven zeigt, dass sämtliche Messwerten am Daumballen im Gegensatz zu Filterwerten einer systematischen Langzeitschwankung unterliegen, da zu späteren Zeitpunkten für den gleichen Blutzuckerwert jeweils höhere PA - Signalamplitude auftreten.

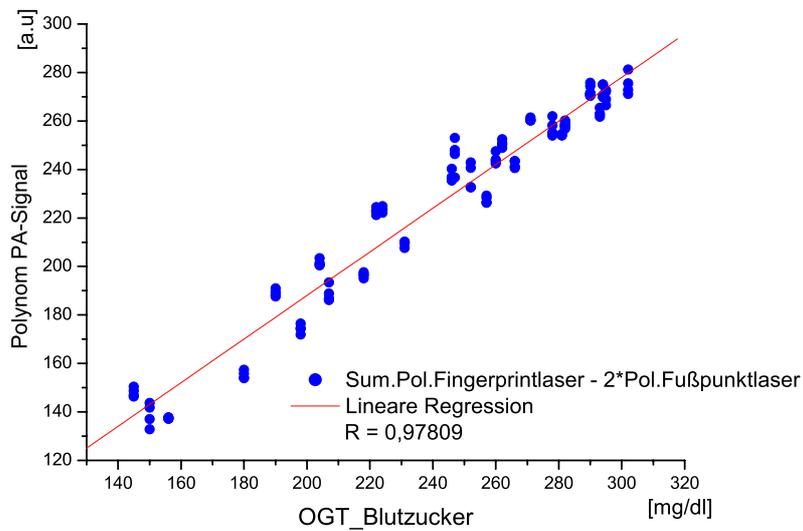


Abbildung 5.24 Durch Differenzbildung der Polynome der einzelnen Laserdaten werden für die einzelnen Polynome die Korrelation weiter erhöht, da sich die systematischen Langzeitschwankungen hier ausmitteln.

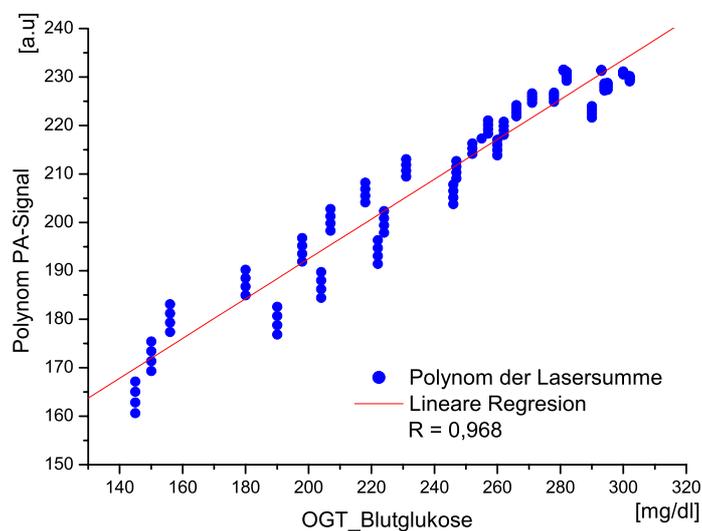


Abbildung 5.25 Das Polynom der Summe aller PA - Messwerte zeigt ebenfalls einen hohen Korrelationsgrad von  $R \approx 0,96$  zu den *in vivo* erhaltenen Blutzuckerwerten.

Beim Korrelation zwischen die Werten des PA - Signals für die Glukoserelevanten Laser (Fingerprintlaser) und dem unspezifische Laser (Fußpunktlaser), bekommen wir sehr gute Übereinstimmung für alle Wellenlänge. Sowohl aus den Ergebnissen der *in - vitro* - als auch aus denen der *in - vivo* - Messungen kann geschlussfolgert werden, dass die einzelnen Lasersignale des nichtinvasiven Messsystems sehr gut als eine Einheit auf Veränderungen des Glukosegehalts reagieren.

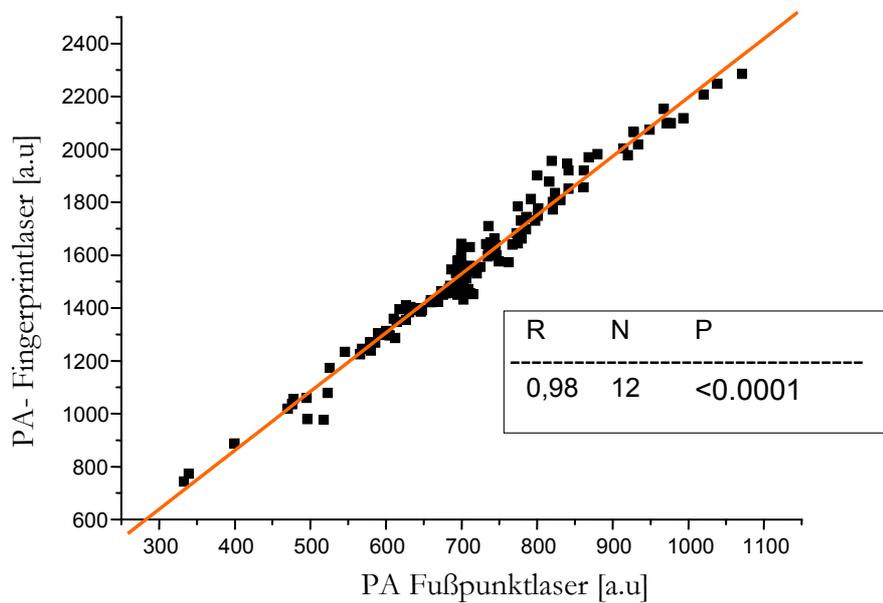


Abbildung 5.26 Korrelation der PA - Signalwerte zwischen dem Glukoserelevanten Laser bei  $1054\text{ cm}^{-1}$  und der Fußpunktlaser

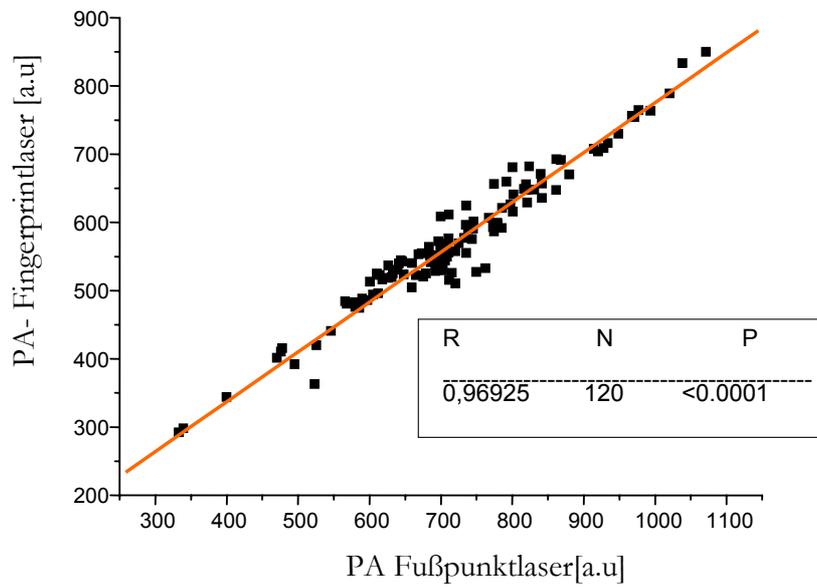


Abbildung 5.27 Korrelation der PA - Signalwerte zwischen dem Glukoserelevanten Laser bei  $1084\text{ cm}^{-1}$  und der Fußpunktlaser

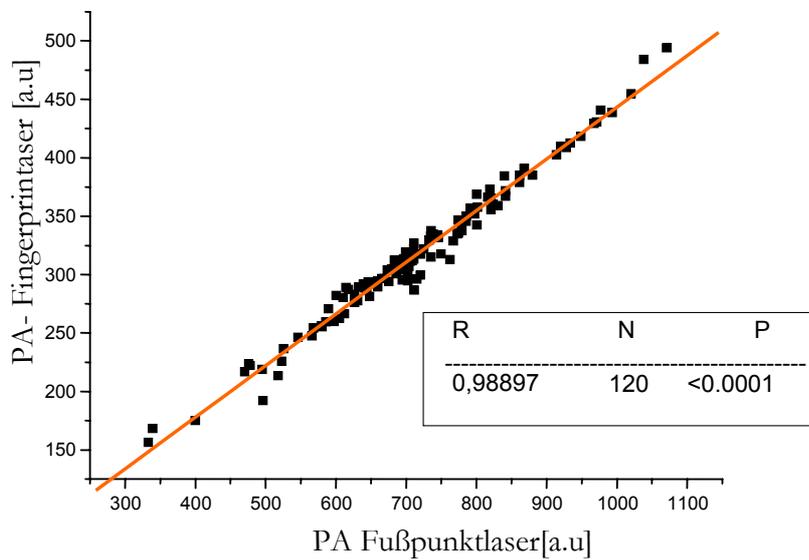


Abbildung 5.28 Korrelation der PA - Signalwerte zwischen dem Glukoserelevanten Laser bei  $1080\text{ cm}^{-1}$  und der Fußpunktlaser

QCL-Laser	Fußpunkt	Fingerprint (Glukoserelevant)		
Laser	DFB	Fabry-Perot		
Wellenzahl [ $\text{cm}^{-1}$ ]	1199	1054	1100	1084
Temperaturkühlung [ $^{\circ}\text{C}$ ]	-15	-15	-15	-15
Versorgungsspannung [V]	12,2	12,35	15	14
Tastverhältnis	1/50	1/50	1/50	1/50
Pulsfolgefrequenz [kHz]	250	250	250	250
Pulsdauer [ns]	100	100	100	100
PA - Frequenzen [Hz]	1765	1800		
PA - Zelle	1) Helmholtz – Resonator 2) Nicht Resonante			
Signaldifferenzverstärker	20 [dB], DC, 100 kHz cut off			
Steuerungssoftware	Off Resonanz Frequenz (6 Kanäle)			
Datenerfassung	Matlab (Tool)			
Datenbearbeitung	Origin (Tool)			

Tabelle 5.4 Grundeinstellung der Laser für die im meine Arbeit gezeigten Messungen. Relevante Einstellungen am Messaufbau gelten sowohl für der vorgeführten *in - vitro* Phantommessungen als auch für nicht invasiven *in - vivo* PA - Messung an Testpersonen (Diabetikern)

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der hier vorgelegte Dissertation wurde ein Messsystem zur *in vivo* Messung von interstitieller Glukose aufgebaut, untersucht, erweitert und verbessert. Die Messung der Glukose im Mittelinfrarotbereich beruht auf der photoakustischen Spektroskopie. Als Lichtquellen wurden hierzu Quantenkaskadenlaser mit ausgesuchten Wellenlängen im Glukose – Fingerprint - und Fußpunkt Bereich benutzt (Abbildung 3.5, Abbildung 3.6).

An dem auf 6 möglichen Laserwellenlängen erweiterten optischen Aufbau (Abbildung 4.1, Abbildung 4.3) wurden sequentielle und parallele Ansteuerungsverfahren sowie die entsprechenden mathematischen Demodulationsverfahren zum Erhalten der photoakustischen Daten untersucht. Dabei wurden zwei photoakustische Zellen, eine resonante und eine nicht-resonante Zelle verwendet.

In vielen *in vivo* Messreihen (Abbildung 5.1), von denen in der vorliegenden Arbeit eine ausführlich ausgewertet vorliegt, zeigen sich bereits in direkter Korrelation zu invasiv genommenen Blutzuckerwerten Korrelationskoeffizienten bis zu  $R = 0,8$  über eine Messzeit von etwa 2 bis 3 Stunden während einer oraler Glukosebelastung (OGT) und eine damit deutliche Evidenz für einen glukoserelevanten Effekt. Durch polynomiale Regression der Messwerte lassen sich deutlich höhere Korrelationen im Bereich  $R = 0,95$  über die Messzeit erhalten.

Diese Ergebnisse lassen sich mit einem  $\text{CO}_2$  - Laser gemachte *in vivo* und *in vitro* Voruntersuchungen vergleichen (Abbildung 3.23), [Li, Si 2001] und untermauern damit die Tauglichkeit von Quantenkaskadenlasern für nicht invasive Glukosemessungen.

Weiter bestätigt wurde die Messung eines glukosesensitiven Effekts durch *in vitro* Messungen (Abbildung 5.13) an einem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Glukose-Messphantom, in welches die MIR-Strahlung der QC-Laser durch eine dünne MIR transparente PE-Folie und PFTE-Folie in ein kleines Gefäß mit Glukoselösung eindringen kann. Die ausgelösten photoakustischen Effekte können dann durch die unter dem Messphantom im Strahlengang der Quantenkaskadenlaser liegende photoakustische Zelle detektiert werden.

Trotz der viel versprechenden Ergebnisse wird deutlich, dass weitere technische Entwicklungen notwendig sind, damit das hier vorgestellte System zu einer direkten Konkurrenz zu der vorhandenen *invasiven* Meßsystemen (Abbildung 2.1, Abbildung 2.2, Abbildung 2.3) werden kann.

So könnte man zur Verbesserung des Signal-/Rausch-Verhältnisses der photoakustischen Messung weitere DFB-Laser mit größeren optischen Leistungen zum Einsatz bringen. Weiterentwicklungen sind auch an der PA-Zelle möglich, um die Störgeräuschanfälligkeit des photoakustischen Messverfahrens zu reduzieren (Abbildung 2.23).

Bei dem verwendeten Verfahren der parallelen Ansteuerung der Quantenkaskadenlaser auf mehreren Frequenzen (Abbildung 4.20) sowie der entsprechenden Demodulation der PA-Messwerte wird bisher auf die Aufzeichnung der Phaseninformation verzichtet und es wird nur nach den Amplitudenquadraten bei der jeweiligen Frequenz demoduliert. Die Phaseninformation könnte die Auswertegenauigkeit der PA-Messwerte dahingehend steigern, dass eine Abhängigkeit der PA-Signale von der Entstehungstiefe berechnet werden könnte (s. Kap 3.4). Der Wasseranteil des PA-Signals aus der äußersten Hautschicht, dem *Stratum corneum*, könnte so unterdrückt werden. Verbesserung in der Beurteilung der gemessenen PA-Messwerte

können durch Anwendung verfeinerter mathematischer Methoden erwartet werden, wie z. B der PLS - Analyse. Im Weiteren sind natürlich ausgedehnte Untersuchungen an Diabetikern und Nicht-Diabetikern nötig, um die vorhanden Ergebnisse zu bestätigen und eine größere statistische Basis zu erhalten.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

[Alpes Laser] [www.alpeslasers.ch](http://www.alpeslasers.ch)

[As, Me 1976] N. Ashcroft, D. Mermin. **Solid state physics**, New York, (1976)

[Am 1977] L.C. Aamodt., J.C. Murphy, J.G.Parker. *Size considerations in the design of cells for photoacoustic spectroscopy*, **Journal of. Appl. Phys.** 48, 927 (1977).

[Be 2881] A. G. Bell, *Paper presented to National Academy of Sciences*, **Phil. Mag** 11,510, USA on April 21(1881),

[Be, Fo 1986] Herbert. S. Bennett, Richard. A. Forman, *Frequency dependence of photoacoustic spectroscopy: Surface- and bulk-absorption coefficients*, **J. Appl. Phys.** 48, 1432(1977); **Appl. Optics**, 2405 ,(1976)

[Be, Du, 1961] Bernard., C. Duraffourg,. **Phys. Stat. Sol.** 1, 699 (1961).

[Bec 2002] M. Beck, D. Hofstetter, T. Aellen, J. Faist, U. Oesterle, M. Illegems, E. Gini and H. Melchior, *Continuous Wave Operation of Mid-Infrared Semiconductor Laser at Room Temperature*, **Science**, 295-301, (2002).

[Bu 1979] L. V. Burmistrova, A. A. Karabutov, E. B.Cherepetskaya, O. V. Rudenko, **Soviet. Physik. Acoust**, 25, 384, (1979)

[Co 1987] .Peter Cox, *Insensible water loss and its assesment in adult patients: a review*, **Acta Anaesthesiol Scand.**, 31, 771-776,(1987)

[Chri. 1993] Mackenzie H. A, Christison G. B, Hodgson P & Blanc D, *A laser photoacoustic sensor for analyte detection in aqueous systems*. **Sensors and Actuators B** 11, 213-220, (1993)

[Chri, McK 1993] Mackenzie H. A, Christison G. B, *Laser photoacoustic determination of physiological glucose concentrations in human whole blood*, **Med. & Biol. Eng & Compt.**, 31, 284-290, (1993)

[De 1999] Wolfgang Demtröder, **Laserspektroskopie: Grundlage und Techniken**, Verlag: Springer, (1999)

[De, Ka, Ha, 1973] C. F. Dewey, Jr., R. D. Kamm, and C. E. Hackett, *Acoustic amplifier for detection of atmospheric pollutants*, *Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, 02139 Massachusetts* **Appl. Phys. Lett.** 23, 633, (1973)

[Du, McK. 1995] Duncan A, Hannigan J, Freeborn SS, Rae PWH, McIver B, Greig F, Johnston EM, Einnie DT & MacKenzie HA, *A portable non-invasive blood glucose monitor*. *Transducers'95*, **Eurosensors IX**: 455-458, (1995)

[Ey, Bu 1984] P. Eyere, B. Busse, *Berührungslose prüfung von kunststoffefen mittels potothermischen Wärmewelleanalyse*, *Z. Werkstoff* 15, 140-148, (1984)

[Fa 1994] J. Faist, F. Capasso, D. Sivco, C. Sirtori, A. Hutchinson, and A. Cho, *Quantum Cascade Laser*, **Science**, 264-553, (1994).

[Fa 1997] J. Faist, C. Gmachl, F. Capasso, C. Sirtori, D. Sivco, J. Baillargeon, and A. Cho, *Distributed feedback quantum cascade lasers*, **Applied Physics Letters**, 70, 2670, (1997).

[Femto] [www.femto.de](http://www.femto.de)

[Ga 2003] H. Ganser, *Einsatz eines Quantenkaskadenlasers zum hochempfindlichen Spurengasnachweis mittels IR-Laserspektroskopie*, **Promotion, Universität Düsseldorf**, (2003)

[Ga 2003] H. Ganser, W. Urban, and J. Brown, *The Sensitive Detection of NO by Faraday Modulation Spectroscopy with a Quantum Cascade Laser*, **Journal of Molecular Spectroscopy**, accepted, (2003).

- [Gi, Pe 1997] N. Gisin, K. Julliard, J-P. Pellaux, *High-stability reference setup for photoacoustic spectroscopy*, **Appl.Phys.B**, 65, 601, (1997)
- [Gma 1998] C. Gmachl, F. Capasso, J. Faist, A. Hutchinson, A. Tredicucci, D. Sivco, J. Baillargeon, S. Chu, and A. Cho, *Continuous-wave and high-power pulsed operation of index-coupled distributed feedback quantum cascade laser at lambda approximate to 8.5  $\mu$ m*, **Applied Physics Letters**, 72, 1430, (1998).
- [Gma 1999] C. Gmachl, *Schriftliche Mitteilung*, (1999).
- [Go 1966] L.G. Gournay, **J. Acoustic. Soc** 40,1322, (1966)
- [GRAS] <http://www.gras.dk>
- [Gr, Mc 1976] C.Grover, Jr.Wetsel, McDonald, *Photoacoustic determination of absolute optical absorption coefficient*, **Appl. Phys. Lett**, 30(5), (1976)
- [Grö 2002] A. Gröning, *Untersuchung und Realisierung von lateral gekoppelten Mehrsegment DFB Lasern*, **Diplom, Universität Stuttgart**, (2002)
- [Ha, Pa 1975] B. Hakki, T. Paoli, *Gain spectra in GaAs double-heterostructure injection lasers*, **Journal of Appl. Phys**, 46, 1229,(1975)
- [Ha 1965] H. Haken, *Der heutige Stand der Theorie des Halbleiterlasers*, **Advances in Solid State Physics, Volume 4**, TH Stuttgart -Institut für Theoretische und Angewandte Physik (1965)
- [He, Ma, Ja 1989] H.M. Heise, R. Marbach, G. Janatsch, J.D. Kruse-Jarres, *Determination of Glucose in Whole Blood Attenuated Total Reflection Infrared Spectroscopy*, **Anal. Chem.** 61, 2009-2015,(1989)
- [He 1946] Hershberger, **Jour. Appl. Phys**, 17, 814, (1946)
- [Hi 1972] Hinkley, **The American Institute of Physics** (1972)

- [Ho, Pe 1989] A. Holter und H.-H. Perkampus, *Ermittlung von Absorptionskoeffizienten aus den Photo-Akustik-Phasenwinkel-Spektren*, **Fresenius Z Analytische Chemie** 334, 436-440 (1989)
- [Hu 1881] S.D. Hunter, W.V. Jones, D.J. Malbrough, **Journal Acoust. Soc.**, (1881)
- [Ja 2001] Jürgen Jahns, **Photonik: Grundlagen, Komponenten und Systeme**, Verlag: Oldenbourg, 227-230, (2001)
- [Ka, No 1978] S.O. Kanstad and P.E. Nordal, “*Photoacoustic reflection – absorption Spectroscopy (PARAS) of thin oxide films on aluminium*”, **Optic. Comm.**, 26, 367 (1978).
- [Ka 1980] A .A. Karabutov, A. I. Potnyagin, E. B. Cherepetskaya, O. V. Rudenko, **Sov. Physik. Acoust**, 26, 162,(1980)
- [Ke, At 1968] Keer E. L, Atwood J. G, *The laser illuminated absorptivity spektrophone: A Method for measurement of weak absorpivity in gases at laser wavelength*, **Appl. Opti.** 7, 915-921, (1968)
- [Kre, Pa 1972] L. B. Kreuzer, N. D. Kenyon, and C. K. N. Patel, *Sensitive Detection of Ten Pollutant Gases by Carbon Monoxide and Carbon Dioxide Lasers*, **Science** 177, 347-349 (1972)
- [Ki 1986] Ch.Kittel, **Introduction to solid state physics**, Wiley, New York (1986)
- [Ko 1978] Koch, *Optoacoustic detection of sulphur dioxide below the parts per billion level*, **Appl. Phys. Lett.** 32, 289, (1978)
- [Kne, Si 1988] F. K. Kneubühl, M. W. Sigrist, **Laser**, 316, B.G.Teubner Verlag, Stuttgart (1988)
- [Knowles] <http://www.knowlesacoustics.com/>
- [Li, Si 2001] H.v.Lilienfeld-Toal, M.Sigrist, **Annual Report**, Institute of Quantum Electronics, **Eidgenössische Technische Hochschule Zürich** (2001)

- [La 1981] L. M. Laymshev, K. A. Naugol'nykh, **sov. Phys. Acoustic**, 27, 357, (1981)
- [Li 2004] H.v Lilienfeld-Toal, *Firmeninternen Mitteilung (Elté Sensoric GmbH)*, (2004)
- [Lo, Zo 1998] F. Lottspeich, H. Zobras (Hrgs.), **Bioanalytik**, 138, Spektrum Akademische Verlag,
- [Le, Lu 1938] E. Lehrer und K. F Luft, *Verfahren zur Bestimmung von Bestandteilen in Stoffgemischen mittels Strahlungsabsorption. DRP 730478* vom 09.03.1938, **Physikalisches Institut der Universität, Frankfurt a. M.** (1938)
- [Ly, Se 1981] L.M.Lyamshev und L.N.Sedov, *Akust. Zh.* 27, 5, **Sov. Phys.** – Acoust. 27, 4. (1981)
- [Ma 2002] Ch. Mann, Q. K. Yang, F. Fuchs, W. Bronner, R. Kiefer, K. Köhler, H. Schneider, R. Kormann, H. Fischer, T. Gensty, and W. Elsässer, *Quantum Cascade Lasers for the Mid-infrared Spectral Range: Devices and Applications*, **Advances in Solid State Physik** (2003)
- [Mä, Li 2003] W. Mäntele, H.v. Lilienfeld-Toal, H.v. Prollius, E. Reichwein, *In vivo mid-infrared spectroscopic analysis of body fluids and tissue properties using quantum cascade lasers and photoacoustic detection: A way to non-invasive blood glucose monitoring*, **10th European Conference on the Spectroscopy of Biological Molecules, 2003, Szeged, Hungary**
- [Me 2001] Ch.Meier, *Labor für Thermographie- Die Wärmeleitungsgleichung*. ([www.hta-bi.bhf.ch/~mic](http://www.hta-bi.bhf.ch/~mic)), (2001)
- [McD 1978 ] F.A. McDonald, G.C. Wetsel Jr., *Generalized theory of the photoacoustic effect. J. Appl. Phys.* 49, 2313, (1978).
- [McK, Cha. 1993] H.A. Mackenzie, G.B. Christison, P. Hodgson & D. Blanc, *A laser photoacoustic sensor for analyte detection in aqueous systems. Sensors and Actuators B* 11, 213-220, (1993)

- [Mi 2003] Kirk H. Michaelian, **Photoacoustic Infrared Spektroskopie**, Wiley-Interscience, (2003)
- [No, Ka, 1977] E.P. Nordal und S.O. Kanstad, **Opt. Commun.** **22**, 185, (1977)
- [Omega] <http://www.omega.de/>
- [QCL 2003] *Proceedings of the 4th Workshop on QCL-Lasers Technology and Applikations*, **Fraunhofer Institut für physikalischen Meßtechnik**, Freiburg in Breisgau, (2003)
- [Qu, Cha. 1993] Quan K. M, Christison G. B, MacKenzie H. A & Hodgson P: *Glucose determination by a pulsed photoacoustic technique: an experimental study using a gelatin-based tissue phantom*. **Physics in Medicine and Biology** **38**, 1911-1922. (1993)
- [Ro, Ge 1976] A. Rosencwaig, A. Gersho, *Theory of the photoacoustic effect with solids*, **Jour. Appl. Phys**, **47**, 64, (1976)
- [Rö 1981] W. C. Röntgen, **Philos. Mag**, (Ser 5) 11, 308, (1881)
- [Si 1986] M. W. Sigrist, *Laser generation of acoustic waves in liquids and gases*, **J.Appl.Phys.** 60 (7), (1986)
- [Si, Che 1986] M. W. Sigrist, Z. H. Chen, *Analysis of liquids Surface Films by Pulsed Laser Photoacoustic Spectroscopy*, **Appl. Phys. B** 43, 1-7, (1987)
- [So, Ma 1993] M. G. Sowa, H. H. Mantsch: **Journal of Mol. Struct.** 300, 239, (1993)
- [Sch 1994] Werner Schmidt, **Optische Spektroskopie**, Wiley *VCH Verlagsgesellschaft*, Weinheim, (1994)
- [Staudio] <http://www.staudio.com/>
- [Sze 2003] Poster- ISBN 9634826148, *10th European Conference on the Spectroscopy of Biological Molecules*, Szeged, Hungary (2003)

- [Ta 1986] A. C. Tamm, *Applications of photoacoustic sensing techniques*, **Rev. Mod. Phys.**, 58, 381, (1986)
- [Ta 1980] A. C. Tamm, Y. H. Wong, *Optimization of optoacoustic cell for depth profiling studies of semiconductor surfaces*, **Appl. Phys. Lett.**, 36, 471,(1980)
- [Ta, Pa 1979] A. C. Tamm, C. K. N. Patel, Optical absorptions of light and heavy water by laser optoacoustic spectroscopy, **Appl. Opt.**, 18, 3348,(1979)
- [Ty 1881] J. Tyndall, **Proc. R. Soc. London**, 31, 307,(1881)
- [Ty 1881] J Tyndall, Action of an intermittent beam of radiant heat upon gaseous matter, **Nature London**, 23, 374, (1881)
- [Vi 1938] M. L. Viengerov, *Eine neue Methode der Gasanalyse beruhend auf dem optisch-akustischen Tyndall-Röntgeneffekt*, **C. R. Acad. Sci. URSS** 19, 687,(1938)
- [Vo 1997] H. Vogel, **Gerthsen Physik**, 19 Auflage, *Springer Verlag*, (1997)
- [Va, Mi 1988] H. Vargas, L. C. M. Miranda: **Phys. Rep.**,43, 161, (1988)
- [We 1978] Wetsel. G. C, **Journal. Appl .Phys.** 49, 2313,(1978).
- [Wi, Fo, Lee 1976] C. A. Wiederhelm, J. R. Fox, D. R. Lee, *Ground substances mucopolysaccharides and plasma proteins: their role in capillary water balances*, **American Journal of Physiology**, 230, 1121-1125,(1976)
- [Xi 1983] Xiao Liet al., **J. Phys. (Paris) C6**, 137 (1983)
- [Zgi 1993] T. von Zgilicki, M.Lindberg, G.Roomans, Forsblind, *Water and ion distribution profiles in human skin*, **Acta dermatovenereologica**, vol. 73,Nr. 5, 340-343, (1993)
- [Zha 2002] Zoumin Zhao, *Pulsed photoacoustic and glucose determination in human and tissue*, **Promotion, University of Oulu, Finland** (2002)

## 8 ANHANG

### Verwendete Mikrofone

<b>Mikrofone: G.R.A.S. (Type 40HH Low-noise System)</b>	
Empfindlichkeit (bei 250 Hz)	0,775 V/Pa -2,21 dB re.1V/Pa
Frequenzverlauf ( $\pm 2$ dB) ( $\pm 1$ dB) (+2,-3 dB) (siehe Abb.1)	10 Hz-16 Khz 12,5 Hz-10 Khz 6 Hz-10 Khz
Untergrenze des dynamischen Bereichs thermisches Rauschen	6,5 dB re. 20 $\mu$ Pa
Obergrenze des dynamischen Bereichs (3 %) Störung	113 dB re. 20 $\mu$ Pa
Membrandurchmesser	12,7 mm
Polarisationsspannung	200 V
Dynamische Kapazität (polarisiert)	24 pF
Temperaturbereich	-20 /+60 °C

Tabelle 8.1 Eigenschaften des 1/2" G.R.A.S. Mikrofon Systems

Standardmerkmale [GRAS]: <http://www.gras.dk>



Abbildung 8.1 Bild des GRAS Mikrofons

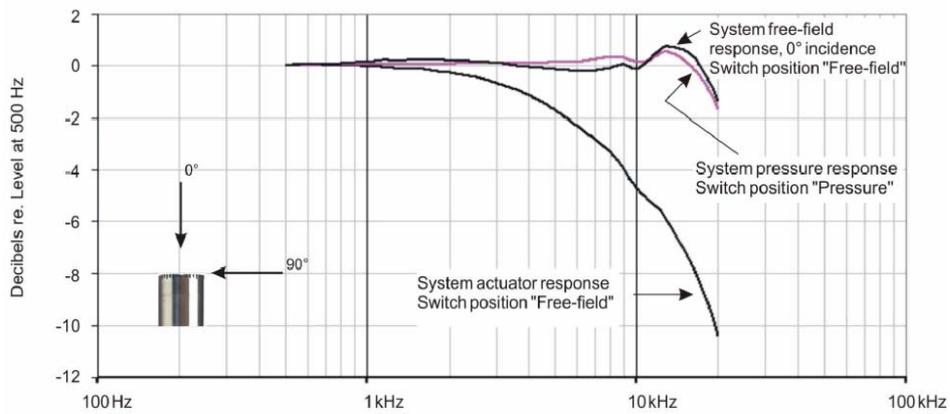


Abbildung 8.2 Frequenzverlauf der 1/2" G.R.A.S.<sup>©</sup> Mikrofonskapsel

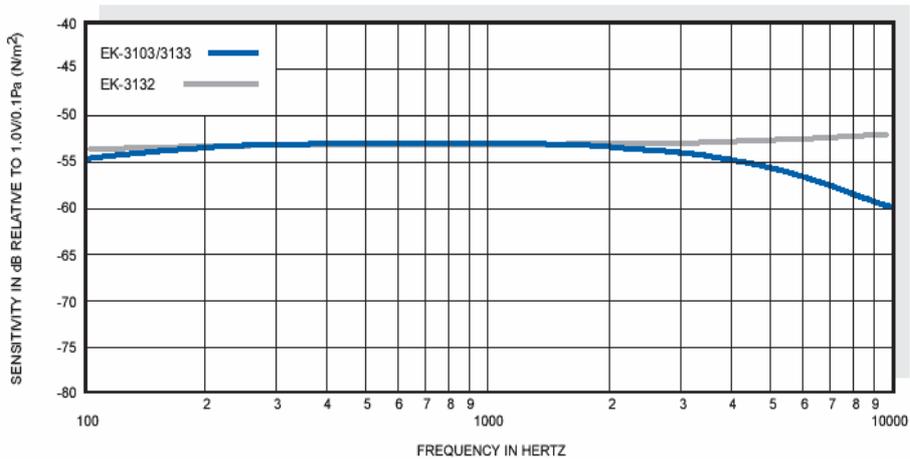


Abbildung 8.3 Frequenzverlauf des Knowles<sup>³</sup> Mikrofons

<sup>©</sup> G.R.A.S.-Sound & Vibration, Staktoften 22D, 2950 Vedbæk, Denmark

<sup>³</sup> Knowles Europe, York Road, Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TT, England

<b>Mikrofone: Knowles. (Type EK 3133 )</b>	
Empfindlichkeit bei 1 kHz	-33 ± 2 dB re. 1 V/Pa
max. <sup>(*)</sup> SPL-Rauschen bei 1 kHz <sup>(*)</sup> (sound pressure level)	26 dB-SPL re. 20 µPa (Hörschwelle) dB-SPL = 3,98 · 10 <sup>-4</sup> pA
Membrandurchmesser	1,8 mm
Dimensionen	400 × 5,59 × 2,28 mm
Gewicht	0,13 g
Versorgungsspannung (DC)	1,3 V
Ausgangsimpedanz bei 1 kHz	4,4 kΩ

Tabelle 8.2 Eigenschaften des Knowles Mikrofons



Abbildung 8.4 Bild des Knowles Mikrofons

Standardmerkmale [Knowles]: <http://www.knowlesacoustics.com/>

## Differenzverstärker

Differenzverstärker Femto ( Serie DLPVA-100-F-D )	
Eingangsimpedanz	1 T $\Omega$
untere Grenzfrequenz	1,5 Hz
obere Grenzfrequenz	Wählbar 1 kHz, 100 kHz
Verstärkung	20/40/60/80 dB
(*)CMRR $\pm$ 5 V (*) (common mode range)	120 dB (Max.) bei 100 kHz
	100dB (Max) bei 10 kHz
	80dB (Max) bei 60 kHz
Ausgang	< 100 $\Omega$ , BNC
Ausgangsspannung	$\pm$ 10 V

Tabelle 8.3 Eigenschaften des Femto<sup>®</sup> Differenzverstärkers



Abbildung 8.5 Foto des Femto<sup>®</sup> Differenzverstärkers

Standardmerkmale: [Femto]: [www.femto.de](http://www.femto.de)

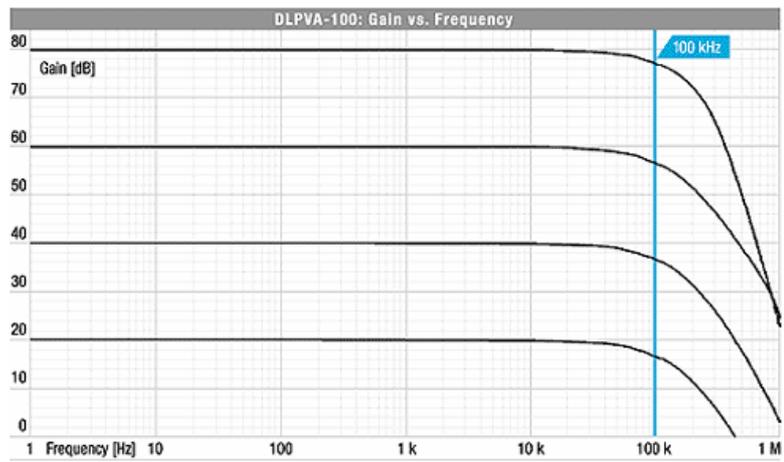


Abbildung 8.6 Frequenzverlauf des Femto<sup>®</sup> Differenzverstärkers

## Irisblende

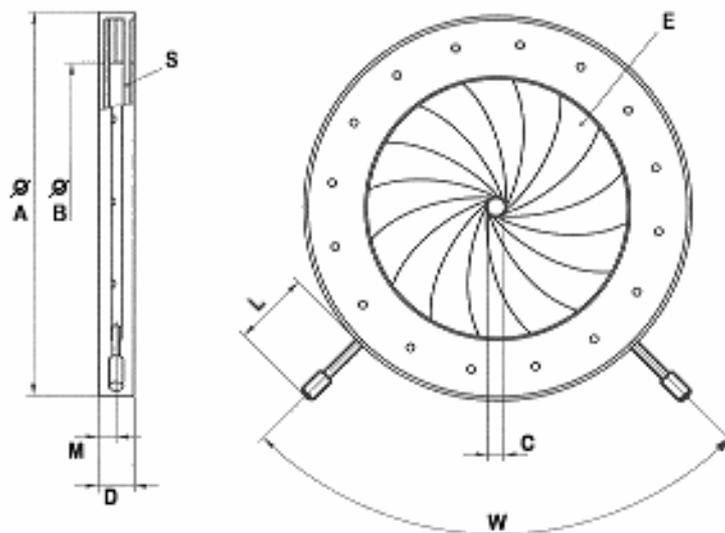


Abbildung 8.7 Skizze der Irisblende.

## Staudio-DSP2000-CPort



Abbildung 8.8 Foto der DSP-Einheit mit 8 Eingangs- und 8 Ausgangskanälen

Standardmerkmale [Staudio]: <http://www.staudio.com/>

## Omega PID-Regler ( Typ:CN 8200-DC1/DC2)



Abbildung 8.9Foto der Omega PID-Regler

Standardmerkmale [Omega]: <http://www.omega.de/>

## IR-Thermozeilenmodul

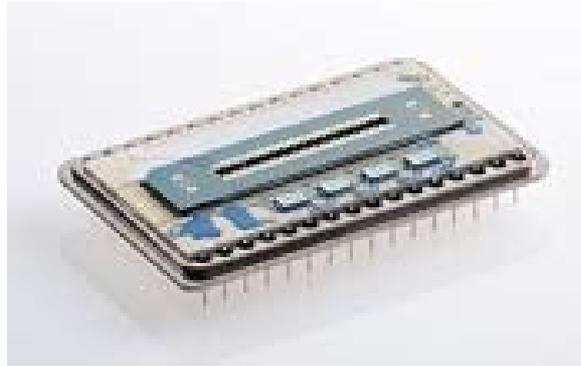


Abbildung 8.10 Foto der IR-Thermozeile des IR-Thermozeilenmoduls, das zum Justieren der QCL-Laser verwendet wurde.

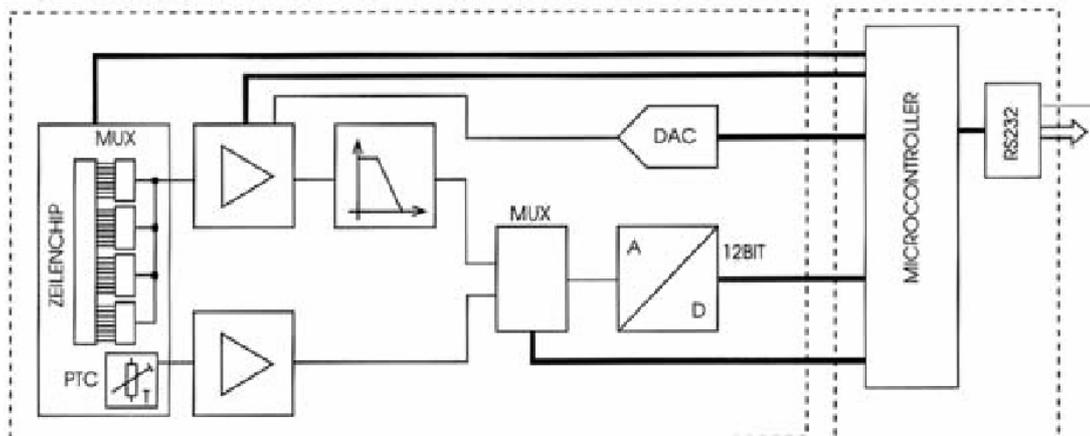


Abbildung 8.11 Elektrisches Versorgungsschema des IR-Thermozeilenmoduls

## Optokopler

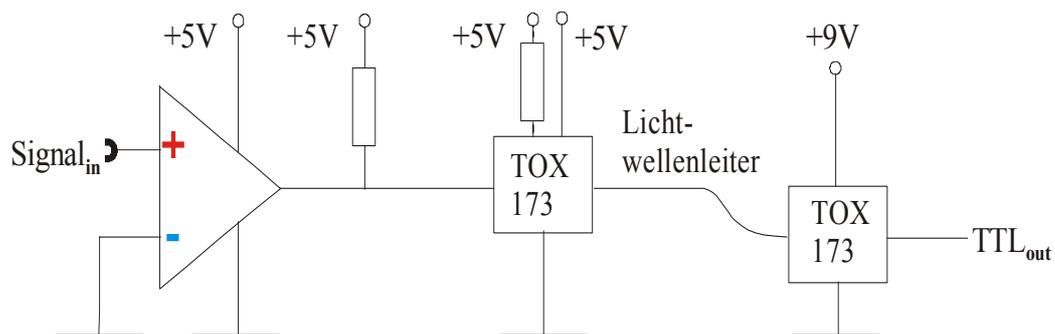


Abbildung 8.12 Elektrisches Schema zur galvanisch getrennten Ansteuerung der QCL - Laser mit Optokopplern

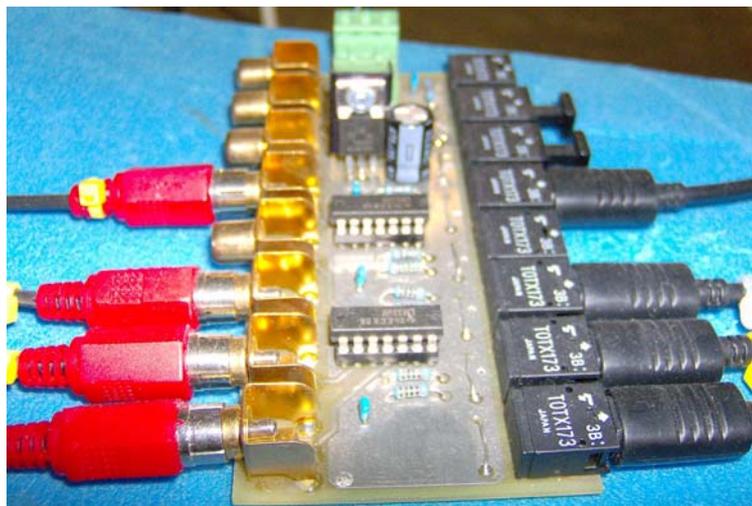


Abbildung 8.13 Bild selbstgebaute Optokoplerkarte

## Relais : Solid-state Relais



Abbildung 8.14 Bild verwendeten Relais

Standardmerkmale [Crydom]: <http://www.crydom.com/>

## 9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere bei:

Prof. Dr. Werner Mäntele

meinem Doktorvater, für die Vergabe des interessanten Themas sowie für die hervorragende engagierte Betreuung während meiner gesamten Promotion. Gerade durch die gemeinsamen Diskussionen gab es immer neue Möglichkeiten zur Optimierung des vorhandenen Photoakustik -Messverfahrens. Insbesondere möchte ich ihm für seine Hilfsbereitschaft und Geduld bei den fachlichen und sprachlichen Korrekturen dieser Arbeit bedanken.

Prof. Dr. Herman von Lilienfeld-Toal

Dem Chef der Medizinischen Klinik an Main – Kinzig - Kliniken in Gelnhausen und Chef von „Elté Sensoric GmbH“ für die Unterstützung, Beratung und die ergiebigen, hilfreichen Diskussionen zu meiner Promotion, aber auch für die Bereitstellung der Arbeitsmittel (OGT- Hilfsmittel), besonders für seine Bereitschaft, sich selber als Testperson zur Verfügung zu stellen, und Messungen an Diabetes Patienten zu ermöglichen.

..... Dr. Frithjof von Germar, Dr. Oliver Klein und Dr. Isabel Klein für die hervorragenden Arbeiten bei der spektroskopischen Untersuchungen der Blutparameter,

..... Herrn Ernst Winter für die hervorragende Umsetzung der Ideen zur Verbesserung des optischen Aufbaus der Photoakustik - Anlage und deren Herstellung,

..... Herrn Dr. Andreas Haenel für das Management dieses Projekts seitens der „Elté Sensoric GmbH“,

..... allen Instituts -Mitarbeitern für die gute Arbeitsatmosphäre und die Bereitschaft, als Testpersonen beim Messen von OGT-Tests, sowie für sprachliche Korrekturen dieser Arbeit,

Diese Arbeit wäre mit den Grammatikfehlern übersät (wahrscheinlich gibt es noch und dafür entschuldige ich mich), ohne die Menschen, die diese Arbeit gelesen und korrigiert haben. Deshalb gilt mein herzlichster Dank an Prof. Dr. Werner Mäntele, Prof. Dr. Hermann von Lilienfeld-Toal,

Aber mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Adem(†) und Liri Xhelaj, sowie meiner Verlobten, Alketa Mukavelati, für ihre Liebe, ihr großes Interesse an meiner Arbeit und dem bedingungslosen Rückhalt, den ich immer bei ihnen fand. Meiner Alketa danke ich zusätzlich für ihr Verständnis, dass sie trotz allem zu mir hält. Mein Dank gilt auch meiner Schwester, Mina für ihre Unterstützung während dieser Arbeit.