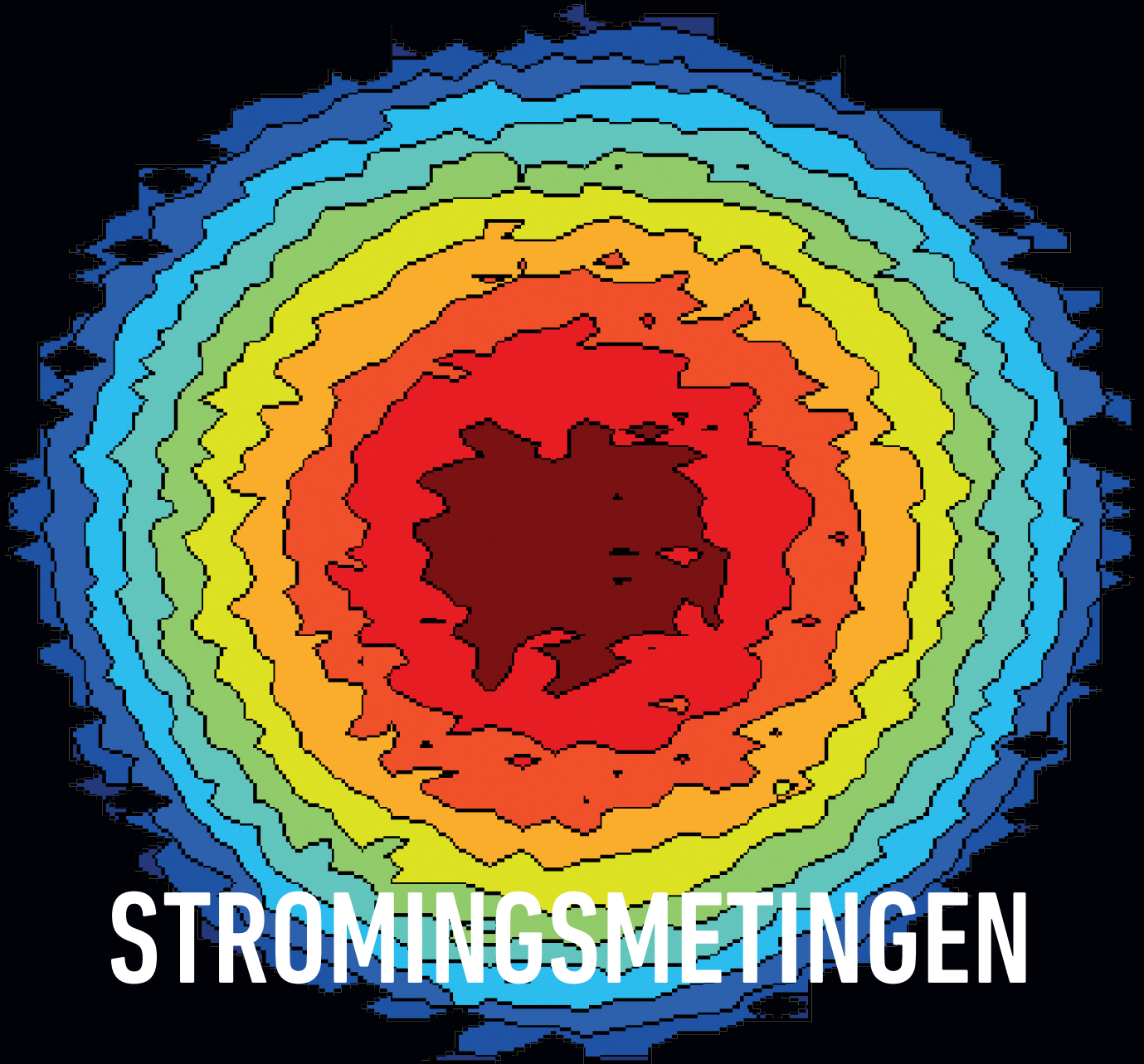


NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR NATUURKUNDE

NUMMER 6 | JAARGANG 89 | JUNI 2023

WWW.NTVN.NL



STROMINGSMETINGEN

**NATUURKUNDE:
EEN DOEL OP ZICH**

**GOUDEN EN
DONKERE JAREN**

**OVER NATUURKUNDIGE EN
FILOSOFISCHE TIJD**

Van willekeurige fluctuaties naar kwantitatieve metingen in troebele vloeistoffen

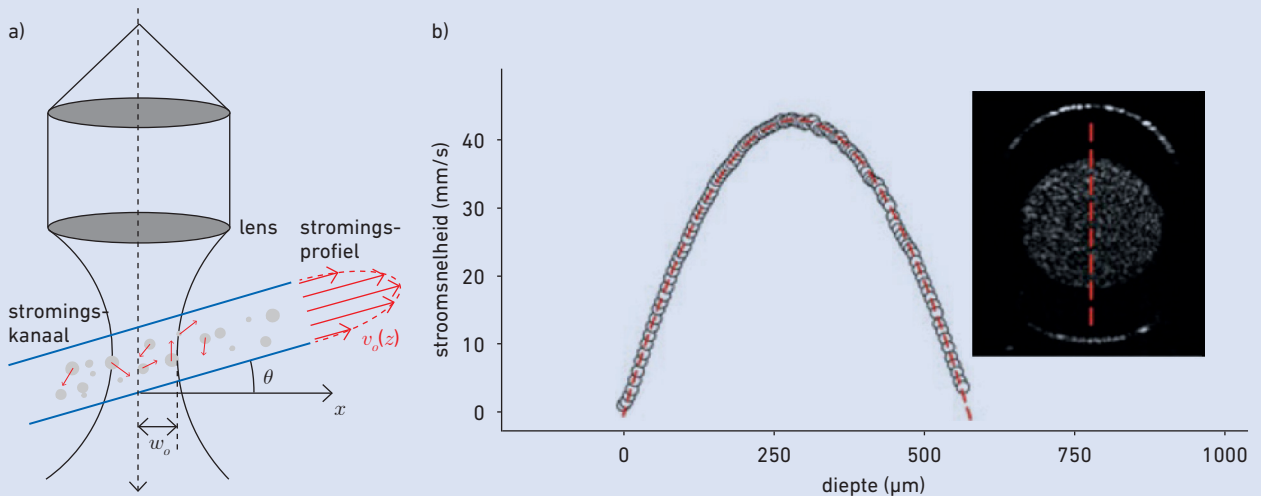
Hoe een fundamentele ontdekking kan leiden tot praktische toepassingen in de deeltjesgroottebepaling en stromingsmeting.

Hoe meet je de dynamica van een vloeistof? Door er een afbeelding van te maken! Natuurkundigen hebben hiervoor verschillende beeldvormende technieken ontwikkeld zoals doppler-ultrageluidbeeldvorming, fasecontrast *magnetic resonance imaging* (MRI) en *particle image velocimetry* (PIV), zie het artikel op pagina 16 in dit NTvN. In de meeste gevallen betreft het beeldvorming van suspensies, dat wil zeggen oplossingen van deeltjes in een vloeistof. Optisch zijn dit troebele vloeistoffen, denk bijvoorbeeld aan melkachtige substanties. Door de sterke verstrooiing is beeldvormen in deze vloeistoffen zoets als kijken in dichte mist, het contrast is al snel weg door de grote hoeveelheid meervoudig verstrooid licht. De techniek van optische coherentietomografie (oct) kan, door zijn combinatie van hoge resolutie en coherente detectie, het meervoudig verstrooide licht deels wegfilteren en scherpe beelden maken tot dieptes van 1-2 mm. Ook kunnen met oct-afbeeldingen stroomsnelheid en diffusie worden gekarakteriseerd. Dit kan bijvoorbeeld worden gebruikt voor het bepalen van de stroming in microfluidische systemen of bloedvaten. Ook kan het gebruikt worden voor het bepalen van de deeltjes-

“Door sterke verstrooiing is beeldvormen in optisch troebele vloeistoffen zoets als kijken in dichte mist.”

grootte in (stromende) suspensies. In dit artikel bespreek ik de bijdrage van mijn groep aan de ontwikkeling van oct voor het kwantitatief meten van diffusie en stroming in troebele media. Laat ik eerst op de techniek ingaan. Moderne, zogeheten fourierdo-mein-oct-systemen gebruiken het interferentiespectrum om een snelheidsprofiel te meten. Zo'n interferentiespectrum wordt gemaakt door breedbandig licht in een Michelson-interferometer te brengen. Het licht wordt vervolgens gesplitst in één arm waar een troebele vloeistof wordt belicht en in één arm waar het licht naar een referentiebundel gaat. Het gereflecteerde licht van beide armen wordt vervolgens gemengd, in kleur uiteengezield en gedetecteerd op een lijncamera. Elke reflector in de vloeistof geeft een modulatie in

het spectrum waarvan de periode gerelateerd is aan de afstand z van de reflector ten opzichte van de lengte van de referentiearm. Van dit spectrum (spectrale intensiteit als functie van golfgetal k) wordt de inverse fouriergetransformeerde genomen waarmee de ruimtelijke afbeelding van het object wordt gemaakt door de amplitude af te beelden als functie van de diepte z . In de meting, schematisch weergegeven in figuur 1a, bewegen kleine deeltjes in een laminaire stroming van de troebele vloeistof lokaal met een constante snelheid v_0 onder een hoek θ door de focus van een lichtbundel. Ze hebben een snelheidscomponent $v_z = v_0 \sin \theta$ in de richting van de inkomende lichtbundel, waardoor het gereflecteerde licht een spectrale dopplerverschuiving krijgt. Deze dopplerverschuiving (in het k -domein) leidt tot een fasever-



Figuur 1. oct-stromingsmeting. a) Geometrie van de oct-bemonsteringsarm. b) Stromingsprofiel als functie van de diepte gemeten in een dun capillair langs de middellijn, aangeduid met de rode lijn in het oct-beeld van de capillair (inzet).

andering van het inverse fourierge-transformeerde signaal (z -domein). De faseverandering $\Delta\phi(z)$ kan eenvoudig op elke diepte gemeten worden door het faseverschil tussen twee opeenvolgende metingen in de tijd te bepalen. De totale stroomsnelheid $v_0(z)$ is dan te bepalen uit de relatie

$$v_0(z) = \frac{v_z(z)}{\sin \theta} = \frac{\Delta\phi(z)\lambda}{4\pi n \Delta t \sin \theta}, \quad (1)$$

met λ de centrale golflengte, n de brekingsindex van het medium en Δt de tijd tussen twee metingen. Deze oct-variant, doppler-oct, wordt gebruikt om stroomsnelheden te meten tussen de 0-100 mm per seconde in kleine kanalen en bloedvaten. Een voorbeeld van een op deze manier gemeten snelheidsprofiel is te zien in figuur 1b. Ondanks de eenvoud van fasegevoelige doppler-oct heeft deze methode ook een aantal tekortkomingen. De laterale snelheid, loodrecht op de optische bundel, moet laag genoeg zijn om de deeltjes tijdens een tweetal belichtingen in de bundel te hebben. Ook moet de axiale snelheid, langs de optische bundel, laag genoeg zijn om het faseverschil in vergelijking 1 te beperken tot 2π , anders treedt faseomwikkeling (*phase wrapping*) op. Ook geeft alleen een snelheid in de richting van de lichtbundel een

dopplerverschuiving, bewegingen loodrecht erop zijn met deze methode niet te meten.

Dynamische-lichtverstrooiing-oct

In mijn eerste experimenten met fourierdomein-oct-metingen in stilstaande troebele vloeistoffen merkte ik dat er willekeurige fluctuaties in het oct-sigitaal optraden die worden veroorzaakt door brownse beweging van deeltjes in het detectievolume. Deze bewegingen leiden tot kleine faseveranderingen van het gereflecteerde licht die door interferentie met het referentieveld weer leiden tot fluctuaties in het oct-sigitaal. Hoewel schijnbaar willekeurig, vinden de fluctuaties op een karakteristieke tijdschaal plaats. Deze tijdschaal kan geanalyseerd worden met een correlatiefunctie die de mate kwantificeert waarin het signaal op zichzelf lijkt als het verschoven wordt met een klein tijdsverschil τ (zie kader *Fluctuaties en correlatiefuncties*). Het bleek dat de correlatiefunctie $g(\tau)$ voor de oct-amplitude beschreven wordt door een exponentieel verband

$$g(\tau) = e^{-2D(z)q^2|\tau|}, \quad (2)$$

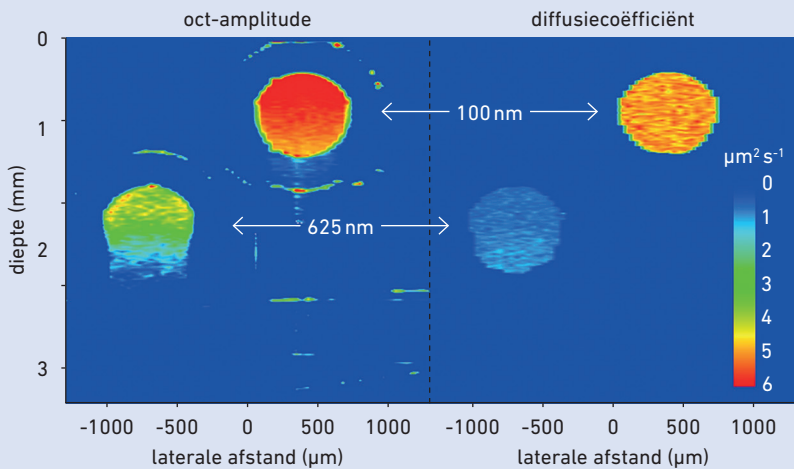
met $D(z)$ de diffusiecoëfficiënt op locatie z en q het verstrooiingsgolflengte-

tal [1]. Doordat we hiermee de lokale diffusieconstante kunnen bepalen, kan, bij constante temperatuur T en bekende viscositeit η , ook de deeltjesstraal r bepaald worden met behulp van de Stokes-Einsteinrelatie

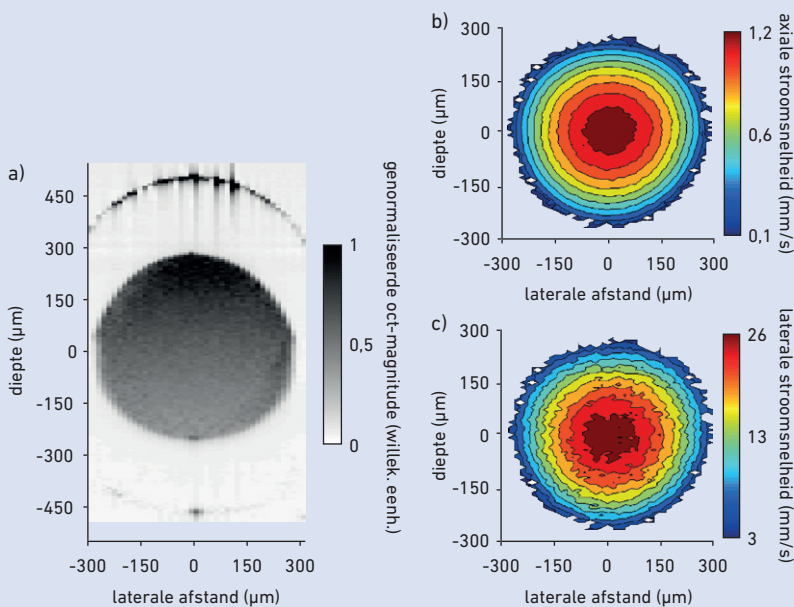
$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}, \quad (3)$$

waarin k_B de constante van Boltzmann is. In tegenstelling tot de conventionele dynamische lichtverstrooiing met een coherente lichtbron, die alleen gebruikt kan worden in sterk verdunde oplossingen, kan met oct de diffusiecoëfficiënt ook in dichtere media worden bepaald omdat meervoudig verstrooid licht onderdrukt wordt. Als illustratie van deze methode hebben we een oct-afbeelding van de structuur en de lokale diffusiecoëfficiënt gemaakt van twee capillairen gevuld met een oplossing van deeltjes met verschillende grootte in water, zie figuur 2. Het typische deeltjesgroottebereik van deze methode is van 10-1000 nm. Kleinere deeltjes verstrooien te weinig; grotere deeltjes kan je individueel volgen om hun diffusie te meten.

Ook de beweging van deeltjes met de vloeistofstroom mee leidt tot fluctuaties in de signaalamplitude [2]. Deze worden niet alleen veroorzaakt door faseveranderingen maar ook



Figuur 2. Oct-afbeelding van twee capillairen met verschillende deeltjesgrootte. Links een afbeelding van de structuur, rechts een afbeelding van de lokale diffusiecoëfficiënt.



Figuur 3. Dynamische-lichtverstrooiing-oct-stromingsmeting. Structureel-oct-afbeelding van het capillair (a), axiale stroomsnelheid (b) en laterale stroomsnelheid (c).

door amplitudeveranderingen die ontstaan als deeltjes door het profiel van de lichtbundel bewegen waardoor de hoeveelheid gereflecteerd licht verandert. Hoe groter de snelheid en hoe smaller de lichtbundel, des te sneller zijn deze fluctuaties. Ook deze fluctuaties kunnen worden gekwantificeerd door middel van een correlatiefunctie voor de oct-amplitude:

$$g(\tau) = e^{-2Dq^2|\tau|} e^{-v_0^2(z)\tau^2 \left(\frac{\sin^2 \theta}{w_0^2} + \frac{\cos^2 \theta}{w_z^2} \right)}. \quad (4)$$

In deze vergelijking is de eerste exponent de diffusie-term en de tweede exponent de stromingsterm. In de stromingsterm hangt het correlatieverlies af van de laterale resolutie w_0 en van w_z die een maat is voor de coherentielengte. Deze parameters beschrijven het meetvolume waar de deeltjes doorheen bewegen. Dat vergelijking 4 ook een functioneel verband geeft voor $\theta=0$ betekent dat ook stromingen loodrecht op de optische bundel

gemeten kunnen worden, in tegenstelling tot fasegevoelige doppler-oct. Als de diffusiecoëfficiënt D voor de stationaire vloeistof bekend is dan kunnen de axiale en laterale stromingscomponenten bepaald worden met een fit van vergelijking 4. Een afbeelding van de axiale en laterale stroming in een capillair is te zien in figuur 3.

In-line deeltjesgroottebepaling

Een uitdaging van dynamische-lichtverstrooiing-oct ligt erin om een onbekende diffusie (deeltjesgrootte) te bepalen in een stromende vloeistof. Dit is belangrijk voor de chemische en farmaceutische industrie om processen, waar nanodeeltjes worden gebruikt, tijdens het productieproces te monitoren. Echter, zowel diffusie als stroming leiden tot een afnemende correlatiefunctie en hun individuele bijdragen zijn moeilijk onafhankelijk vast te stellen. Een manier om zowel de diffusie als de stroming te bepalen is het fitten met een plaatsafhankelijke diffusiecoëfficiënt en een plaatsafhankelijke stroomsnelheid. Daarbij gebruiken we dat voor een laminaire stroming de snelheid aan de wand nul is (randvoorwaarde van de Navier-Stokesvergelijking) en dat het laminaire stromingsprofiel voor verschillende typen stromingskanalen analytische oplossingen heeft. Door gebruik te maken van het signaal op verschillende dieptes kunnen zo de diffusie- en stromingsbijdragen van elkaar worden gescheiden.

In de afleiding van vergelijking 4 is aangenomen dat het licht ballistisch is, dat wil zeggen dat het één keer verstrooit in het meetvolume en daarna op de detector komt. Niet-fysische uitkomsten van een fit van het model met de data, bijvoorbeeld een gefitte diffusiecoëfficiënt die toeneemt met de diepte, geven aan dat het licht niet meer ballistisch is. Het licht reflecteert dan niet één, maar meerdere keren. Door de diepte-opgeloste informatie te gebruiken kan de diffusiecoëfficiënt met grotere zekerheid worden bepaald. Deze techniek wordt door het bedrijf InProcessLSP

gebruikt in de NanoFlowSizer (zie De natuurkundige in dit NTvN). Het grote voordeel is dat hiermee in-line tijdens het productieproces de deeltjes-grootte in de stromende vloeistof bepaald kan worden. Dit kan worden gebruikt voor aanpassingen van de procesaansturing en de kwaliteitscontrole van de met nanodeeltjes gefabriceerde stoffen. Dit is vooral van belang in de farmaceutische industrie waar de fabricageprocessen kostbaar kunnen zijn en de kwaliteitscontrole stringent.

Andere toepassingen

Tot mijn voldoening bleek dat het meten van correlaties in oct een vrij veelzijdige techniek is om bewegingen te kwantificeren. Zo is de techniek onder meer gebruikt om rotationele diffusie te bepalen van niet-sferische deeltjes (in dat geval geeft de rotatie ook fluctuaties), om beeldvormingen veroorzaakt door variërende scansnelheden te corrigeren en om de viscositeit in het middenoor te bepalen wat belangrijk is voor diagnostiek van oorziekten. Zelf hebben we de techniek toegepast op het meten van de vorming van biofilms en de driedimensionale stromingsprofielen die daar het gevolg van zijn [3]. Begrip van de vorming van biofilms is van belang voor bijvoorbeeld drinkwatersystemen of lab-on-a-chiptoepassingen. Ook hebben we een techniek ontwikkeld om hogere stroomsnelheden te meten door de optische bundel met een snelheid v_{scan} met de stroming mee te laten bewegen [4]. Omdat de afname van correlatie bij het scannen niet van de stroomsnelheid, als $v_o(z)^2$, maar van het verschil tussen stroomsnelheid en de scansnelheid, als $(v_o(z) - v_{\text{scan}})^2$, afhangt, stroomt het dus effectief langzamer door de focus dan met de op een puntmeting gebaseerde doppler-oct en dynamische-lichtverstrooiings-oct. Hiermee kunnen we bijvoorbeeld de diffusiecoëfficiënt en daarmee de deeltjesgrootte beter bepalen. Deze verbetering vindt vooral plaats op de diepte waar scan- en stromingssnelheid gelijk zijn, $v_o(z) = v_{\text{scan}}$, omdat op die plek de correlatie alleen bepaald

FLUCTUATIES EN CORRELATIEFUNCTIES

De correlatiefunctie kwantificeert de mate waarin een signaal op zichzelf lijkt als het in tijd of plaats wordt verschoven. Alhoewel het signaal en de correlatiefunctie willekeurig zijn, is de correlatiefunctie gemiddeld over een groot aantal realisaties (ensemblegemiddelde) een analytische functie beschreven door een onderliggend natuurkundig model. In dynamische-lichtverstrooiing-oct bepalen we de genormaliseerde tijdsrelatiefunctie $g(z, \tau)$ van de signaalamplitude voor elke positie z

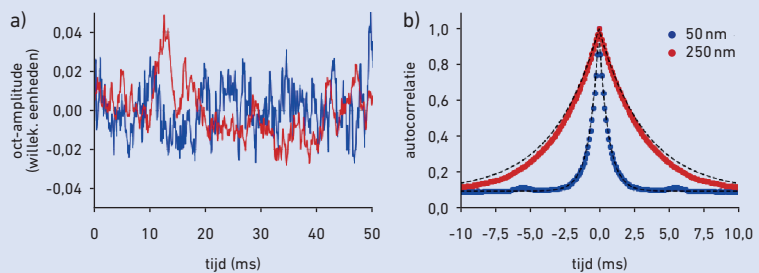
$$g_1(z, \tau) = \frac{\langle a_{OCT}^*(z, t) a_{OCT}(z, t + \tau) \rangle}{\langle a_{OCT}^*(z, t) a_{OCT}(z, t) \rangle} = \frac{\langle a_{OCT}^*(z, 0) a_{OCT}(z, \tau) \rangle}{\langle a_{OCT}^*(z, 0) a_{OCT}(z, 0) \rangle} \quad (6)$$

waarbij we in de tweede stap aannemen dat de correlatie alleen afhangt van het tijdsverschil τ tussen de observaties en niet van de absolute tijd (stationariteit). Vergelijking 6 bepaalt de autocorrelatie van het complexwaardige oct-signaal die proportioneel is met het gereflecteerde veld. Een goede bepaling hiervan vereist een fasestabiel signaal wat niet altijd voorhanden is. Daarom gebruiken we in onze analyse vaak de autocorrelatiefunctie van de amplitude $g^2(z, \tau)$

$$g_2(z, \tau) = \langle |a_{OCT}(z, 0)| |a_{OCT}(z, \tau)| \rangle = 1 + g_1^2(z, \tau), \quad (7)$$

waar in de laatste stap gebruik is gemaakt van de aanname van Gaussische statistiek voor de oct-amplitude. Een fit van de gemiddelde autocorrelatie aan een natuurkundig model geeft toegang tot het bepalen van de relevante fysische parameters.

Figuur 4a laat twee tijdsontwikkelingen van de oct-amplitude min het gemiddelde zien, ten gevolge van deeltjes met een straal van 50 nm (blauw) en 250 nm (rood). Te zien is dat de kleinere deeltjes snellere fluctuaties geven. Figuur 4b laat zien dat dit zich vertaalt in een snellere decorrelatie van de correlatiefunctie. De fit van de correlatiefunctie geeft de diffusiecoëfficiënt.



Figuur 4. De oct-amplitudefluctuaties (a) en de oct-autocorrelatiefunctie (b) voor deeltjes met een radius van 50 nm en 250 nm.

wordt door de diffusie. Zeer recent hebben we ook de meting van zeer lage stroomsnelheden, van 0-1 mm/s, kunnen verbeteren [5] door zeer lage concentraties deeltjes te gebruiken waarbij er gemiddeld maar ongeveer één deeltje in het meetvolume zit. Bij die zeer lage concentratie ontstaan er tijdens stroming sterke signaalfuncties. Doordat deze fluctuaties niet van de diffusie afhangen kan de stroming onder de limiet die door de brownse beweging wordt gegeven worden bepaald. Wat begon als door nieuwsgierigheid

gedreven onderzoek naar de oorzaak van fluctuaties in het oct-signaal heeft letterlijk geleid tot nieuwe inzichten in de vloeistofdynamica. Dat dit tot commerciële toepassingen zou leiden had zelfs ik niet voorzien.

REFERENTIES

- 1 J. Kalkman et al., *Physical Review Letters* **105**, 198302 (2010).
- 2 N. Weiss et al., *Optics Express* **23**, 3448 (2015).
- 3 N. Weiss et al., *Biomedical Optics Express* **7**, 3508 (2016).
- 4 K. Cheishvili en J.Kalkman, *Optics Express* **30**, 23382 (2022).
- 5 K. Cheishvili en J.Kalkman, *Optics Express* **31**, 3755 (2023).