

Verbundprojekt: Atemgasanalytik für Stoffwechselanomalien (BreathSens)

Kurzbericht zum Teilverhaben: Erforschung eines kompakten photoakustischen Sensorsystems zur Detektion von Aceton im sub-ppm Spurengasbereich im menschlichen Ausatemgas

FKZ: 13GW0325C

Projektlaufzeit: 01.05.2019 – 31.12.2022 (44 Monate)

Im Rahmen des Projektes sollte ein photoakustisches Sensorsystem erforscht werden, welches in der Lage ist, Aceton im sub-ppm Bereich in der menschlichen Ausatmeluft messen zu können. Damit sollte ein kompakter Sensor vorliegen, mit dessen Hilfe ein mobiles Point of Care (POC) - Gerät für die Aceton-Atemgasdiagnosik realisiert werden kann. Durch die Aceton-Atemgasmessung sollten u.a. die Detektion von Stoffwechselanomalien und das Monitoring ketogener Diäten bei Kindern mit Epilepsie ermöglicht werden.

Zur Realisierung dieser Arbeitspakete und Ziele wurde auf innovative Interband Kaskadenlaser (ICL) sowie Quanten Kaskadenlaser (QCL) Technologie und kostengünstige UV-LEDs als Anregungsquelle zurückgegriffen. Um hochsensitive photoakustische Spektroskopie (PAS) zu ermöglichen, wurde eine mit Puffervolumina ausgestattete makroskopische Metall-Messzelle weiterentwickelt, und mit verschiedenen Features ausgestattet, um insbesondere auf veränderte Gasmatrizen in Echtzeit zu reagieren. Das geplante Hauptziel eines kompakten Sensordesigns mit max. 14x9x9 cm³ wurde erreicht, und liegt mit 14x6x6 cm³ sogar unter der Vorgabe. Das zweite Hauptziel, das Erreichen eines Detektionslimits von Aceton im sub-ppm Spurengasbereichs wurde mit allen drei verwendeten Lichtquellen weit übertroffen, mit dem QCL sogar um mehr als drei Größenordnungen (sub-ppb-Bereich). Eine weitere Hürde stellte der Umgang mit der Querempfindlichkeit gegenüber einer der zahlreichen, in der Atemgasanalytik relevanten, Störkomponenten dar. Dies wurde durch intensive Absorptionspektren-Recherche und weiterer Hilfs-Sensorik, bspw. für die Detektion von Wasser und CO₂, verwirklicht. Die Innovation besteht somit in einer Kombination aus neuartiger Lichtquellen-Technologie (ICL, UV-LED), hochsensitiver Messzellentechnologie sowie neuartige Auswertealgorithmen zur Reduktion von Querempfindlichkeiten zur photoakustischen Aceton-Detektion im menschlichen Ausatemgas.

Zu Beginn des Förderprojektes wurde eine ausführliche Literaturrecherche betrieben und die Zusammensetzung der Atemluft eingehend studiert. Dies war die Grundlage für eine Simulation geeigneter Absorptionsbanden vom UV-Bereich bis in den MIR-Bereich sowie einer Interferenzanalyse für mögliche Querempfindlichkeiten. Daraus resultierten drei interessante Bereiche, und zwar

- i. Teilbereiche zwischen 3023 cm⁻¹ und 3047 cm⁻¹ (NIR)
- ii. Der Bereich zwischen 1200 cm⁻¹ und 1210 cm⁻¹ (MIR)
- iii. Der Absorptionspeak um die 35971 cm⁻¹ (UV)

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden für diese drei Bereiche passende Lichtquellen recherchiert bzw. für den NIR-Bereich vom Projektpartner „nanoplus“ als ICL realisiert. Für den UV-Peak wurde eine neuartige high-power-LED angeschafft, um neben teureren Laserlichtquellen auch den Ansatz zur Entwicklung eines low-cost POC Gerätes zur Atem-Aceton-Analyse zu verfolgen. Für den MIR-Bereich wurde ein QCL angeschafft, da dieser durch vergleichsweise sehr hohe optische Leistung eine sehr niedrige Nachweisgrenze verspricht. Um diese drei Ansätze zu realisieren, waren unter anderem etliche Veränderungen, Ergänzungen und Umbaumaßnahmen im Photoakustik-Labor notwendig, sowie stark erweiterte bzw. vollständig neue Versionen der LabVIEW basierten Gaslaufsteuerungs- und Messprogramme. Nachdem Messzellen gefertigt und aufgebaut wurden, konnten anhand verschiedener Charakterisierungs-Messungen viele neue Erkenntnisse gewonnen werden, die in zahlreichen Abschlussarbeiten, Veröffentlichungen und sogar in einem Fachbuchkapitel niedergeschrieben wurden.

NIR-Ansatz mittels ICL

Im Laufe des Projektes erhielten wir vom Projektpartner „nanoplus“ mehrere und laufend verbesserte ICLs. Diese Verbesserungen beinhalteten einen Fokuspunkt, der von 3 m auf etwa 40 cm verschoben wurde, um 12 % mehr optische Leistung durch die Messzelle zu koppeln sowie eine gesteigerte optische

Ausgangsleistung von anfangs 15 mW auf mehr als das Doppelte, was zu einer exzellenten Nachweisgrenze von etwa 14 ppbV führte.

MIR-Ansatz mittels QCL

Beim QCL ergab die Charakterisierung aufgrund der hohen optischen Leistung und des hohen Absorptionsquerschnittes bei dieser Wellenlänge einen neuen photoakustischen Weltrekord für die Nachweisgrenze von Aceton, die bei 100 „parts per trillion by volume“ (pptV) lag. Da sich die Wellenlänge von QCL gut über den Pump-Strom tunen lässt, wurde der Ansatz verfolgt, photoakustische Spektren aufzunehmen und mehrere Analyten mit spektralen Quereinflüssen zu quantifizieren. Durch Simulation und Messreihen wurde eine Datengrundlage für einen Machine-Learning Algorithmus geschaffen, der in der Lage ist, anhand von wenigen Messpunkten den Aceton-, Ethanol-, Wasser-, und CO₂-Gehalt einer synthetischen Atemprobe zu bestimmen. Die spektralen Messpunkte wurden ebenfalls durch einen intelligenten Algorithmus ermittelt. Auf diese Weise gelang es mit nur geringfügiger Genauigkeitseinbußen, die Messzeit für ein photoakustisches Spektrum von etwa 3 h auf unter 5 min zu reduzieren.

UV-Ansatz mittels high-power UV-LED

Mit einer neu auf dem Markt erschienenen UV-LED sollte ein funktionsfähiges Messsystem im Rahmen eines mobilen Demonstratoraufbaus realisiert werden. Dazu entwickelte der Projektpartner „Ganshorn“ ein Probenentnahmesystem, das die end-tidale Phase, also die Atemphase, die Biomarker wie Aceton enthält, erkennt und absaugt. Dieses System wurde zusammen mit dem Sensorelement sowie zahlreichen modularen Platinen-Elektroniken und Display in einem Koffer verbaut. Unter Laborbedingungen erzielte dieses System ebenfalls eine sehr gute Nachweisgrenze von < 100 ppbV von Aceton. Leider lieferte das Echtzeitsystem zur Aceton-Detektion aufgrund der Vibration der Pumpen sowie des zu geringen Probenvolumens keine brauchbaren Ergebnisse, weshalb nun ein zweistufiges Verfahren zur Vermessung realer Proben angewandt werden soll, dass zunächst die Atemprobe über das von „Ganshorn“ entwickelte System analysiert und den relevanten Teil des Ausatemvolumens in einem sterilen Behälter (sog. Tedlar-Bag) speichert. Im Zweiten Schritt wird die Probe mittels Pumpe durch das Messsystem gesaugt und analysiert. Auf diese Weise kann ein konstanter Massenfluss durch das System aufrechterhalten werden und die Probe enthält zudem einen konstanten über mehrere Atemzyklen gemittelten Aceton-Gehalt.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass alle spezifizierten Projektziele sowohl der Projektpartner als auch der OTH Regensburg erreicht bzw. übertroffen wurden. Die vielen wissenschaftlichen Erkenntnisse wurden in insgesamt 5 Peer-Review Veröffentlichungen, 5 Konferenzbeiträgen sowie einem Fachbuchkapitel veröffentlicht. Letzteres wurde im von Herrn Dr. Stefan Weigl (Projektmitarbeiter von BreathSens) editierten Buch publiziert, welches Teil der Springer Reihe „Bioanalytical Reviews“ ist und den Titel *Breath Analysis – An approach for smart diagnostics* trägt. Außerdem wurden im Rahmen dieses Förderprojektes eine Bachelorarbeit, eine Projektarbeit sowie eine Promotion abgeschlossen und eine weitere Promotion initiiert.

Verbundprojekt: Atemgasanalytik für Stoffwechselanomalien (BreathSens)

Ausführlicher Abschlussbericht zum Teilvorhaben: Erforschung eines kompakten photoakustischen Sensorsystems zur Detektion von Aceton im sub-ppm Spurengasbereich im menschlichen Ausatemgas

FKZ: 13GW0325C

Projektaufzeit: 01.05.2019 – 31.12.2022 (44 Monate)

Berichtszeitraum: 01.05.2019 – 31.12.2022

1. Zusammensetzung der Atemluft

Eine aufwändige und detaillierte Literaturrecherche hinsichtlich der Zusammensetzung der menschlichen Ausatemluft wurde durchgeführt und abgeschlossen. Neben den Hauptbestandteilen wie Stickstoff, Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid und Wasser wurden alle Stoffe die mehrfach in Studien identifiziert wurden und im gesunden Zustand einen Volumenanteil über 50 parts-per-billion (ppbV) ausmachen zusammengefasst. Neben den Konzentrationsbereichen im gesunden bzw. normalen Zustand wurden auch, zu erwartende Konzentrationsbereiche im Krankheitsfall zusammengeführt. Neben den endogen produzierten Stoffen wurden auch exogen induzierte Stoffe in die Recherche aufgenommen. Da es eine Vielzahl an exogenen Stoffen geben kann, die die Zusammensetzung der Ausatemluft beeinflussen können, wurden nur die Stoffe aufgenommen, die in einer klinischen Applikation von hoher Relevanz sind. Dazu zählen insbesondere Desinfektions- und Reinigungsmittel. Es wurden verschiedene Studien herangezogen, die bestimmte Konzentrationen dieser exogenen Stoffe in der Ausatemluft nachgewiesen haben, um eine Abschätzung deren Einflusses hinsichtlich Querempfindlichkeiten ermöglichen zu können. Die Liste der endogenen und exogenen Atemgaskomponenten ist notwendig, um eine Interferenzanalyse durchzuführen.

2. Simulation und Interferenzanalyse

Die Interferenzanalyse war notwendig, um Wellenlängenbereiche zu identifizieren, welche gar keine oder geringe Querempfindlichkeiten zu den anderen Gaskomponenten des menschlichen Atemgases aufweisen. Hierfür wurde ein Simulationsprogramm entwickelt, welches mit Absorptionsspektren und vergleichbaren simulierten oder gemessenen Daten gespeist werden kann und welches die Absorptionsspektren einzelner Gaskomponenten oder das Spektrum komplexer Gasmische anzeigen kann. Dafür wurden Daten aus folgenden Bibliotheken verwendet:

- i. UV/VIS Spectral Atlas des MPI-Mainz¹
- ii. HITRAN Datenbank und *HITRAN on the Web*²
- iii. PNNL Datenbank³
- iv. MolExplorer (Software welche ebenfalls HITRAN nutzt)

Das Programm kann das Spektrum von bis zu acht verschiedenen Komponenten mit gewünschten Konzentrationen simulieren und erlaubt eine Verbindung der verschiedenen Datenquellen. Eine manuelle Analyse der einzelnen Wellenlängenbereiche ist jedoch weiterhin notwendig, um die interessanten Messbereiche zu identifizieren, an denen die Querempfindlichkeit zu den anderen Substanzen am geringsten ist. Um eine gute Vergleichbarkeit der verwendeten Spektren untereinander zu haben, wurden für die Analyse des infraroten Wellenlängenspektrums hauptsächlich die gemessenen Spektren der PNNL-Datenbank verwendet. In bestimmten Ausnahmen war es auch nötig simulierte Daten der anderen Datenbanken/Programmen heranzuziehen, um die Ergebnisse der gemessenen Spektren der PNNL-Datenbank zu verifizieren oder in Grenzbereichen zu widerlegen. Für die Analyse des UV-Bereiches wurde ausschließlich der UV/VIS Spectral Atlas des MPI-Mainz herangezogen, der

¹ DOI: [10.5194/essd-5-365-2013](https://doi.org/10.5194/essd-5-365-2013)

² <https://doi.org/10.1016/j.jqsrt.2013.07.002> und Mikhailenko S.N., Babikov Yu.L., Golovko V.F. Information-calculating system Spectroscopy of Atmospheric Gases. The structure and main functions. // Atmospheric and oceanic optics. 2005. V. 18. No. 09. P. 685-695.

³ [10.1109/AIPR.2002.1182253](https://doi.org/10.1109/AIPR.2002.1182253)

eine detaillierte Datenbank für Absorptionsspektren von sehr vielen Gasen im entsprechenden Wellenlängenbereich zur Verfügung stellt.

Mittels der Interferenzanalyse konnten drei interessante Bereiche zur Acetonmessung festgelegt werden:

- i. Teilbereiche zwischen 3023 cm^{-1} und 3047 cm^{-1} (IR)
- ii. Der Bereich zwischen 1200 cm^{-1} und 1210 cm^{-1} (IR)
- iii. Der Absorptionspeak um die 35971 cm^{-1} (UV)

Der infrarote Wellenlängenbereich ist zum einen interessant, weil dort viele Stoffe eine Absorptionsbande haben und somit das System, wenn es für Aceton funktioniert auch für andere Stoffe angepasst werden könnte. Zum anderen ist aber genau dies das Problem, da viele Moleküle eine Absorptionsbande in diesem Bereich aufweisen können im schlimmsten Fall immer Querempfindlichkeiten auftreten, die das Ergebnis verfälschen, wenn man nur an einer Wellenlänge messen kann. Aus diesem Grund sind wir zu dem Entschluss gekommen ein neues Messverfahren zu erproben bei dem die Fähigkeit der Interbandkaskadenlaser (ICL) bei verschiedenen Wellenlängen emittieren zu können genutzt werden soll. Da die Form der Absorptionsbanden von Aceton jedoch keine klassische Wellenlängenmodulation (WM) zulässt, soll eine Kombination aus Amplitudenmodulationen (AM) stattfinden. Dies führt zwar zu signifikant längeren Messzeiten, ermöglicht es aber ein komplettes Spektrum zu rekonstruieren. Diese Rekonstruktion kann zum einen die Querempfindlichkeiten kompensieren und ermöglicht es sogar die Störkomponenten qualitativ und quantitativ mitzubestimmen. Diese Art der photoakustischen Spektroskopie (PAS) ist bisher kaum erprobt und wir haben diese im Rahmen des weiteren Projektverlaufes genauer untersucht.

Zur Bestimmung der notwendigen Messparameter für diese WM-AM PAS wurde wiederum ein Programm entwickelt, welches aufbauend auf dem ersten Simulationsprogramm weitere Möglichkeiten aufweist. Zum einen wurde die Spektrenanalyse nicht mehr manuell, sondern vollautomatisch durchgeführt und nur noch die verschiedenen Komponenten der Gasmatrix samt Konzentrationsbereich angeben. Des Weiteren kann man eine Abschätzung treffen wie viele Messpunkte man für eine Spektrenrekonstruktion benötigt und wie weit diese wellenlängentechnisch auseinanderliegen müssen. Diese Informationen waren für den Projektpartner „nanoplus“ sehr wichtig, damit dieser seine Lichtquellen auf diese Wellenlängenbereiche hin entwickeln konnte.

Die Ergebnisse der Analyse führten ebenfalls zu ersten Messungen im Bereich um die 3024 cm^{-1} um erste Informationen hinsichtlich der photoakustischen Signalstärke in Stickstoff und in synthetischer Luft zu erhalten. Dafür wurde der optische parametrische Oszillatator (OPO) sowie das Wellenlängenspektrometer in Betrieb genommen und die optischen Komponenten des Messplatzes für Messungen im IR angepasst. Diese Messungen lieferten Auskunft darüber, wieviel Leistung die späteren Emittoren in diesem Wellenlängenbereich benötigen werden, um die gewünschte Sensitivität erreichen zu können. An dieser Stelle soll noch einmal erinnert werden, dass die optische Leistung der Lichtquelle in der PAS direkt proportional zum generierten Messsignal ist.

Um den Bereich bei 1200 cm^{-1} untersuchen zu können, wurden verschiedene Quantenkaskadenlaser (QCL) von unterschiedlichen Herstellern verglichen. Da für die Anwendung der Lichtquelle nicht nur der Emitter selbst eine Rolle spielt, gibt es viele Punkte, auf die es beim Kauf eines QCL zu achten gilt. Schlussendlich entschieden wir uns für das System von AdTech, da es preislich vergleichbar war mit anderen Anbietern, aber zum einen den gewünschten Wellenlängenbereich fast komplett abdeckt und die mit Abstand höchste Emissionsleistung aufweist. Des Weiteren haben wir uns für ein sog. HHL-Package entschlossen, da dieses schon eine Kollimationslinse sowie ein Peltierelement zum Temperieren der Lichtquelle enthält. Zusätzlich benötigt man noch einen Treiber zum Ansteuern des Peltierelements und der Lichtquelle selbst. Hier haben wir uns für einen Lasertreiber von Newport entschieden, da wir schon zwei derartige Treiber für ICLs und normale Laserdioden besitzen und die Integration ins Messprogramm somit deutlich leichter fällt. Dieses System bietet neben einem günstigeren Gesamtpreis im Vergleich zu den restlichen Anbietern auch die meisten Freiheiten, da man nur die Laserquelle austauschen muss und den Treiber immer wieder verwenden kann. Angebotene Kühlkonzepte waren alle sehr teuer und unflexibel, so dass wir uns dazu entschlossen haben ein eigenes Kühlkonzept für den QCL zu verwenden.

Durch Literaturrecherche sind wir auch auf die Möglichkeit der photoakustischen Messung von Aceton im UV-Bereich gestoßen. Die durch die Carbonylgruppe vorhanden Absorptionsbande bei 278 nm ist zwar nicht stark, da aber neben Aceton kein anderes Keton oder Aldehyd mit einer hohen Konzentration im Atemgas vorliegt sind die Querempfindlichkeiten als deutlich geringer zu bewerten. Ein weiterer Vorteil ist, dass seit kurzem LEDs in diesem Wellenlängenbereich verfügbar sind, die hohe optische Leistung haben und zugleich deutlich kostengünstiger sind trotz der benötigten Kollimationsoptik. Die aktuellen LED-Modelle kosten in etwa 50€ und der QCL kostet ca. 12.000€. Größter Nachteil bei der LED ist jedoch die Tatsache, dass sie nicht Wellenlängenmodulierbar ist und man nur Aceton bzw. Ketone und Aldehyde damit messen kann. Für dieses Projekt ist dies jedoch genau erwünscht. An dieser Stelle muss aber noch ganz deutlich darauf hingewiesen werden, dass zwar im UV-Bereich eine spektrale Querempfindlichkeit als sehr gering angesehen wird, Einflüsse auf die Relaxation von Aceton bzw. Effekte wie die Photodissoziation im UV-Bereich ein Problem darstellen können und Untersuchungen notwendig sind.

Die Ergebnisse der Interferenzanalyse wurden in Form eines Posters auf dem BreathSummit 2019 in Loughborough, UK, vorgestellt und diskutiert.

3. Erstellung des Lastenheftes für Laser, Sensor und Demonstrator

Die wichtigsten Parameter für die Entwicklung von Laser, Sensor und Demonstrator wurden in einem Lastenheft festgehalten.

Beim Laser wurden die Zielwellenlängen, der mit einem Laser bedienbare Wellenlängenbereich und die gewünschte optische Ausgangsleistung aber auch Halbwertsbreiten des emittierten Lichts definiert. Die Werte wurden anhand der Interferenzanalyse und ersten Messungen mit einem OPO und einer vergleichbaren photoakustischen Messzelle ermittelt.

Beim Sensor wurde festgelegt welche Sensitivität angestrebt wird und welche Messgeschwindigkeit, abhängig vom später verwendeten Messmodi sinnvoll ist. Je nach Messbetrieb sollte die Messung im Bereich zwischen 30 s und ein bis zwei Minuten dauern. Die minimale Nachweisgrenze wurde auf 100 ppbV gesetzt.

Ganshorn wurde dabei unterstützt ein Demonstratorkonzept zu erarbeiten. Dabei wurden die zu verwendeten Elektronikkomponenten zusammengeführt, darunter auch die nötige Sekundärsensorik um möglichst genau und reproduzierbar messen zu können. Auch der Informationsgehalt der Messung soll durch weitere Sensoren, wie einem CO₂ Sensor, gesteigert werden. Neben der Elektronik wurde auch die Probennahme und das Gasfluidiksystem ausgearbeitet, was eine große Herausforderung darstellt.

4. Umbaumaßnahmen am Messplatz

Der Messplatz setzt sich aus mehreren Teilmessplätzen im Dunkellabor des Sensorik-ApplikationsZentrums zusammen. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Messplätze und die wichtigsten darin befindlichen Objekte.

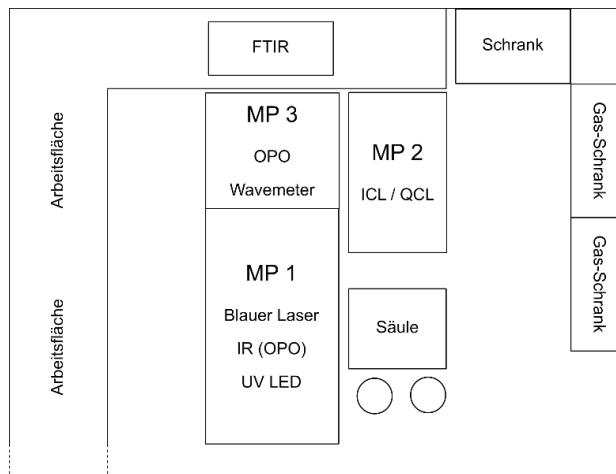


Abbildung 1 - Überblick über die verschiedenen Messplätze im Dunkellabor.

Messplatz (MP) 1 wurde dahingehend umgebaut, dass weiterhin bei zwei Messzellen Messungen mit dem 450 nm Laser eines anderen Forschungsprojektes zur NO₂-Spurengasanalytik durchgeführt werden können. Am MP 1 wurde zusätzlich das UV-Messzellensystem integriert. Das System besteht aus dem LED-Teil, der auf einem x-Stage Lineartisch zusammen mit der Optik befestigt ist. Die Messzelle ist auf einem y-z-Stage System aufgebaut, was die beiden weiteren Freiheitsgrade abdeckt. Das Powermeter zur Messung der optischen Leistung wird mit den anderen Messsystemen (OPO, blauer Laser) geteilt. Zusätzlich gibt es noch einen Lüfter zur Wärmeabfuhr der LED und den LED-Treiber selbst. Genaueres zum UV LED System wird im nächsten Kapitel ausgeführt.

Am MP 3 gab es nur geringfügige Anpassungen. Diese waren notwendig, um das Licht des OPOs bzw. der ICLs/QCLs in das Wellenlängenmessgerät einzukoppeln, um sichergehen zu können bei welcher Wellenlänge der Laser gerade emittiert. Dafür ist es nötig das Licht in die Faser des Messgerätes korrekt einstrahlen zu lassen. Der Kopf wurde deshalb auf einem Optikhalterungssystem so aufgebaut, dass man die Ausrichtung des Kopfes in alle Raumrichtungen ändern kann.

Um den Feuchtegenerator, der in einem Vorgängerprojekt erworben wurde, vollumfänglich nutzen zu können, waren Schläuche notwendig, die zum einen durchweg eine ausreichend hohe Temperierung ermöglichen und zum anderen lang genug sind, um am gesamten Messplatz eingesetzt werden zu können. Da diese Schläuche äußerst teuer und sehr schwer im Handel erwerblich sind und oft Probleme bzgl. der Kompatibilität mit unseren Messplatzschläuchen vorlagen, haben wir ein eigenständiges System entwickelt. Dafür wurden sehr flexible Silikonheizschläuche erworben, die man um die gewünschten Schläuche und Verbindungsstücke wickeln kann und haben diese mit einer Isolation aus flexilem Silikonschaum mit äußerer Gummierung versehen. Dieses flexible Heizschlauchsystem ermöglicht uns an MP1 unser Gas sehr stark zu befeuchten, ohne dass es zu Kondensationserscheinungen im Gassystem kommt. Diese hohen Feuchten sind notwendig, um das Verhalten des Sensors bei hohen absoluten Feuchten, wie sie im Atemgas auftreten können, zu untersuchen. Nur MP1 ist mit beheizten Schläuchen ausgestattet, da es nicht praktikabel war beide Messplätze derartig auszustatten. Leicht befeuchtete Gasproben, die bei Umgebungstemperatur nicht kondensieren, können trotzdem am MP2 verwendet werden.

Am MP2 wurden die ICLs von nanoplus (siehe roter Kreis in Abbildung 2) auf zwei Linearstages verbaut, die zusätzlich noch eine 360° Rotation ermöglichen. Dies ermöglicht eine optimale Laserausrichtung am Messplatz. Eine Nahaufnahme der Lichtquellen inklusive Freiheitsgrade ist in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zu sehen. Mittels zweier Spiegel sind beide ICL auf die Messzelle ausgerichtet. Der linke Spiegel kann gekippt werden, wenn der Strahl des rechten Lasers in die Messzelle gelenkt werden soll. Dies ermöglicht einen Justage-armen Wechsel der Lichtquellen.

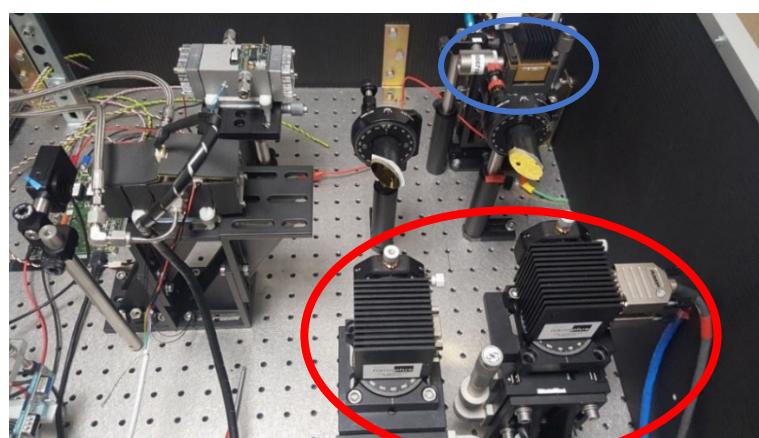


Abbildung 2: Messplatz 2 mit isolierter und nicht isolierter Messzelle, zwei ICLs von nanoplus (roter Kreis) und QCL (blauer Kreis).

In Abbildung 3 ist außerdem auch das Kühlssystem für den QCL ersichtlich. Es besteht aus einem Kühlkörper, einem Lüfter, sowie einem eigens konstruierten und 3D gedruckten Konzentrator, der die Luft vom Lüfter direkt auf die Kühlrippen lenkt. Damit können wir im gepulsten Betrieb eine Betriebstemperatur von unter 25 °C am QCL ermöglichen.

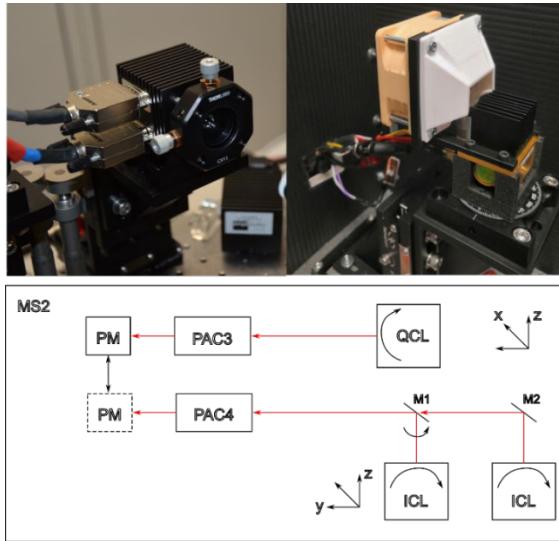


Abbildung 3: ICL von nanoplus inklusive Kühlgehäuse und Fokussieroptik (links), QCL inklusive Kühlungssystem (rechts) sowie Strahlengang und Freiheitsgrade der Lichtquelle (unten). PM – Powermeter, PAC – Photoacoustic Cell, M1 – Mirror 1, MS2 – Measurement station 2.

Zusätzlich wurde auch der QCL-Treiber inklusive Verkabelung von QCL und dessen Kühlungssystem, sowie ein zwei-kanaliger TEC-Treiber für die Temperierung der beiden Messzellen in den Messplatz integriert.

Aufgrund der im mittleren Infrarot vergleichsweise hohen optischen Leistung eines Quantenkaskaden-Lasers (QCL) ($P_{cw} > 200 \text{ mW}$), ist es besonders wichtig, keine Reflexionen an Resonatorwänden hervorzurufen. Dies hätte eine drastische Erhöhung des unerwünschten Hintergrundsignals zur Folge, da die Messungen mit dem QCL amplitudenmoduliert und nicht wellenlängenmoduliert wie bei einigen ICLs durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde der QCL im Jahr 2021 fix mittels zweier Winkel auf einer Höhe z von ca. 23 cm montiert (Anzahl der Freiheitsgrade = Null). Der Laseraustritt erfolgt in x -Richtung. Um nun einen optimalen Laserstrahl-Führung durch die photoakustische Messzelle (PAC) zu gewährleisten, muss diese in möglichst allen Freiheitsgraden justierbar sein, also in x , y und z -Richtung verschiebbar und zugleich um die y und z -Achse schwenkbar. Dies gelingt mit verschiedenen x -Stages sowie einer alpha-Stage. Durch einen in x -Richtung verschiebbaren Schlitten kann zudem um den optimalen Kollimationspunkt in ca. 35 cm Laserentfernung variiert werden.

Mit diesem verbesserten Aufbau (vgl. Abbildung 4) gelingt es, bis auf Fensterverluste den in etwa 3 mm breiten Laserstrahl nahezu planparallel durch den nur ca. 4 mm breiten und 30 mm langen Resonator zu führen und somit die Reflexionsverluste auf ein Minimum zu reduzieren. Auf diese Weise kann die Sensitivität dieses Systems signifikant erhöht und das photoakustische Hintergrundsignal zugleich gering gehalten werden.

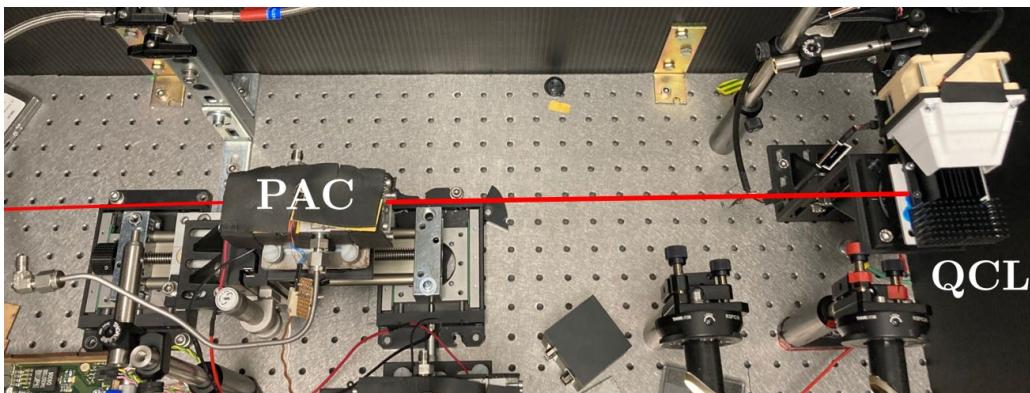


Abbildung 4 - Neuer Messaufbau für den QCL: QCL nun starr montiert, PAC in x , y , z -Richtung verschiebbar, sowie um y und z -Achse schwenkbar montiert.

5. Integration und Inbetriebnahme des FT-IR

Für nachvollziehbare und zuverlässige Messergebnisse wurde als Referenzmessgerät ein FT-IR Spektroskop ausgewählt. Dieses wurde neben MP 3 platziert und seriell in den Gaslauf integriert. Das Gerät wurde im Rahmen eines anderen Projektes erworben, die Inbetriebnahme wurde dann innerhalb des Projektes BreathSens durchgeführt. Das FT-IR bietet die Möglichkeit in Echtzeit nicht nur Spektren von verschiedenen komplexen Gasgemischen aufzunehmen, es verfügt auch über sog. Methoden, die eine instantane Umrechnung in Konzentrationswerte ermöglicht. Vor jeder Messung muss das FT-IR jedoch ein Referenzspektrum für die Kalibrierung aufnehmen. Dazu wird ein Hintergrundspektrum aufgenommen, während das Gerät mit reinem Stickstoff gespült wird. Das FT-IR kann bei verschiedenen Temperaturen betrieben werden, allerdings führen wir alle Messungen bei 35°C durch, da dies in etwa der Temperatur des Atemgases bei Ausatmung entspricht und für diese Temperatur Methoden vorhanden sind.

Es wurden für die Inbetriebnahme folgende Messungen durchgeführt. Diese geben einen Überblick zum Messverhalten und der Genauigkeit des FT-IR Spektroskops:

- i. Konzentrationsmessungen
- ii. Flussabhängigkeitsmessungen
- iii. Spektrenauswertung

Diese Messungen zeigen die Relevanz eines Referenzgerätes in der Spurengasanalytik. Zwar ist die Genauigkeit des FT-IR um mehrere Größenordnungen geringer als die unseres Sensors, bestimmte Effekte lassen sich dadurch aber leichter ermitteln und erklären.

6. Integration und Anpassungen neuer Geräte und Funktionen in das Messplatzprogramm

Kernstück des Messplatzes sind drei LabVIEW Programme. Das eine steuert die Mischung der Gaskomponenten und liest die Sekundärsensorik wie Fluss, Temperatur, Druck und Gasfeuchte aus. Das zweite Programm steuert die Geräte und Treiber des MP 1, verarbeitet das photoakustische Messsignal und speichert die Messdaten ab. Das dritte Programm steuert die Geräte für den MP 2 und hat besondere Messmodi, die für wellenlängenmodulierbare Lichtquellen nützlich sind. Dieses Programm wurde komplett neu geschrieben. Im Gassteuerprogramm wurde eine Vakuum Pumpe integriert, um Unterdruckmessungen zu realisieren und, um effizientere Spülmechanismen der Gasleitungen zu verwirklichen.

Im MP 2 befinden sich unsere wellenlängenmodulierbaren Laserquellen wie der QCL und die ICLs. Anders als bei den nicht wellenlängenmodulierbaren Lichtquellen, können verschiedene Sweeps mit diesen Lichtquellen durchgeführt werden. In dem dafür entwickelten Messprogramm bestehen folgende Messmöglichkeiten

- i. Klassische Amplitudenmodulation und Wellenlängenmodulation
- ii. Frequenzsweep
- iii. Amplitudensweep
- iv. Absorptionssweep
- v. Offsetsweep
- vi. Kombination aus Amplituden- und Wellenlängenmodulation

Der Frequenzsweep wird verwendet, um Veränderungen der akustischen Resonanzfrequenz, welche gleichzeitig der Anregungsfrequenz der Lichtquelle entspricht, der Messzelle photoakustisch zu bestimmen. Der Amplituden- und Offsetsweep ermöglichen die allgemeine Charakterisierung der Lichtquellen und die Optimierung bestimmter Stromparameter für die reine Wellenlängenmodulation. Der Absorptionssweep ermöglicht bei höheren Analytkonzentrationen auch das Absorptionsspektrum eines Analyten zu rekonstruieren. Da manche Spektren bzw. einzelne Banden eines Spektrums auf Temperatur oder Druck empfindlich reagieren können, kann dieser Messmodus weitere Informationen, insbesondere bzgl. Querempfindlichkeiten durch Wasser im infraroten (IR) Wellenlängenbereich, liefern. Die Kombination aus Amplituden und Wellenlängenmodulation wird im Punkt 8.1 erläutert.

Im Laufe des Projektes gab es weitere Erweiterungen an der Messplatzsoftware. Dazu gehören die Programmierung und Implementierung neuer Mikrocontroller (TeensyLC Board) zum zuverlässigeren

Auslesen der BME280 Sensoren zum Überwachen von Feuchte, Druck und Temperatur in der Messzelle. Zusätzlich können nun kalibrierte photoakustische Sensoren am Messplatz direkt die Analytkonzentration und nicht mehr nur die Mikrofonspannung anzeigen und auch wichtige Parameter wie der Adiabatenexponent der aktuellen Gasmischung innerhalb der Messzelle bestimmt werden. Dieser Wert ist wichtig für die Kompensation nicht spektraler Querempfindlichkeiten bei der photoakustischen Spektroskopie.

Am wichtigsten war aber die Implementierung der sogenannten *Speaker-Sweep Routine*. Dabei wird ein im Puffervolumen der Messzelle integrierter Lautsprecher mit drei kurzen Rechteckpulsen mit einer Frequenz nahe der zu erwartenden akustischen Resonanzfrequenz des Messzellenresonators angeregt. Das am Mikrofon detektierte Signal kann dann mittels einer Frequenz-Analyse und einem Optimierungsalgorithmus ausgewertet werden. Dies ermöglicht innerhalb von einer Sekunde die Bestimmung der aktuellen Resonanzfrequenz sowie dem aktuellen Gütfaktor der Messzelle. Beides ist abhängig von der Gaszusammensetzung. Durch die Bestimmung der beiden Parameter lassen sich nicht-spektrale Quereinflüsse auf das photoakustische Signal durch bestimmte Gase wie H₂O, CO₂ oder O₂ untersuchen und kompensieren. Dies kann den Frequenzsweep der bisherigen Implementierung ersetzen.

Weitere Tools u.a. zur Auswertung der Langzeitstabilität der Systeme, basierend auf einer automatisierten Allan-Werle-Deviation wurden ebenfalls implementiert.

Im Jahr 2022 wurde am Messplatzprogramm für ICL und QCL-Messungen zusätzlich der Spektrum-Analyzer miteingebunden. Auf diese Weise ist es möglich die Laser nicht nur wie bisher über die optische Leistung zu überwachen, sondern nun auch über die Wellenlänge bzw. das Emissionsspektrum. Da man durch Ändern des Laser-Stroms bzw. der Laser-Temperatur nicht nur die optische Leistung, sondern auch die Wellenlänge ändern, ist es möglich durch gezielte Änderung dieser Parameter diskrete spektrale Bereiche durchzustimmen. Geschieht dies amplitudenmoduliert, also durch Ein- und Ausschalten des Lasers, können photoakustische Spektren generiert werden (siehe Punkt 8.1). Um nicht nur die Stromwerte als Basis für aussagekräftige Auswertungen zu verwenden, bietet die Aufnahme der aktuellen Wellenlänge einen essenziellen Vorteil.

Zusätzlich wurden gegen Projektende „mobile“ Versionen des Messprogrammes für UV-Demonstrator und ICL/QCL-Messprogramm generiert, um die entwickelten Messsysteme auch außerhalb des laboreigenen Gasprüfstandes zu testen und zu charakterisieren.

7. Entwicklung eines UV LED Messkonzeptes

7.1. Messzellendesign und Optik

Durch Literaturrecherche sind wir auf eine Veröffentlichung gestoßen bei der die Messung von Aceton mit einem OPO bei ca. 3000 cm⁻¹ und einem UV-Laser bei 266 nm miteinander verglichen wird. Normalerweise sind photoakustische Messungen im sichtbaren und UV-Bereich eher die Seltenheit, da der photoakustische Effekt gar nicht oder mit deutlich geringerer Effizienz als im IR-Bereich ausfällt. Das liegt daran, dass die Relaxation der vom Licht angeregten Moleküle nichtstrahlend sein muss. D.h. die zuvor absorbierte Energie wird in Wärme umgewandelt, was durch modulierte Bestrahlung zu einer periodischen Druckschwankung und somit zu einem akustisch messbaren Signal führt. Wird die Energielücke zwischen Grundzustand und angeregtem Zustand jedoch größer, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass angeregte Moleküle strahlend in den Grundzustand zurückkehren. Dies ist bei Fluoreszenz und Phosphoreszenz der Fall, welche hauptsächlich im sichtbaren und UV-Bereich auftritt. Außerdem kommt es im UV-Bereich auch verstärkt zu Photodissociation, was bedeutet, dass die Bindungen der Analytmoleküle aufgebrochen werden. Aus diesem Grund war es nicht zu erwarten, dass die Messung aus der Veröffentlichung bei 266 nm ein so gutes Ergebnis hervorbringen würde. Darauf basierend kamen wir auf die Idee LEDs, die eine Emissionswellenlänge bei 278 nm aufweisen, dass exakt dem Maximum der Acetonbande entspricht, zu nutzen um Aceton photoakustisch nachweisen zu können. Erwähnenswert ist auch die hohe Leistung von über 100 mW pro LED. Leider muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass die vorgesehene 4in1 LED (4 LEDs in einem Gehäuse) von LGInnotek, welche im entwickelten System verwendet werden sollte, schon kurz nach Projektstart nicht mehr produziert wurden. Jedoch gab es von der Firma Bolb einen Nachfolger, welcher auch noch um den Faktor acht günstiger war und somit nur noch ca. 50€ kostet und pro LED 125 mW aufweist. Ein 4in1

System wird jedoch leider nicht angeboten, was bedeutet, dass die optische Emissionsleistung der neuen UV LED niedriger war. Anfang 2022 wurde aufgrund der niedrigen Leistung dieser LED nochmals eine neue Variante der 4in1 LED angeschafft, diesmal von der Firma IBT. Es handelt sich um eine UV-LED bei 275 nm mit einer bereits integrierten Halbkugellinse für einen Abstrahlwinkel von 60°. Die Mittlere Ausgangsleistung dieser LED beträgt 290 mW. Nach Optik und Messzelle kommen am Powermeter noch ca. 20 mW an, was einem Vielfachen der Vorgängervariante entspricht.

Die Firma Leistungselektronik Jena bietet für diese LEDs nicht nur einen Treiber an, sondern übernahm für uns auch das Aufbringen der LEDs auf spezielle Platinen mit Kühlkörper. Da die abgestrahlte Leistung stark von der Temperatur des Systems abhängt wurde noch ein USB-Lüfter gekauft, der die Wärme vom Kühlkörper abführt und somit ein schnelles Einschwingen des Systems ermöglicht. Um den Luftstrom des Lüfters besser auf den kleinen Kühlkörper konzentrieren zu können wurde ein Konzentrator designet und 3D gedruckt, was das Einschwingen nochmal beschleunigte, und die Lebensdauer erhöht.

Für die PAS ist es wichtig, möglichst viel Licht in die Messzelle bzw. in den akustischen Resonator der Messzelle zu kollimieren bzw. fokussieren. Bei Lasern ist das Licht zumeist schon auf wenige mm dicke Laserstrahlen kollimiert. Bei der LED ist der Abstrahlwinkel bei ca. 120°. Aus diesem Grund ist es

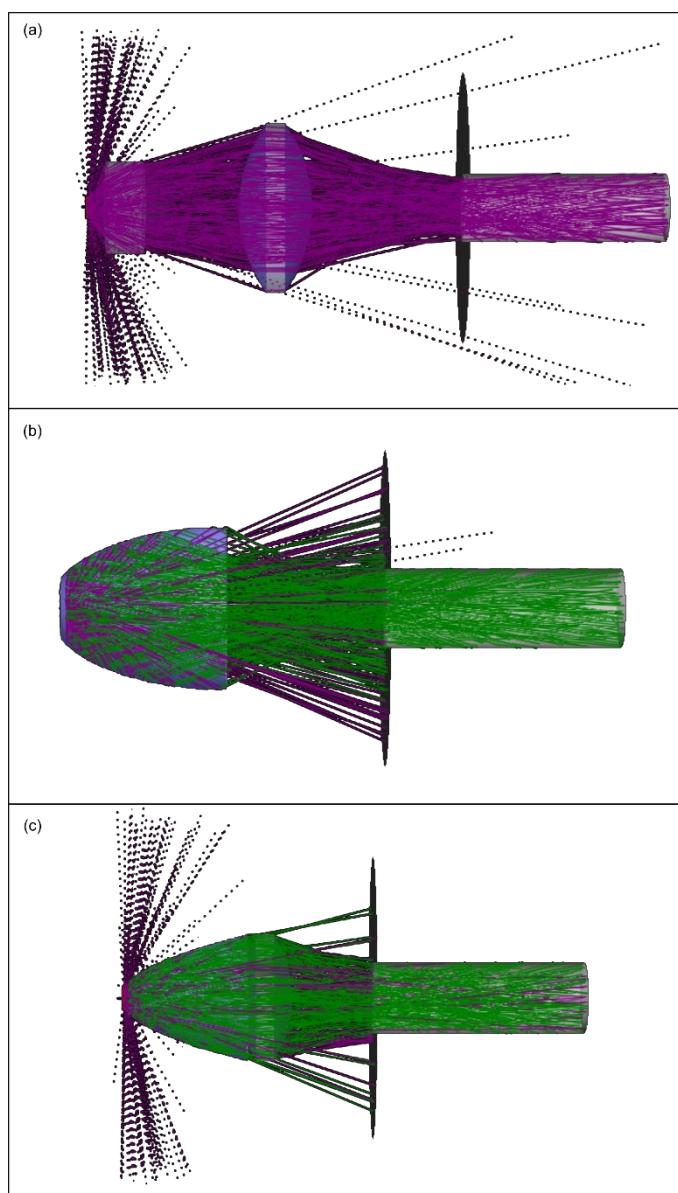


Abbildung 5 - Simulationsergebnis der Light-Ray-Analyse mit (a) zwei Linsensystem, (b) elliptischen Reflektor und (c) parabelförmigen Reflektor samt bikonvex Linse.

wichtig ein gutes Linsensystem zu verwenden, welches möglichst viel Licht in den Resonator leitet. Da es keine verfügbaren Systeme am Markt gab und Einzelentwicklungen im 5-stelligen Bereich angeboten wurden entschlossen das System selbst zu erarbeiten. Mit Simulationen wurde ein Linsensystem sowie ein aus Aluminium bestehender parabol- oder ellipsenförmiger Reflektor verglichen. Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse einer Light-Ray Analyse bei der (a) ein zwei Linsensystem aus asphärischer Linse kombiniert mit einer bikonvexen Linse mit (b) elliptischen Reflektor und (c) mit parabelförmigem Reflektor kombiniert mit einer bikonvexen Linse verglichen werden. Obwohl die Simulation ergab, dass die Reflektorenansätze mehr Leistung in den Resonator einkoppeln müssten, zeigten die Versuche, bei denen Anstelle des Resonators ein Powermeter platziert wurde, dass das mit Abstand beste System das zwei Linsensystem war.

Da die Quellengröße der 4in1 LEDs jedoch bei ca. 4 mm liegt, musste die Messzelle, die wir standardmäßig verwenden adaptiert werden, da hier der Resonatordurchmesser bei 4 mm liegt und sonst zu wenig Licht in den Resonator fokussiert, geschweige denn kollimiert werden kann. Deshalb wurde der Resonator der Messzelle auf 10 mm erweitert. Die LED samt Optiken wurde so nah wie möglich vor der Messzelle platziert und mit Hilfe der Verschiebestages und dem Powermeter einjustiert. Bei 296 mA und ca. 50% Duty Cycle wird nach der Messzelle ca. 20 mW gemessen. D.h. dass

ein Teil des Lichtes nicht in den Resonator gelangt, sondern wohl in dem Puffervolumen vor dem Resonator auf die Wände trifft. Ein weiterer Teil, der zwar in den Resonator gelangt, geht im zweiten Puffervolumen „verloren“ und kann nicht vom Powermeter, welches direkt hinter der Messzelle platziert ist, detektiert werden. Abbildung 6 zeigt die umdesignete Messzelle im Halbschnitt. Alle Dichtungen und die Anpressplatte wurden mit einem Lasercutter aus Gummimatten bzw. Acrylplatten gefertigt. Der Mikrofonhalter wurde eigens designet und ebenfalls 3D gedruckt aus Kunststoff. Die Messzelle selbst wurde mit einem 3D Drucker aus Aluminium (AlSi10Mg) gefertigt und der Resonator nachbearbeitet, um die Oberflächengüte zu erhöhen. An dieser Stelle muss festgehalten werden, dass eine Temperierung des Gases auf die Messzellentemperatur nur durch die Kanäle möglich ist, welche mit konventionellen Fertigungsmethoden nicht realisierbar sind.

Die ersten Messungen von Aceton in synthetischer Luft und in Stickstoff übertrafen die Erwartungen bei Weitem. Die ermittelte Nachweisgrenze ist nach unserem Kenntnisstand die zweitbeste je veröffentlichte Nachweisgrenze, wobei im anderen System mit einem teuren Laser mit mehr Leistung gearbeitet wurde. Die Grenze liegt für Aceton verdünnt in synthetischer Luft bei ca. 20 ppbV und wäre somit ausreichend für die Detektion von Aceton im menschlichen Ausatemgas. Die erste Charakterisierung des Messsystems zeigte aber auch, dass noch einiges an Forschung vor uns liegt, um die Tauglichkeit des Systems für die Atemgasanalyse zu evaluieren. Dazu zählten insbesondere die Einflüsse von Störkomponenten wie CO₂ und H₂O sowie Einflüsse auf das recht hohe Hintergrundsignal, welches durch Wechselwirkungen des Lichtes mit den Fenstern und Wänden entsteht. Die Ergebnisse der ersten Charakterisierung wurden zusammengefasst und als Paper bei *Sensors and Actuators B: Chemical* eingereicht, und ist heute unter der DOI <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128109> zu finden.

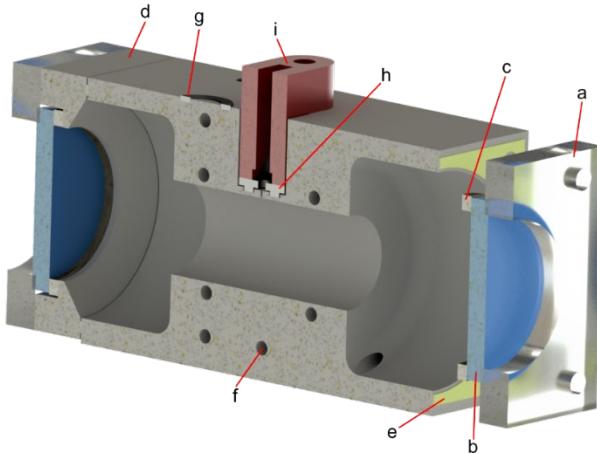


Abbildung 6 - Photoakustische Messzelle im Halbschnitt mit (a) Fensteranpressplatte aus Acrylglass, (b) antireflexbeschichtete Fenster aus Quarzglas, (c) Dichtung, (d) aus Aluminium gefertigter Fensterhalter und Puffervolumenabschluss und (e) Flächendichtung aus Grafit. (f) zeigt die Gaskanäle in der Messzelle zum Temperieren der Gase, (g) ringförmige Dichtung für TpH Sensor, (h) Mikrofondichtung und (i) Mikrofonhalter.

Um Parameter wie Druck, Temperatur und den Feuchtegehalt im Probengas messen zu können wurde ein BME280 Temperatur-, Druck- und Feuchtesensor (TpH) in die Messzelle integriert. Der Sensor kann so kontinuierlich die besagten Messgrößen detektieren und über eine CAN-Schnittstelle an die Auswerteeinheit transferieren. Dies ist insbesondere bei der Untersuchung von Querempfindlichkeiten zu Umgebungsparametern wie Druck und Temperatur wichtig. Da die Feuchtemessung allerdings noch größere Ungenauigkeiten aufzeigt wurde auch noch der Einsatz eines SHT4x Feuchte- und Temperatursensor von Sensirion getestet.

7.2. Charakterisierung und Vergleich verschiedener Messzellentypen und UV-LEDs

Da die bisher verwendete Hochleistungs-UV LED von LG Innotek nicht mehr produziert wurde, musste auf die deutlich schwächere LED von Bolb umgestiegen werden. Allerdings hat letztere eine deutlich geringere Quellengröße, was eine Kollimation des stark divergierenden Lichts vereinfacht. Da durch COVID-19 die Desinfektion eine immer wichtigere Rolle spielt, sind schon im letzten Jahr erste Leistungssteigerungen der UV LED von Bolb umgesetzt worden. Die optische Leistung ist in der

Photoakustik von elementarer Bedeutung, da mit ihr die Sensitivität des Sensors steigt. Ebenso ist Fokussierbarkeit sowie die Kollimation des Strahls wichtig, um so viel Licht wie möglich in die Messzelle zu leiten. Aus diesem Grund wurden Messungen mit der neuen UV LED und mit einem neuen, deutlich günstigeren Kollimationskonzept (ca. 150€ statt 570€ für die Linsen) durchgeführt.

Des Weiteren wurden zwei neue Messzellentypen untersucht hinsichtlich höherer Sensitivität, Praktikabilität und geringerem Hintergrundsignal. Zum einen wurde eine klassische Messzelle mit einem Quartzglasröhren als Resonator ausgestattet und zum anderen wurde auch ein Seiteneinstrahlkonzept untersucht, bei dem die LED nicht an die Stirnseite, sondern an die Längsseite der Messzelle montiert wird und ein Quartzglasröhren, welches als akustischer Resonator fungiert, ohne weitere Linsen von der Seite her durchleuchtet. Abbildung 7 zeigt einen Halb- und einen Dreiviertelschnitt der beiden Messzellentypen.

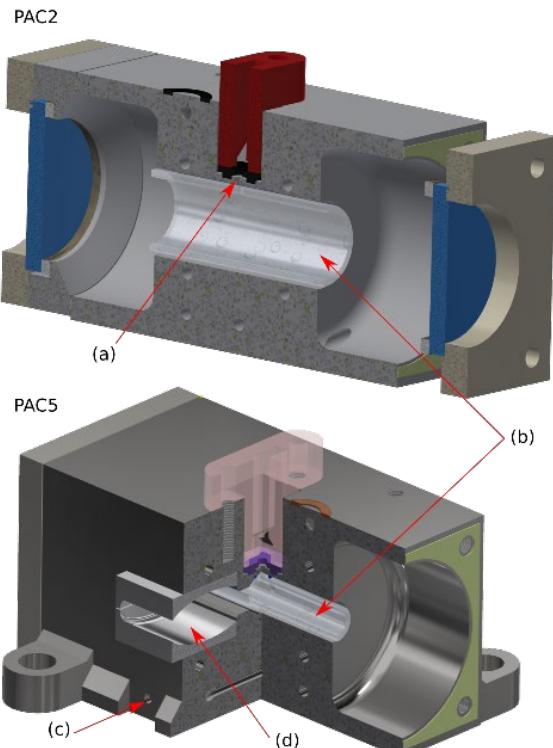


Abbildung 7 - PAC2 wird standardmäßig über die Stirnseite beleuchtet und PAC 5 über die Seite. (a) Schallauskoppel Loch, (b) UV durchlässiges Quartzglasröhren als akustischer Resonator, (c) Montageloch mit Innengewinde für LED-Montage und (d) aus Aluminium gefertigter Hohlspiegel für die Fokussierung der UV LED.

Die Ergebnisse haben jedoch gezeigt, dass das ursprüngliche System (Messzelle, die auch im letzten Bericht beschrieben wurde) mit Abstand die höchste Performance aufweist.

Am UV-System gab es im Jahr 2021 eine weitere Neuerung. Für eine einfachere Integration des Systems in den Demonstrator sowie für eine bessere Reproduzierbarkeit des Systems wurde ein auf Magneten basiertes Flansch-System entwickelt. Dadurch kann die UV-LED inklusive Kühlkörper und Linsenoptik direkt an der Messzelle angebracht werden. Das Flansch-System wurde von uns designet und mittels 3D Druck gefertigt und optimiert. Die Magneten ermöglichen ebenfalls einen schnellen Austausch der Lichtquelle und gewährleisten eine hohe Reproduzierbarkeit.

Aufgrund der langen Lieferzeiten wurde die 2021 neu auf dem Markt erschienene UV-LED erst im Jahr 2022 geliefert. Diese UV-LED von IBM liefert deutlich mehr Leistung als das bisherige Modell von Bolb (siehe Punkt 7.1) und wird seither im UV-System verwendet. Mit dieser LED wurden am Labormessplatz Nachweisgrenzen von unter 20 ppbV Aceton erreicht. Im finalen Demonstrator ist das UV-System wie in Abbildung 8 als Halbschnitt visualisiert verbaut.

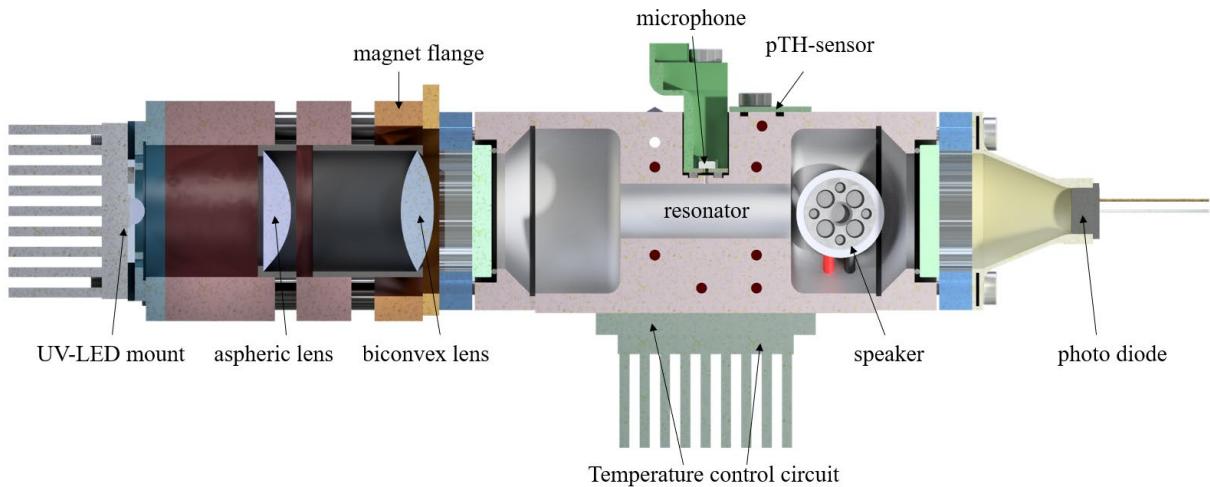


Abbildung 8: UV-Messsystem als Halbschnitt mit Lichtquelle und Optik (links), Messzelle mit Temperaturregelkreis, Mikrofon und Lautsprecher für Speaker-Sweep (Mitte) sowie Photodiode (rechts).

7.3. Untersuchung der Querempfindlichkeiten

In unserer zweiten Veröffentlichung haben wir untersucht wie der photoakustische UV LED-Sensor auf Veränderungen verschiedener Umweltparameter wie Temperatur, Druck, Fluss aber auch unterschiedliche Gaszusammensetzungen (O_2 , CO_2 und H_2O Gehalte der Messprobe) reagiert. Es hat sich gezeigt, dass Druck und Temperatur, insbesondere letzteres, konstant gehalten werden müssen, um den Messfehler zu minimieren. Der Fluss kann variiert werden solange der Druck konstant ist. Auch sollte ein LED-Treiber verwendet werden, der frequenzunabhängig eine Lichtmodulation mit einem Tastverhältnis von 50/50 ermöglichen kann.

Final konnten wir zeigen, dass auch unter atemgasähnlichen Bedingungen (hohe Temperatur, Feuchte und CO_2 Gehalt, geringe Acetonkonzentration im Bereich von 1.0 – 0.1 ppmV) eine Nachweisgrenze von 12.5 ppbV mit der Hochleistungs-LED möglich ist. Die Nachweisgrenze ist vergleichbar mit der aus unserer ersten Veröffentlichung, bei der die Sensitivität bei knapp unter 20 ppbV lag. Hier war Aceton verdünnt in synthetischer Luft gemessen worden. Nach unserem Kenntnisstand gibt es keine Veröffentlichung zu einem vergleichbaren photoakustischen UV-LED Konzept, welches Aceton mit einer derartigen Nachweisgrenze detektieren kann.

Des Weiteren wurde basierend auf den Messergebnissen der Messreihen bzgl. der Querempfindlichkeiten des Sensors eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um lineare Abhängigkeiten physikalischer Größen und Umweltfaktoren auf das photoakustische Signal zu untersuchen. Dabei konnte beispielsweise festgestellt werden, dass das Tastverhältnis der amplitudenmodulierten Lichtquelle einen Einfluss auf das Messsignal hat und dieses somit verfälschen kann.

Unter der DOI <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.129001> ist u.a. die Querempfindlichkeitsanalyse und die lineare Regressionsanalyse als Open Access in Sensors and Actuators B: Chemical veröffentlicht.

7.4. Entwicklung eines Demonstrators basierend auf dem UV-LED-Messkonzept

7.4.1. Unterstützung Ganshorns bei der Demonstratorkonzeptionierung

Im Jahr 2020 unterstützen wir Ganshorn bei der Planung und dem Design eines Demonstrators für die Acetonmessung im menschlichen Ausatemgas. Dabei ging es primär um die Abstimmung der notwendigen Elektronikkomponenten, Signalauswertung und die Schnittstelle zwischen Probennahme und Sensor. Wir halfen bei der Wahl der Lichtquellentreiber, dem Einplatinen-Lock-In Verstärker sowie bei der Planung der Sekundärsensorik wie beispielsweise dem Einsatz eines CO_2 Sensors. Leider konnte hier pandemiebedingt kein Projekttreffen persönlich stattfinden, was die Demonstratorkonzeptionierung beschleunigt hätte. Im Sommer 2021 wurde der PAS-Aceton-Sensor in den Demonstrator integriert. Seitdem konnten Tests bzw. Charakterisierungen stattfinden (siehe unten). Außerdem konnten wir für Ganshorn bei der Evaluierung bzgl. der Verwendung eines Bakterien-Viren Filters unterstützen. Mit

Messungen am FTIR konnten wir nachweisen, dass die Durchlässigkeit des Filters gegenüber Aceton ausreichend sein sollte.

7.4.2. Inbetriebnahme des Demonstrators

Mitte 2021 konnten wir von Ganshorn den Demonstrator übernehmen (siehe Abbildung 9). Dieser beinhaltete dabei schon Tablet, Netzteile, Bodenplatte, Pumpen und Ventile, Peltiertreiber, Sekundärsensoren, RaspberryPI, den Lock-In Verstärker, sowie den Koffer in welchem sich der Demonstrator befindet. Außerdem erhielten wir noch den von Ganshorn entwickelten SpiroScout sowie einige Mundstücke und Bakterienfilter.

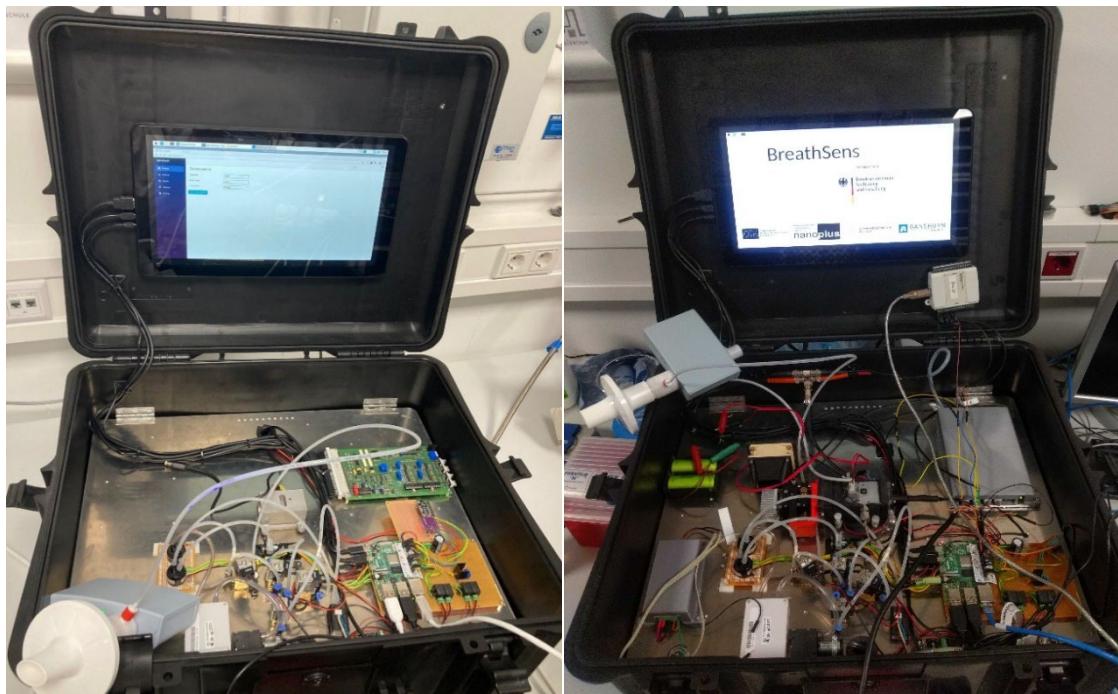


Abbildung 9 - Links: Demonstrator bei der Übergabe, Rechts: Finaler Demonstrator Ende 2021

Die

Funktionalität des SpiroScouts sowie das Schalten der Ventile und Pumpen über den CO₂ und Flusssensor konnte in verschiedenen Tests bestätigt werden. Zum Testen der noch zu implementierenden Hardware (Lichtquellentreiber, Funktionsgenerator) sowie dem bereits verbauten Lock-In Verstärker wurden eigene LabVIEW Programme entwickelt sowie zusammen mit Ganshorn bestimmte python Skripte ausgearbeitet und getestet. Nachdem Ganshorn zum Ende des Jahres angekündigt hatte, doch keine Verlängerung des Projektes anzustreben wurde außerdem ein Konzept ausgearbeitet, wie die finale Auswertung des photoakustischen Sensors realisiert werden kann, da wir keinen Zugriff auf den Quellcode der bestehenden Linux Applikation bekommen, die sich auf dem RaspberryPi befindet. Es wurde sich für eine USB6009 Data Acquisition Karte von National Instruments entschieden, da diese die Signale des Lock-In Verstärkers sowie von der Photodiode, zum Überwachen der optischen Leistung der Lichtquelle, aufnehmen und verarbeiten kann und an einem externen Messrechner angezeigt wird. Die Spannungsversorgung des Mikrofons wird über Akkus realisiert, da diese eine extrem stabile und rauscharme Spannungsversorgung bieten, was die Sensitivität des Sensors zuträglich ist.

Neben der Software wurden auch verstärkt die Hardwarekomponenten für die Steuerung der Lichtquelle getestet. Dazu gehören der Lichtquellentreiber und Funktionsgenerator. Insbesondere bei ersterem wurden verschiedene Komponenten durchgetestet und sich am Ende für einen Lasertack entschieden. Bei den Tests wurde die Performance der Elektronikkomponenten mit den vorhanden Laborgeräten verglichen und nach erfolgreichem Abschluss der Tests in den Demonstrator verbaut. Des Weiteren wurde für die Umsetzung des zuvor erwähnten Speaker-Sweeps eine Soundkarte in den Demonstrator und ein Lautsprecher in die Messzelle integriert. Die Software zur Auswertung des photoakustischen Signals über den Lock-in Verstärker erfolgt, wie bereits erwähnt, in Eigenregie der Arbeitsgruppe der OTH Regensburg über einen separaten Messplatz Laptop.

In 2022 wurde weitere Verbesserungen und Anpassungen am Demonstrator vorgenommen um das Ziel, reale Atemproben zu vermessen, zu erreichen. Da relativ wenig Probenvolumen zur Verfügung steht und ein Speaker-Sweep-Durchgang in etwa 10 s dauert, wurde ein CO₂-Sensor (Sprint IR) von „Gas Sensing Solutions LTD“ seriell kurz vor der Messzelle in den Gaslauf integriert, der mit 20 Hz den aktuellen CO₂-Wert in der Probe misst. Zusammen mit dem vom pTH-Sensor gelieferten Feuchtwerten in der Probe, ist es möglich die Veränderung der Resonanzfrequenz zu berechnen. Da die Resonanzfrequenz in vorliegendem Fall nur von der Gaszusammensetzung abhängt (Temperatur und Druck sind konstant), reicht es diese veränderlichen Größen zu charakterisieren und in Kennlinien zu hinterlegen. Da Feuchte und CO₂ die Hauptänderungen im Vergleich zu Umgebungsluft darstellen (Spurengase können vernachlässigt werden, da der Volumenanteil viel zu gering ist) reicht es, diese beiden Größen zu messen. Auf diese Weise kann die Resonanzfrequenz zusätzlich dynamisch angepasst und überwacht werden. Bei der Verifizierung der Ergebnisse beim Universitätsklinikum in Rostock konnten die bereits im Labor erzielten Ergebnisse reproduziert und mittels Echtzeit-Massenspektrometer verifiziert werden. Abbildung 10 zeigt eine Konzentrationsmessreihe von Aceton in synthetischer Luft, die mittels Echtzeit-Massenspektrometer verifiziert wurde. Die sehr gute Korrelation der Werte lässt liefern ein minimales Detektionslimit von unter 100 parts per billion. Messungen mit realen Atemproben konnten während der Projektzeit nicht mehr realisiert werden, da am Probennahmesystem grundlegende Verbesserungen nötig waren. Dies erfolgte dann im April 2023. Im Juli 2023 kann das finale System nochmals in Rostock vermessen und mit realen Atemproben charakterisiert werden.

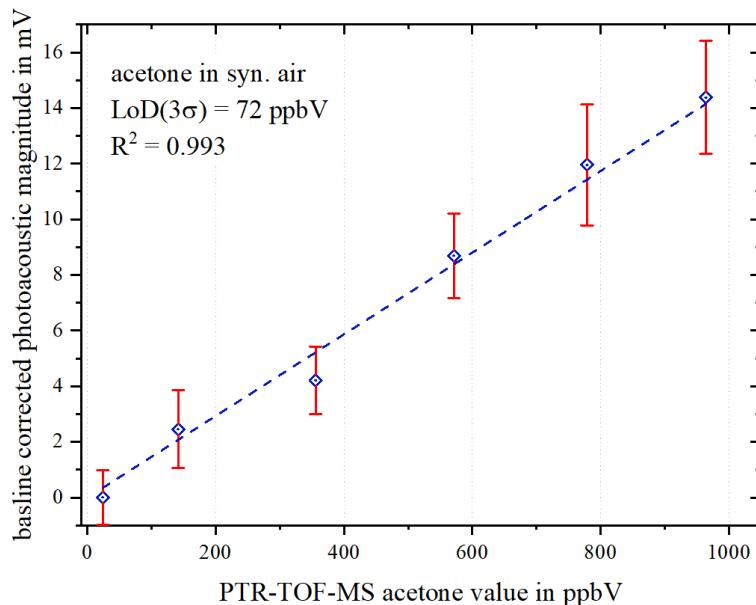


Abbildung 10: Messignal von UV-Demonstrator vs. Echtzeitmassenspektrometer mit einem LoD von 72 ppbV.

8. Messergebnisse mit IR-Lasern

Zusätzlich zum UV-Messsystem wurden zwei weitere Sensorsysteme aufgebaut, um die Sensorperformance im IR-Bereich zu untersuchen. Bei der verwendeten Messzelle handelt es sich um ein ähnliches System, wie es beim UV-System bereits vorgestellt wurde. Einzig der Resonator hat einen Durchmesser von 4 mm anstelle der 10 mm bei der UV LED-Messzelle, da der Strahldurchmesser des kollimierten Laserlichtes geringer ist als bei der UV LED. Kleine Resonatorradien erhöhen die akustische Signalverstärkung.

Es wurde ein QCL sowie fünf ICLs untersucht. Die Ergebnisse waren sowohl im Bereich bei 3.3 µm (ICLs von nanoplus) als auch bei 8.2 µm (QCL) herausragend. Die Nachweisgrenzen liegen bei ca. 12 ppbV (ICL) und unter 0.8 ppbV (QCL). Nach unserem Kenntnisstand gibt es keine Veröffentlichung, die eine niedrigere photoakustische Nachweisgrenze von Aceton beschreibt als die mit dem QCL ermittelte Nachweisgrenze. Jedoch müssen noch weitere Querempfindlichkeiten genauer untersucht werden, um eine finale Aussage über die Anwendbarkeit von IR-Lichtquellen zur Acetondetektion im Ausatemgas treffen zu können. Der zuvor beschriebene Ansatz der Multikomponentenanalyse ist hier ein vielversprechender Lösungsansatz.

Im Spätsommer 2020 erlitt der QCL allerdings einen unerklärlichen Defekt und war nicht mehr funktionsfähig. Glücklicherweise konnten wir den amerikanischen Hersteller davon überzeugen, dass keine falsche Handhabung unsererseits vorlag. Ende des 2020 Jahres erhielten wir dann einen Ersatz und konnten weitere Messungen im Jahr 2021 durchführen.

8.1. QCL Ergebnisse

Im Zuge der Charakterisierung des QCL-Aufbaus wurden verschiedene Messungen durchgeführt. Bei der Hintergrundsignalbestimmung wurde das photoakustische Hintergrundsignal bestimmt. Dazu wurde ausschließlich das Trägergas synthetische Luft durch die Messzelle geleitet, welches keine Moleküle enthält, die Photonen vom Laserstrahl absorbiert und so ein messbares photoakustisches Signal erzeugen. Durch Konzentrations-Sweeps, also das Einstellen von verschiedenen Aceton-Konzentrationen wurde die Sensitivität sowie die Nachweisgrenze der QCL-Messsystems ermittelt. Dabei wurden Konzentrationen von 0 bis 9 ppmV Aceton, verdünnt in synthetischer Luft, verwendet. Sobald das Signal bei einer Konzentration eingeschwungen war, wurde eine Messung durchgeführt. Diese setzt sich aus dem Mittelwert von 100 Einzelmesswerten zusammen. Trägt man die Messpunkte über der Konzentration auf, resultiert eine Gerade, deren Steigung der Sensitivität entspricht. Durch die hohe optische Leistung, ist auch die Sensitivität mit knapp 60 ppmV/ μ V beachtlich und es konnten 3-sigma-Nachweisgrenzen von unter 100 „parts per trillion by volume“ (pptV) erzielt werden.

Da die Emissionswellenlänge des QCL maßgeblich von der Temperatur und dem Strom abhängt, ist es durch Variation dieser Größen möglich, einen definierten Wellenlängenbereich im Bereich um 8260 nm abzufahren. Dies ermöglicht uns, nicht nur bei einer Wellenlänge die photoakustische Amplitude zu ermitteln, sondern ein diskretes Spektrum der Gasprobe nachzubilden – Spektrenrekonstruktion (SR). Neben einer Wellenlängenverschiebung führt eine Erhöhung des QCL-Stroms mitunter auch zu einer Erhöhung der optischen Leistung, die die photoakustische Amplitude beeinflusst. Es ist daher notwendig, diesen Einfluss bei den aufgezeichneten SR zu kompensieren. Das photoakustische Hintergrundsignal (hauptsächlich verursacht durch Wechselwirkungen an inneren Zellwänden und Fenstern) verhält sich ebenfalls linear zur optischen Leistung innerhalb der Messzelle. Wir verwenden daher das Verhältnis der gemessenen Werte zu den jeweiligen Hintergrundsignalwerten, die auf eins normiert wurden und eine polynomielles Verhalten zweiter Ordnung zeigen. Nach dieser Normierung ist jedes gemessene PAS-Spektrum von der optischen Leistung entkoppelt. Im Allgemeinen verhalten sich Absorptionsspektren linear in Bezug auf die Konzentration und die Art der zu analysierenden Moleküle. Bei einer Verdoppelung der Konzentration eines Analyten müsste auch die Intensität des Absorptionskoeffizienten für diesen Analyten sich verdoppeln und sich somit auch das gemessene, photoakustische Signal verdoppeln. Wir konnten zeigen, dass dieses Verhalten bei der PAS-Messung der Einzelspektren sowie bei der kumulativen (Summen-)Spektren verschiedener Analyten auch zutrifft. Somit können mit Hilfe linearer Operationen, nämlich Addition, Subtraktion und Multiplikation, die theoretischen Summenspektren einfach aus den Einzelspektren berechnet werden und umgekehrt. Dies ermöglicht es uns bei der Aufnahme eines Summenspektrums die einzelnen Analytbestandteile qualitativ und quantitativ zu bestimmen.

Es wurden verschiedene SR auf der Grundlage unterschiedlicher Gaskonfigurationen der ausgeatmeten Atemkomponenten durchgeführt. Dazu gehören Messreihen mit unterschiedlichen Konzentrationen von in synthetischer Luft verdünntem Aceton, CO₂ und H₂O. Zur Veranschaulichung sind in Abbildung 11 Spektren mit in synthetischer Luft verdünntem Aceton und Wasser dargestellt. Die Addition der Spektren von Wasser (V, VI) und Aceton (I) ergibt deren Summenspektrum. Dies zeigt sich in den Messungen, die mit beiden Analyten zusammen durchgeführt wurden (III, IV), wie auch durch den Vergleich dieser Ergebnisse mit der manuellen Addition der Einzelspektren von Wasser und Aceton (b). Wie erwartet, sind die Amplituden direkt proportional zu den jeweiligen Konzentrationen der im Gas enthaltenen Moleküle. Somit konnten sowohl additive als auch multiplikative Eigenschaften von Einzel- und Summenspektren nachgewiesen werden. Das bedeutet auf der anderen Seite, dass es keine oder zumindest nur sehr geringe nicht-spektrale Quereinflüsse bei der photoakustischen Detektion von Aceton in Kombination mit synthetischer Luft und Wasser gibt.

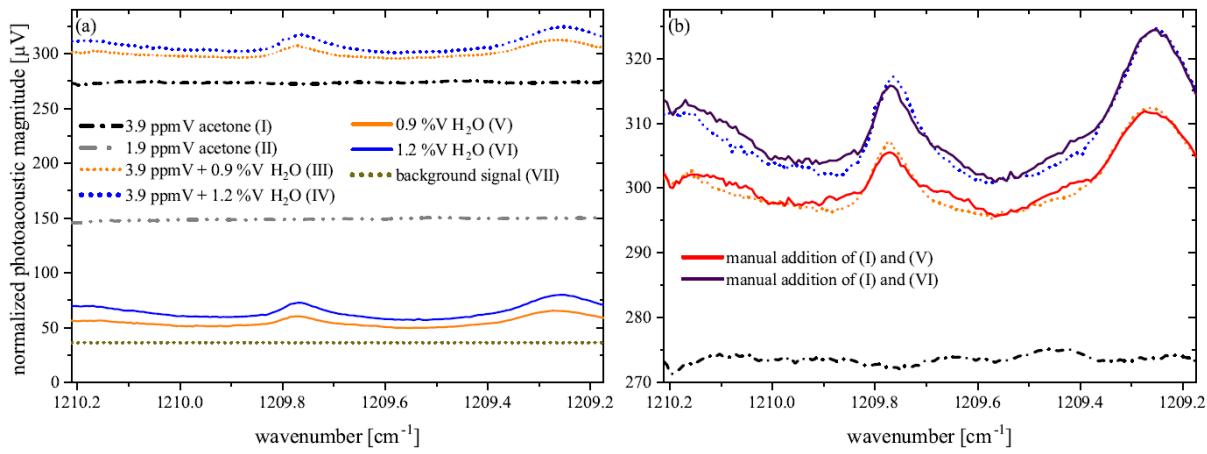


Abbildung 11 - Photoakustische Spektren für verschiedene Aceton- und Wasserkonzentrationen, verdünnt in synthetischer Luft. (a) zeigt die Einzelspektren von zwei Aceton- und zwei Wasserkonzentrationen sowie die gemessenen Summenspektren Spektren von 3,9 ppmV Aceton.

Alle auf diese Weise generierten Daten sowie Umgebungseinflüsse wie Massenstrom und Druck dienen als Grundlage für einen KI-Algorithmus, um zusammen mit Simulationsdaten eine QCL-basierte Atem-Mehrkomponenten Analyse zu ermöglichen. Dieser Algorithmus nimmt mit wenigen einzelnen photoakustischen Messpunkten bei unterschiedlichen Wellenlängen die Rekonstruktion des kompletten Spektrums der ausgeatmeten Luft und eine präzise Auf trennung in ihre Komponenten in einer vergleichsweise kurzen Zeit vor. Für mehr Informationen siehe Unterkapitel 8.3. Die Ergebnisse dieser Messungen und Erkenntnisse wurden Ende 2022 zur Veröffentlichung eingereicht und im März 2023 in Photoacoustics publiziert (<https://doi.org/10.1016/j.pacs.2023.100473>).

8.2. ICL Ergebnisse

Der Schwerpunkt der Messungen mit den Interbandkaskadenlasern (ICL) von nanoplus lagen vor allem im Jahr 2021 und zwar in den Bereichen Kollimation sowie SR und Querempfindlichkeiten zu Stoffen wie Wasser und Kohlenstoffdioxid. Die Standardlinsensysteme von nanoplus ermöglichen eine Kollimation mit einem Fokuspunkt auf ca. 3 m, da bei den Messplätzen der Abstand zwischen Laser und photoakustischer Messzelle (PAC) eher im Bereich zwischen 30 – 50 cm liegt wurde das Linsensystem von nanoplus angepasst. Der Vergleich zeigte, dass durch die Kollimation 12 % weniger Licht innerhalb der Messzelle verloren ging. Dies führt zum einen zu einer höheren Sensitivität des Systems als auch zu einem geringeren Hintergrundsignal, welches sich beides positiv auf die Nachweisgrenze auswirkt.

Die Messungen mit CO₂ mit den ICL zeigten ähnliche Effekte wie bei der Messung mit der UV-LED. Mit steigender CO₂ Konzentration kommt es zu einem linearen Abfall des Signals. Der Abfall entsteht aufgrund komplexer physikalischer Effekte, die sich sowohl auf den Adiabatenexponent und somit auf den Gütefaktor der Messzelle als auch die Resonanzfrequenz auswirken. Mittels dem zuvor beschriebenen Speaker-Sweep Routine konnte dieser Effekt erklärt und auch quantifiziert werden. Die Forschung hinsichtlich dieser nicht-spektralen Querempfindlichkeiten wird aktuell in einem anderen Photoakustikprojekt innerhalb des SappZ durchgeführt, weshalb dazu keine weiteren Informationen in diesem Arbeitsbericht erwähnt werden.

Wie zu erwarten, zeigten die Messungen mit Wasser spektrale Querempfindlichkeiten, die für hochauflösende Acetondetektion im Atemgas eine Herausforderung darstellen, die mittels SR überwunden werden soll. Erste SR mit Wasser, CO₂, Methan und Aceton wurden bereits durchgeführt.

8.3. Algorithmen basierte Spektrenrekonstruktion

In diesem Punkt wird die Algorithmen basierte SR beschrieben. Basierend auf der Simulation von Absorption- und photoakustischen Spektren wurden verschiedene Machine-Learning Algorithmen miteinander verglichen. Das Ziel war, die Messzeit für die Aufnahme eines photoakustischen

Spektrums von mehreren Stunden auf wenige Minuten zu verkürzen. Dafür wurden ausgehend von gemessenen und simulierten Daten, relevante Messpunkte ausgewählt, sodass nicht mehr das kontinuierliche Spektrum aufgenommen werden muss, sondern lediglich wenige diskrete Punkte mit viel Aussagekraft photoakustisch vermessen werden müssen.

8.3.1. Simulation von Absorptions- und PAS-Spektren

Zu Beginn des Jahres 2021 wurde starker Fokus auf die Simulation verschiedener Absorptionsspektren gelegt, welche die Ausgangsbasis für die photoakustischen Spektren liefern. Typischerweise wird eine Simulation anhand von Linienparametern vorgenommen. Allerdings liegen diese Linienparameter selten für größere, komplexere Moleküle vor. Insbesondere nicht für Aceton. Daher wurden Möglichkeiten erforscht gemessene Spektren für verschiedene Umgebungsparameter anzupassen. Hierfür wurden mehrere neuronale Netze auf simulierten Daten trainiert und die Ergebnisse auf Messdaten verifiziert. Durch diese intensive Arbeit an SR konnte ein genauer Einblick in die Möglichkeiten, aber auch in die Herausforderungen der hochgenauen Simulation von Spektren bei unterschiedlichen Bedingungen (Druck, Temperatur) gewonnen werden.

Im Jahr 2022 wurde die Simulation der PAS-Spektren, fortgeführt und finalisiert. Während bisher der Fokus besonders auf der Simulation der genauen Absorptionsspektren unter verschiedenen Umweltbedingungen lag, wurde fortan die Integration des photoakustischen Effekts in die Simulation fokussiert. Hierfür wurde die spezifische Instrumentenfunktion des QCL genau ermittelt, und verschiedene Funktionsparameter der Transferfunktion aus zwölf Spektralmessungen gefittet. Durch den gewählten Fitvorgang konnte auch die Standardabweichung der angepassten Parameter ermittelt werden, welche im zu erwarteten Bereich lag.

Die so geschaffene Simulationsmöglichkeit für PAS-Spektren ermöglicht die Erzeugung synthetischer Daten, die verwendet werden können, um neuronale Netze und weitere Machine Learning Modelle trainieren zu können. Dies wurde für die Quantifizierung der Komponenten Wasser, Ethanol und Aceton in QCL-Spektren untersucht, die Ergebnisse sind im folgenden Abschnitt beschrieben.

8.3.2. Vergleich verschiedener Machine Learning Algorithmen

Während die Auswertung eines einzelnen Messpunktes zu hoher Präzision führen kann, sind in Gasgemischen mit vielen Komponenten, wie Atemgas, oft spektrale Interferenzen zu finden. Diese Interferenzen verhindern eine Quantifizierung einzelner Komponenten anhand nur eines Messpunkts und führen dazu, dass mehrere Messpunkte aufgenommen werden müssen, um Quereinflüsse kompensieren zu können. Hierfür wurde der Ansatz einer kompletten spektralen Messung mit 146 Messpunkten gewählt. Diese Art der Messung liefert eine höhere Robustheit gegenüber Messungsgenauigkeiten als die Messung an nur wenigen Fixpunkten, da das Rauschen über mehrere Messpunkte kompensiert werden kann.

Die Auswertung von Spektren mittels verschiedener Algorithmen ist ein Teilbereich der Chemometrie. Viele Methodiken aus dem Bereich des maschinellen Lernens sind hier stark verbreitet. Diese scheitern allerdings oft an der Menge der verfügbaren Daten, da eine große Anzahl für ein gelungenes Training der Modelle benötigt wird. Daher wurde verglichen, ob die PAS-Simulationen ebenfalls für das Training der Modelle genutzt werden können. Hierfür wurden verschiedene Algorithmen aus der Chemometrie sowohl auf den 26 gemessenen Spektren als auch auf synthetischen Daten trainiert und auf einem zusätzlichen, gemessenen Test-Datensatz ausgewertet.

Die Algorithmen, die verwendet wurden, sind typischerweise in der spektralen Auswertung zu finden. Der einfachste ist Multi-Linear-Regression (MLR), eine einfache lineare Regression anhand mehrerer Punkte. Diese ist zwar sehr einfach und mithilfe bereits weniger Daten zu trainieren, allerdings ist sie auch sehr anfällig für Messfehler / Ausreißer, sowohl im Trainings- als auch im Test-Datensatz. Der meistverbreitete Algorithmus in der Chemometrie ist ein Partial-Least-Squares (PLS) Fitting, welches zwar ebenfalls linear arbeitet, aber ähnlich wie eine Principal Component Analysis zusätzliche Variablen fittet, die zu einer höheren Korrelation mit dem Ergebnis führen. Somit ist die PLS robuster gegen Messfehler als eine MLR. Weitere Ansätze sind neuronale Netze (ANN), Support-Vektor-Maschinen und Ensemble Methoden, wie Random Forest (RF) und Gradient Boosting. Diese sind auch in der Chemometrie verbreitet, benötigen aber deutlich mehr Trainingsdaten.

Die Auswertung der verschiedenen Algorithmen anhand des gemessenen Testdatensatzes sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Als Kenngröße ist die skalierte Summe der mittleren absoluten Abweichung angegeben. Diese fasst die Fehler sowohl auf Aceton, Ethanol als auch Wasser zusammen. Ein kleinerer Wert zeugt von einer besseren Vorhersage der Konzentrationen. Die Ergebnisse zeigen, dass das Training mit gemessenen Testdaten, 26 Spektren, nur bei einfachen Modellen wie MLR und PLS zum Erfolg führt während bei komplexeren Modellen wie ANN und RF der Fehler größer wird, da sogenanntes Overfitting einsetzt. Hingegen ist beim Training mit synthetischen Daten eine Verbesserung der komplexeren Modelle zu sehen. Besonders die Ensemble Methode RF erreicht somit das beste Ergebnis. Dies zeigt, dass das Training mit synthetischen Daten ein großes Potential für die Algorithmik hat.

Tabelle 1: Vergleich verschiedener Algorithmen basieren auf synthetischen und gemessenen Daten.

MODELL	MLR	PLS	ANN	RF
SYNTHEТИCH	0.25	0.25	0.24	0.15
GEMESSEN	0.17	0.16	0.36	0.49

8.3.3. Fine Tuning auf gemessene Daten

Da sich synthetische und gemessene Daten trotz größter Sorgfalt in der Simulation weiterhin strukturell unterscheiden, können die Modelle, welche ausschließlich auf synthetischen Daten trainiert wurden, durch die zusätzliche Nutzung gemessener Daten weiter verbessert werden. Dieser Prozess wird bei Neuronalen Netzen Fine Tuning genannt. Bei Fine Tuning wird ein bereits auf synthetischen Daten trainiertes Modell, nachträglich auf gemessenen Daten trainiert. Dieser Prozess erreicht eine Anpassung des Modells an die Domäne der gemessenen Daten. Mithilfe dieses Prozesses konnte eine Verbesserung der Performance des neuronalen Netzes (ANN) auf 0.15 MAE erzielt werden. Somit ist die Performance des Fine Tuning des neuronalen Netzes en par mit der Ensemble Methoden.

8.3.4. Messpunktterreduktion

Bei einem tatsächlichen Einsatz in der Atemgasanalytik ist die Messzeit von entscheidender Bedeutung. Dort ist eine Messung des kompletten Spektrums zeitlich unmöglich, da dies mehrere Stunden in Anspruch nimmt. Daher ist ein Kompromiss aus der gewonnenen Robustheit durch zusätzliche Messpunkte und der Geschwindigkeit der Messung zu finden. Hierbei wurde ein in der Chemometrie etabliertes Verfahren zur Variablenreduktion eingesetzt. Die *Covariance Selection* (CovSel) ermöglicht eine Reduktion von Variablen auch bei mehreren Zielgrößen, zu quantifizierenden Komponenten, und stark kovarianten Signalen, wie dem gemessenen Spektrum. Die CovSel ist unabhängig vom anschließend verwendeten Algorithmus zur Quantifizierung der Komponenten.

Mithilfe dieser Methodik wurden verschiedene Anzahlen an Messpunkten ausgewählt und evaluiert, ein guter Kompromiss wurde bei fünf Messpunkten gefunden. Diese lassen sich bereits ohne weitere Verbesserungen der Messung innerhalb von weniger als fünf Minuten aufnehmen. Durch weitere Verbesserungen in der Ansteuerung des QCL könnte die Einschwingzeit des Signals und somit die Messung noch weiter beschleunigt werden. Die Auswahl der Messpunkte erfolgte auf dem synthetischen Datensatz.

Die Auswahl der Algorithmik und Modelle auf den fünf Messpunkten fand in Anlehnung an die Methodik aus Punkt 8.3.2. statt. Es wurden ebenfalls wieder die verschiedenen Modelle einerseits auf dem synthetischen, andererseits auf dem gemessenen Datensatz trainiert und anhand eines zusätzlichen Test-Datensatzes ausgewertet.

Hier zeigte sich ein großer Vorteil durch die Verwendung der synthetischen Daten. Beim Training mit den gemessenen Daten wurde ein hoher Fehler erzielt, was an dem höheren Einfluss jedes einzelnen Messpunktes liegt. Somit fallen kleine Messgenauigkeiten oder Ausreißer besonders ins Gewicht. Mithilfe des synthetischen Trainings konnte allerdings eine sehr gute Performance erzielt werden, diese war nur wenig schlechter als unter Verwendung der vollen 146 Messpunkte.

8.4. Auswertung des Emissionsspektrums für amplitudenmodulierte Lichtquellen mit Hilfe des Spektrumanalyzers

Da der QCL zu Beginn des Jahres 2021 ersetzt werden musste, wurde eine erneute Charakterisierung des QCL durchgeführt. Zusätzlich zum Stromtuning, gerade bei cw-Betrieb, wurde diesmal auch eine Stromtuning gerade mit 50 % Duty Cycle (Amplitudenmodulation) mit Hilfe des Spektrumanalyzers aufgenommen und ein signifikanter Unterschied der Emissionswellenlänge im Vergleich zum cw-Betrieb festgestellt. Dieses Messverfahren wurde daher auch für die Charakterisierung der ICLs wiederholt. Es wurde außerdem die Langzeitstabilität und das Einschwingverhalten des QCLs bei 50 % Duty Cycle untersucht. Es konnte eine hervorragende Langzeitstabilität festgestellt werden. Der QCL selbst benötigt ebenfalls nur 1-2 Sekunden, um sich einzuschwingen. Allerdings benötigt das photoakustische Signal nach dem Einschaltvorgang des QCL bis zu 5 Minuten, um völlig eingeschwungen zu sein. Bei kleinen Änderungen in der maximalen Stromstärke ist eine Einschwingzeit von 30 Sekunden ausreichend. Auch die Reproduzierbarkeit der Stromtuning gerade bei 50 % Duty Cycle wurde verifiziert und eine leichte Schwankung festgestellt. Die Ursache dafür wird noch untersucht und wir stehen mit dem Hersteller in Kontakt.

Das Emissionsspektrums des QCL wurde ebenfalls charakterisiert. Hierfür wurde das Spektrum mit unserem Spektrum Analyzer für verschiedene Maximalströme aufgenommen. Aufgrund der periodischen Schwankung des Signals musste hierbei auf eine ausführliche Mittelung geachtet werden. Diese Untersuchung ergab, dass das Output Spektrum des QCLs nicht wie erwartet einer Lorentz oder Gaussverteilung folgt, sondern bei steigendem Maximalstrom einen "Fuß" zu kleineren Wellenlängen entwickelt. Mit Hilfe von nanoplus konnte als Grund hierfür die nicht ausreichende Steigung des Lasertreibers identifiziert werden.

9. Konzeptionierung eines mobilen Kalibriermessstands

Um sicherzustellen, dass es sich bei bestimmten Messeffekten, die bei bestimmten Messungen aufgetreten sind, nicht um Messplatzartefakte handelt, die bei einem derart komplexen Gasmischsystem auftreten können, wurde ebenfalls ein Konzept für einen schlanken Kalibermessstand entwickelt. Dieses System umfasst nur zwei Flaschen inklusive Mass-Flow-Controller, eines für den vorverdünnten Analyten und eine Flasche mit weiterem Verdünnungsgas oder einem Gas zur Untersuchung von Querempfindlichkeiten. Mit diesem mobilen Messplatz wurden unter anderem in Rostock Verifikationsmessungen mit dem Echtzeit-Massenspektrometer betrieben.

10. Design und Entwicklung eines kompakten, stabileren Feuchtegenerators

Da es bei manchen Messungen mit dem Feuchtegenerator zu ungewollten Nebeneffekten (z.B. deutlich instabilerer Gasgesamtfluss) kam und insbesondere niedrige Feuchtebereiche schlecht realisierbar waren, wurde ein eigens designed und entwickelter, mobiler Feuchtegenerator gebaut. Dieser Generator besteht aus einer mit deionisiertem Wasser gefüllten, gasdichten und temperierbaren Aluminiumwanne und mehreren Nadelventilen und Verschlüssen. Nach korrekter Integration in den Messplatz kann mittels Temperatureinstellung und den Nadelventilen der Feuchtegehalt eingestellt und geregelt werden. Der Feuchtesensor in der Messzelle dient als Feedback, welcher genaue Wert eingestellt wurde. Damit lassen sich sehr schnell extrem stabile Feuchtwerte im dreistelligen ppm-Bereich einstellen. Da dieser Generator mobil ist, kann er an verschiedenen Messplätzen eingesetzt werden.

11. Projekttreffen in Rostock

Im September 2021 schaffte es der Verbund sich trotz Coronas gemeinsam in Rostock für ein außerplanmäßiges Projekttreffen einzufinden. Dabei wurden alle Projektpartner noch einmal auf den neuesten Stand gebracht und insbesondere der Stand und die geplanten Entwicklungen im Bereich des Demonstrators diskutiert. Außerdem wurden innerhalb einer Institutsführung auch die geplanten Demonstratortests im Jahr 2022 besprochen. Diese fanden dann im Juli und im Oktober 2022 statt. Da leider im Juli das Echtzeit-Massenspektrometer bereits am zweiten Messtag defekt war wurde einen zusätzlichen Messwoche für Oktober geplant, bei der dann die Performance des UV-Aceton-Demonstrators erfolgreich getestet werden konnte (siehe Punkt 7.4.2.).

12. Abschlussarbeiten und Veröffentlichungen

Im Jahr 2020 wurde eine Bachelorarbeit zum Thema „*Charakterisierung und Evaluierung eines FTIR-Spektroskops als Referenzgerät in einem photoakustischen Messplatz*“ durchgeführt. Die Untersuchungen zeigen, in welchen Szenarien das FTIR eingesetzt werden, kann und ob das Gerät als ein Referenzgerät für photoakustische Messungen geeignet ist. Es hat sich gezeigt, dass die Messungen des FTIRs genutzt werden können, um etwaige Messplatzartefakte oder falsche Einstellungen im Messsetup zügig zu identifizieren. Auch die Testmessungen für Ganshorn konnten mit Hilfe des FTIRs durchgeführt werden. Es hat sich aber auch gezeigt, dass die Genauigkeit und auch die Auflösungsgrenze des FTIRs limitiert sind und insbesondere im Bereich <5 ppmV Aceton das Gerät keine verlässlichen Werte mehr liefert.

Des Weiteren wurden über das UV-System zwei Paper veröffentlicht. Das erste Paper mit dem Titel „Photoacoustic detection of acetone in N₂ and synthetic air using a high power UV LED“ wurde bereits Ende 2019 eingereicht und in Folge eines Reviewprozesses erweitert und noch in der ersten Hälfte des Jahres 2020 veröffentlicht. Es behandelt die Charakterisierung des UV LED-Sensorsystems zur Detektion von Aceton verdünnt in trockener synthetischer Luft oder N₂. Die zweite Veröffentlichung mit Titel “Effects of ambient parameters and cross-sensitivities from O₂, CO₂ and H₂O on the photoacoustic detection of acetone in the UV region“ beschäftigt sich mit den Querempfindlichkeiten des Systems gegenüber Umweltparametern und der Gaszusammensetzung.

Zudem wurde auch eine Dissertation mit dem Titel „*Development of a sensor system for human breath acetone analysis based on photoacoustic spectroscopy*“ im Jahr 2020 verfasst. Die Arbeit wurde zum 01.01.2022 veröffentlicht. Die Arbeit behandelt die Themen Atemgasanalytik im Allgemeinen, sowie die Theorie von Absorptionsspekten und der Photoakustik. Im praktischen Teil wird eine ausführliche spektrale Interferenzanalyse für die Acetondetektion im Atemgas beschrieben. Außerdem sind die beiden oben genannten Veröffentlichungen sowie weitere Messungen im IR aber auch fortführende Untersuchungen im UV-Bereich enthalten. Die Arbeit bildet die Grundlage für weitere Forschungen auf dem Gebiet der allgemeinen und photoakustischen Atemgasanalytik. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wurde ein weiterer Doktorand mit dem Thema anvertraut und wird die Thematik über den Rahmen des Förderprojektes hinaus verfolgen.

Im Jahr 2022 wurde u.a. eine Projektarbeit mit dem Titel: "Improvements on convolutional neural networks for chemometrics" durchgeführt. Dabei wurde der Einfluss verschiedener Hyperparameter eines convolutional neural networks auf die Vorhersagegenauigkeit des Netzes untersucht. Besonders der Einfluss der Kernelgröße wurde herausgearbeitet und wurde auch in einer weiterführenden Masterarbeit untersucht. Ferner konnte in 2022 das Paper „A deep learning system to transform cross-section spectra to varying environmental conditions“ im Peer-Reviewed Journal „Vibrational Spectroscopy“ veröffentlicht werden. Dieses behandelt die Anpassung von Absorptionsspektren an verschiedene Umweltparameter. Außerdem wurden die zwei Paper „Modeling the Photoacoustic Spectrum of a Quantum Cascade Laser for Human Breath“ und „Using a Modulated Quantum Cascade Laser for Photoacoustic Spectra Recording of Exhaled Acetone and Main Breath Components“ auf der OPTICA Conference 2022 in Vancouver veröffentlicht. Diese stellen zum einen die Methodik der PAS Simulation, und zum anderen den Vorgang des Laser Tunings und die spektralen Messergebnisse mit dem QCL vor. Auf dem Expertenforum „Zukunftsforum: Mit Intelligenz von der Messung zur Information“ des VDI 2022 wurde in Zusammenarbeit mit Jens Goldschmidt der Universität Freiburg ein Vortrag zum Thema „Konzepte und Anwendungen für die automatisierte Auswertung von Infrarot-Gasspektren mittels KI“ gehalten. In diesem wurde die Auswahl der Quantifizierungsalgorithmen vorgestellt. Die QCL-Messergebnisse und Evaluation der PAS Simulation wurde im Journal „Photoacoustics“ mit dem Titel „A sub-ppbv-level Acetone and Ethanol Quantum Cascade Laser Based Photoacoustic Sensor – Characterization and Multi-Component Spectra Recording in Synthetic Breath“ veröffentlicht. Die Ergebnisse des maschinellen Lernens und der Variablenreduktion ist aktuell im Review beim Journal „ACS Analytical Chemistry“, ebenso wie die Ergebnisse des Fine Tuning Prozesses aktuell beim Journal „Technisches Messen“.

Außerdem wurde Herr Stefan Weigl vom Springer Verlag dazu eingeladen als Editor der Buchreihe Bioanalytical Reviews zu fungieren. Innerhalb dieser Buchreihe entsteht aktuell ein Buch mit dem Titel: Breath Analysis - An approach for smart diagnostics. Innerhalb des Buches sind sieben Kapitel zu

unterschiedlichen Bereichen der Atemgasanalytik vorhanden. Darunter sind auch ein Kapitel zum Thema Photoakustische Spektroskopie im Bereich der Atemgasanalytik welches von der Arbeitsgruppe der OTH Regensburg umgesetzt wird, sowie ein Kapitel zum Thema Lungenfunktionsdiagnostik welches Frau Meike Aufderhaar von Ganshorn übernahm. Die Veröffentlichung erfolgte im Herbst 2022.

Projektleiter, Prof. Dr. Rudolf Bierl

Regensburg, 31.05.2023

Verbundprojekt: Atemgasanalytik für Stoffwechselanomalien (BreathSens)

Erfolgskontrollbericht zum Teilverhaben: Erforschung eines kompakten photoakustischen Sensorsystems zur Detektion von Aceton im sub-ppm Spurengasbereich im menschlichen Ausatemgas

FKZ: 13GW0325C

Projektlaufzeit: 01.05.2019 – 31.12.2022 (44 Monate)

Im Rahmen des Projektes sollte ein photoakustisches Sensorsystem erforscht werden, welches in der Lage ist, Aceton im sub-ppm Bereich in der menschlichen Ausatmeluft messen zu können. Damit sollte ein kompakter Sensor vorliegen, mit dessen Hilfe ein mobiles Point of Care (POC) - Gerät für die Aceton-Atemgasdiagnostik realisiert werden kann. Durch die Aceton-Atemgasmessung sollten u.a. die Detektion von Stoffwechselanomalien und das Monitoring ketogener Diäten bei Kindern mit Epilepsie ermöglicht werden. Die geforderten Punkte sind im Folgenden chronologisch beantwortet.

1. Wissenschaftlich-technische Ergebnisse des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen

Hinsichtlich der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse des Vorhabens soll im Detail auf Kapitel 2 bis 10 des Schlussberichts verwiesen werden. Die wesentlichen Ergebnisse des Vorhabens sind im Folgenden stichpunktartig aufgelistet:

- Literaturrecherche, Simulation und Interferenzanalyse
- Umbaumaßnahme am Messplatz, Integration des FT-IR, Konzeptionierung eines mobilen Kalibermesstandes sowie Design und Entwicklung eines kompakten Feuchtegenerators und Anpassen bzw. Erweiterung der Messsoftware
- Entwicklung eines UV-LED Messkonzepts und Realisierung als mobiler Demonstrator
- Messungen und mit IR-Lasern (QCL, ICL) und Algorithmen basierte Spektrenrekonstruktion

2. Fortschreitung des Verwertungsplans

2.1. Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen

n.a.

2.2. Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach dem Projektende

Die wirtschaftlichen Erfolgsaussichten auf Grundlage der Entwicklungen und der Ergebnisse dieses Vorhabens werden mittelfristig als hoch eingeschätzt. Die Einschätzung beruht dem aktuellen großen Markinteresses an der Technologie. Allerdings wird sich der Erfolg nicht unmittelbar (in den kommenden drei Jahren) einstellen, da beispielsweise Langzeitmessungen ausstehen und entsprechende auf die Anwendung hin entwickelte Industrienachweise noch erbracht werden müssen. Die Technologie der photoakustischen Spektroskopie bietet funktionale sowie wirtschaftliche Vorteile. Sie bietet die Möglichkeit der Entwicklung hoch-sensitiver Gassensoren, die je nach Analyten größtenteils aus kostengünstigen Einzelkomponenten (z.B. Mikrofone aus Smartphones, 3D-gedruckte Kunststoffmesszellen, etc.) hergestellt werden können. Im Vergleich ist die Nachweisgrenze des aktuellen modularen photoakustischen Messzellenkonzepts für Aceton etwa drei Größenordnungen sensitiver als die des FT-IR-Referenzmessgeräts, obwohl dieses kontinuierlich mit Reinstluft gespült und dessen Detektor mit Flüssigkeitssstoff gekühlt werden muss. Darüber hinaus zielt die Modularität des Messzellenkonzepts auf einen möglichst geringen Entwicklungsaufwand beim Transfer auf andere Anwendergruppen oder Industrien ab.

2.3. Wissenschaftliche Erfolgsaussichten nach dem Projektende

Die wissenschaftlichen Erfolgsaussichten des Vorhabens beziehen sich die Einbeziehung der Thematik in eine Vorlesung von Hr. Prof. Bierl des Studiengangs „Sensorik & Analytik“, die Durchführung von Abschlussarbeiten im Projektteam Photoakustik, sowie Veröffentlichungen in Fachzeitschriften und Teilnahme an Kongressen und Messen. Des Weiteren wird aktuell eine Kooperation mit einer der renommiertesten Photoakustik-Forschungsgruppen, dem PolySenSe in Bari, Italien angestrebt.

2.4. Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit für eine mögliche notwendige nächste Phase

Zusammengefasst gilt es, das im Rahmen des Vorhabens entwickelte modulare Messzellenkonzept für UV- und IR-Aceton-Detektion um eine modulare Elektronik-Hardwareplattform und ein geeignetes übertragbares Sensordatenmodell zu ergänzen. Ziel dieser Modularisierung ist es, sowohl photoakustische als auch weitere innovative Sensorsysteme mit möglichst geringem Entwicklungsaufwand auf verschiedene Messaufgaben zu transferieren und darüber hinaus intelligente Auswertealgorithmen auf Sensorebene zu implementieren. Auf diese Weise soll es auch Klein- und Mittelständlern ermöglicht werden, Verfahren beispielsweise des maschinellen Lernens anwenden zu können, ohne selbst zeit- und ressourcenintensiv entsprechendes Knowhow aufzubauen zu müssen. Eine wirtschaftliche Verwertung wird im Anschluss an diese Modularisierung erwartet.

3. Angaben zu Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Unter diesem Punkt ist lediglich das geplante Echtzeit-Analyse-System für Atem-Aceton zu nennen, da dies aufgrund von pulsierendem Fluss und zu langen Mittelzeiten nicht umsetzbar war. Die entwickelte Alternative bietet jedoch insgesamt mehr Vorteile als der geplante Ansatz, da nun über viele Atemzyklen gemittelt die Probe extrahiert wird, wodurch sich die Aussagekraft der Probe um ein Vielfaches erhöht.

4. Angaben über die Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung

Aufgrund der Covid-bedingten Lieferverzögerungen wurden Projekte zum Teil erst später als geplant realisiert. Dadurch, dass während des Projektes insgesamt drei Mitarbeitende ein Promotionsstipendium erhielten, konnte eine kostenneutrale Verlängerung um acht Monate beantragt werden. Letztendlich wurden die Projektmittel seitens der OTH um EUR 115,04- überzogen, was 0,025 % des Gesamtfinanzierungsplans entspricht. Die Mehraufwendungen werden vom Zuwendungsempfänger getragen