

Mikrointegriertes Quantenlichtmodul für die hyperspektrale Bildgebung im mittleren Infrarot in der Krebsdiagnostik

Nils Werner¹, Susann-Alice Seeger¹, Felix Mauerhoff¹, Atta Ur Rehman Sherwani², Alexander Sahn¹, Johannes Zender¹, David Feise¹, Gunnar Blume¹, Sven Ramelow¹, Katrin Paschke¹

¹Ferdinand-Braun-Institut (FBH), Berlin, Deutschland

²Institut für Physik, Humboldt-Universität, Berlin, Deutschland

nils.werner@fbh-berlin.de

Kurzfassung

Die spektrale Analyse von Biomolekülen im mittleren Infrarot (MIR) Bereich bietet ein enormes Potential für die Krebsdiagnostik, da sich bio-chemische Veränderungen Label-frei nachweisen lassen. Durch Anwendung von Quanteneffekten mit dem Konzept „Sensing mit nichtdetektiertem Licht“ lässt sich die Spektroskopie im MIR durchführen bei ausschließlicher Detektion im nahen Infrarot und dabei zahlreiche Herausforderungen klassischer MIR-Quellen und Detektoren umgehen. Mit der Entwicklung einer maßgeschneiderten Diodenlaserquelle bei 720 nm und der Mikrointegration wesentlicher Bestandteile des oft komplexen interferometrischen Laboraufbaus steht nun ein kompaktes Quantenlichtmodul zur Verfügung, das das Konzept einer breiteren Anwendung näherbringt. Das Messprinzip konnte zwischen Wellenzahlen von 2700 cm⁻¹ bis 3100 cm⁻¹ demonstriert werden. Kombiniert mit klassischer Mikroskopie zu hyperspektraler Bildgebung besteht so die Möglichkeit die Krebsdiagnostik entscheidend zu verbessern.

Abstract

Spectral analysis of biomolecules in the mid-infrared (MIR) range offers enormous potential for cancer diagnostics, as it allows to detect biochemical changes label-free. By applying quantum effects in using the concept of sensing with undetected light, spectroscopy can be performed in the MIR while the detection is solely in the near-infrared, thereby overcoming several challenges associated with conventional MIR sources and detectors. With the development of a customized diode laser source at 720 nm and the micro-integration of essential components of the often complex interferometric laboratory setup, a compact quantum light module is now available that brings the concept closer to broader application. The measurement principle could be demonstrated between wave numbers of 2700 cm⁻¹ to 3100 cm⁻¹. Combined with classical microscopy for hyperspectral imaging, cancer diagnostics could be significantly improved.

1 Einleitung

Der Spektralbereich im mittleren Infrarot (MIR) ist von besonderer Bedeutung für verschiedenste Analysemethoden in Chemie, Biologie oder Medizin. In diesem Spektralbereich lassen sich über die Molekülschwingungen diverse Biomoleküle und ihre Bindungseigenschaften charakterisieren. Die so mögliche molekulare Analyse bietet ein enormes Potential in der Krebsdiagnostik [1, 2], indem biochemische Veränderungen direkt im Gewebe Label-frei detektiert werden können.

Trotz dieses Potenzials sind die derzeit verfügbaren Lichtquellen und Detektoren im MIR-Bereich mit erheblichen Herausforderungen konfrontiert. Die Systeme sind oft kostenintensiv, wenig effizient oder decken nicht den gesamten geforderten spektralen Bereich ab. Daraus ergeben sich in der Anwendung diverse Nachteile wie hohe Lichtintensitäten auf der Probe, lange Messzeiten oder ein technisch aufwändiger Betrieb.

Um die Limitierungen bei der Erzeugung und Detektion von Strahlung im MIR zu umgehen, können Methoden der Quantenoptik verwendet werden. Die spontane parametrische Fluoreszenz (SPDC) ermöglicht die Erzeugung von breitbandigem Licht im mittleren Infrarot mittels Laserquellen im sichtbaren beziehungsweise nahinfraroten (NIR) Spektralbereich. Über nichtlineare Interferometer

lässt sich schließlich das Konzept Sensing mit nichtdetektiertem Licht realisieren, was ausschließlich mit Detektoren im NIR auskommt, eine Probe aber im MIR analysiert wird. Im Labor konnte dieser Ansatz bereits für die Spektroskopie im MIR genutzt werden [3]. Da die Probe nur geringen Lichtintensitäten ausgesetzt wird und nur Strahlung im NIR mit etablierter Technik detektiert wird, ergibt sich durch diese Methode ein enormes Potential für die Biomedizin und Krebsdiagnostik. Damit diese auch Anwendung im klinischen Umfeld finden, ist es notwendig, das komplexe interferometrische Laborsetup in robusten und kompakten Modulen zu integrieren.

In dieser Arbeit wird eine Lichtquelle im MIR vorgestellt, bei der wesentliche Baugruppen in einem Mikromodul integriert sind. Dabei wird das Konzept Sensing mit nichtdetektiertem Licht in einem Wellenzahlenbereich von 2700 cm⁻¹ bis 3100 cm⁻¹ demonstriert.

2 Sensing mit nichtdetektiertem Licht

Das Konzept „Sensing mit nichtdetektiertem Licht“ kann über eine Interferometer-Anordnung mit einem Kristall mit nichtlinearen optischen Eigenschaften realisiert werden.

Der in dieser Arbeit genutzte Aufbau ist schematisch in **Bild 1** dargestellt.

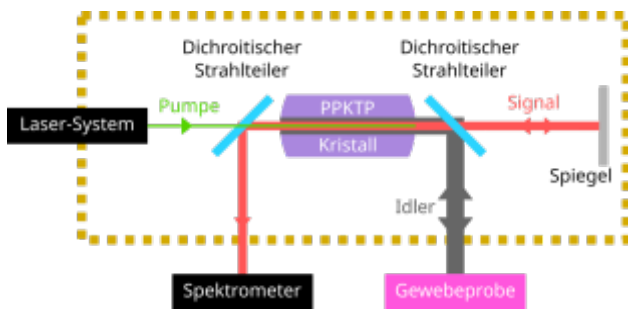


Bild 1 Schema des Sensorprinzips mit nichtdetektiertem Licht. Der gestrichelte Kasten markiert die Baugruppen, die als Quantenlichtmodul mikrointegriert wurden.

Das Laser-System stellt Laserstrahlung bei 720 nm bereit, die als Pumpe bezeichnet wird. Die Laserstrahlung passiert einen dichroitischen Strahlteiler und wird in einen periodisch gepolten Kaliumtitanylphosphat-Kristall (PPKTP) eingekoppelt. Die Front- und Rückfacette des Kristalls ist jeweils mit einer sphärischen Krümmung sowie einer Verspiegelung für die Wellenlänge der Pumpe versehen, wodurch eine Resonanz-Kavität für diese gebildet wird. Sofern die Kristalltemperatur und die Pumpen-Wellenlänge präzise aufeinander abgestimmt sind, wird die Pumpe resonant überhöht. Im Kristall wird über den SPDC-Prozess die sogenannte Signal- und Idler-Strahlung generiert.

Die periodische Polung des Kristalls ist derart gewählt, dass die Signal-Strahlung eine Wellenlänge um 910 nm und die Idler-Strahlung eine Wellenlänge um 3400 nm beziehungsweise eine Wellenzahl um 2900 cm^{-1} aufweist. Besonderes Merkmal dabei ist, dass Signal- und Idler-Strahlung jeweils spektral breitbandig sind [4] und so gerade im MIR mehrere hundert Wellenzahlen gleichzeitig abgedeckt werden können.

Signal und Idler werden aus dem PPKTP-Kristall in Vorwärts- und Rückwärtsrichtung emittiert. In Vorwärtsrichtung trennt ein dichroitischer Strahlteiler Signal und Idler. Die Idler-Strahlung wird für die Untersuchung von z.B. einer Gewebeprobe verwendet, wobei wichtig ist, dass die Strahlung von der Probe selbst oder einem dahinter liegenden Spiegel in sich zurückreflektiert wird. Die Signal-Strahlung wird ebenfalls von einem Spiegel in sich zurückreflektiert, dessen Abstand zum Kristall gleich dem Probenabstand zum Kristall gewählt ist. Sowohl die Signal- als auch die Idler-Strahlung passiert den Kristall erneut und überlagert sich so mit der in Rückwärtsrichtung erzeugten Strahlung. Bei der Überlagerung kann es zur Quanteninterferenz kommen, abhängig vom optischen Weg (und Interaktion mit der Probe) der Idler-Strahlung. Aufgrund des SPDC-Prozesses sind Signal und Idler quantenmechanisch verschränkt und bilden einen Zweiphotonenzustand. Wird die Idler-Strahlung von der Probe vollständig reflektiert und hat exakt denselben optischen Weg wie die Signal-Strahlung zu Spiegel, so ist die Quanteninterferenz maximal. Wird die Idler-Strahlung jedoch durch die Probe abgeschwächt, so reduziert sich die Stärke der Interferenz.

Sofern die Signal- und Idler-Strahlung spektral breitbandig ist, lässt sich somit anhand der Stärke des Interferenzsignals eine Aussage über Absorptionseigenschaften der Probe im MIR erhalten. Aufgrund des Zweiphotonenzustandes kann die Interferenz sowohl mit der Idler- als auch mit der Signal-Strahlung (die niemals mit der Probe interagiert hat) gemessen werden. Der dichroitische Strahlteiler vor dem Kristall ist daher so ausgeführt, dass nur die Signal-Strahlung reflektiert und zu einem Spektrometer geführt wird. Dort erfolgt die Messung im NIR, während Messinformationen der Probe im MIR erhalten werden.

Um ein möglichst hohes Signal-Rausch-Verhältnis bei der Messung zu erzielen, ist eine effiziente Erzeugung der Signal- und Idler-Strahlung mittels SPDC erforderlich. Dafür ist zum einen eine hohe optische Leistung der Pumpe im Wattbereich erforderlich, zum anderen sorgt die resonante Überhöhung im Kristall bauartbedingt für eine hohe Erzeugungsrate der Signal- und Idler-Strahlung. Auch wenn für die Erzeugung der MIR-Strahlung hohe optische Leistungen benötigt werden, so ist die optische Leistung der Idler-Strahlung, die mit der Probe wechselwirkt kleiner als $1\text{ }\mu\text{W}$.

Zur Realisierung des Konzeptes ist es sinnvoll, vor allem den interferometrischen Aufbau um den Kristall herum in ein kompaktes Modul zu integrieren. In **Bild 1** sind diese wesentlichen Baugruppen durch den gestrichelten Kasten markiert.

3 MIR-Quantenlichtmodul

Das mikrointegrierte Sensing-Modul umfasst Teile des Laser-Systems bei 720 nm sowie den interferometrischen Aufbau um den PPKTP-Kristall. Im Folgenden wird auf diese Baugruppen näher eingegangen.

3.1 Diodenlaserquelle bei 720 nm

Das Lasersystem ist als Hochleistungs-Diodenlaserquelle basierend auf AlGaAs und dem Master-Oscillator-Power-Amplifier (MOPA) Konzept ausgeführt. Die vertikale Halbleiterstruktur wurde speziell entwickelt und ist in Referenz [5] näher beschrieben. Der schematische Aufbau des MOPA-Konzeptes ist in **Bild 2** gezeigt.

Ein Rippenwellenleiterlaser mit integriertem Bragg-Gitter (DBR-RWL) fungiert als Master Oscillator und emittiert Laserstrahlung bei 720 nm. Die Laserstrahlung ist durch eine geringe spektrale Linienbreite in der Größenordnung von 1 MHz und eine nahezu beugungsbegrenzte Strahlqualität gekennzeichnet. Die Ausgangsleistung ist jedoch durch die hohe Leistungsdichte im Rippenwellenleiter auf unter 100 mW beschränkt. Um dennoch die benötigte Leistung im Watt-Bereich zu erreichen, wird die Laserstrahlung in einem Trapezverstärker (TPA) als Power Amplifier nachverstärkt. Durch trapezförmige Aufweitung in einer Strahldimension können so mehr als 3 W optische Leistung erzielt werden, ohne dass kritische Leistungsdichten auftreten.

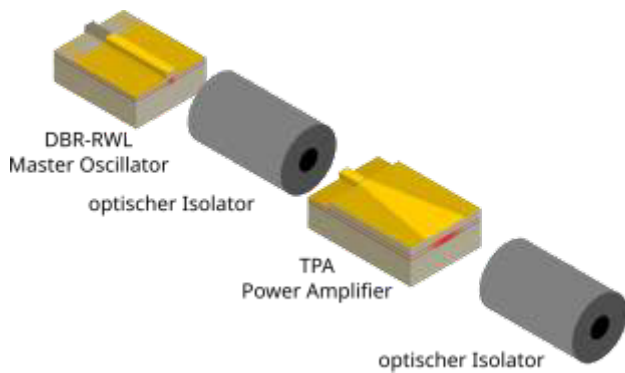


Bild 2 Schematische Darstellung des verwendeten Laser-Systems.

In **Bild 3** sind die elektro-optischen und spektralen Emissionseigenschaften des MOPAs gezeigt.

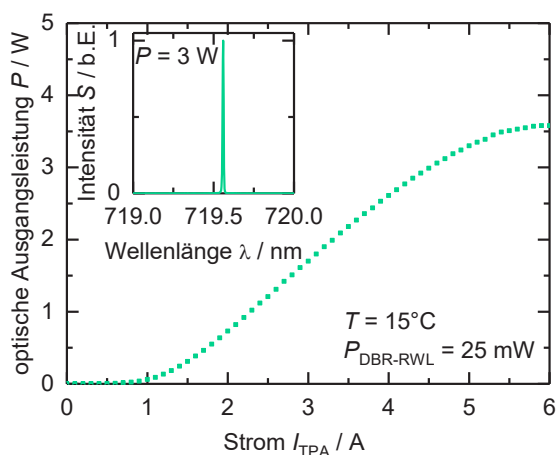


Bild 3 Optische Ausgangsleistung des verwendeten Laser-Systems als Funktion des Injektionsstroms des TPAs. Das Inset zeigt das Emissionsspektrum bei einem Arbeitspunkt mit 3 W Ausgangsleistung.

Der DBR-RWL wird bei einer konstanten Ausgangsleistung von 25 mW betrieben, während der Injektionsstrom des TPAs variiert wird. Ab etwa 1 A nimmt die Ausgangsleistung nahezu linear zu und beginnt ab etwa 5 A, bei über 3 W optischer Leistung, aufgrund thermischer Effekte zu stagnieren. Die Emissionswellenlänge bleibt dabei unverändert und ist durch den DBR-RWL bestimmt. Das Inset in **Bild 3** zeigt exemplarisch das Emissionsspektrum bei 3 W Ausgangsleistung. Da optische Rückreflexe zum DBR-RWL die Emissionswellenlänge verändern können, müssen diese bestmöglich unterdrückt werden. Sowohl der TPA als auch der interferometrische Aufbau um den Kristall können Rückreflexe erzeugen, weshalb optische Isolatoren sowohl vor als auch hinter dem TPA platziert werden müssen.

3.2 Mikrooptischer Aufbau

Der interferometrische Aufbau wird mitsamt dem Kristall sowie Teilen des Laser-Systems auf möglichst kleinem

Raum mikointegriert. In **Bild 4** ist die Aufsicht des Aufbaus, der für die Integration auf einer mikro-optischen Bank vorgesehen ist, gezeigt.

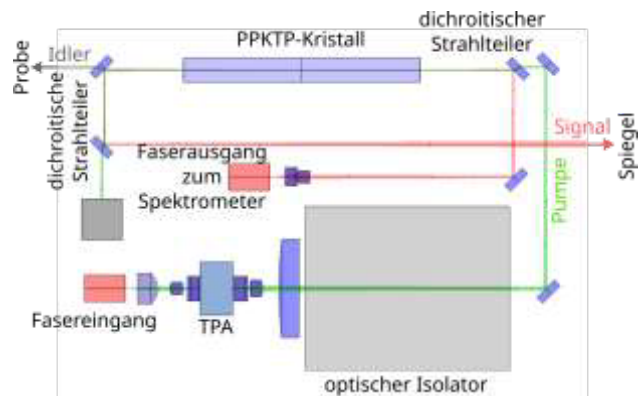


Bild 4 Schematische Darstellung der Strahlengänge auf der mikro-optischen Bank innerhalb des Mikromoduls.

Das Laser-System ist inklusive des TPAs integriert in eine Mikromodul, die notwendige Eingangsstrahlung des DBR-RWLs wird über einen Fasereingang zugeführt. Mittels Mikrolinsen wird die Strahlung aus der Faser dafür in den TPA gekoppelt. Nach der Verstärkung wird die Strahlung ebenfalls über Mikrolinsen kollimiert und durch eine sphärische Linse fokussiert. Nach Durchlaufen des optischen Isolators, der Umlenkspiegel und eines ersten dichroitischen Strahlteilers wird die Pumpe so in den PPKTP-Kristall eingekoppelt. Die erzeugte Idler-Strahlung passiert den zweiten dichroitischen Strahlteiler nach dem Kristall und steht als Freistrah für die Interaktion mit der Probe zur Verfügung. Die ebenfalls generierte Signal-Strahlung wird hingegen von dem zweiten und dritten dichroitischen Strahlteiler reflektiert und verlässt die mikro-optische Bank in entgegengesetzter Richtung. Der für den interferometrischen Aufbau erforderliche Spiegel ist justierbar außerhalb der mikrooptischen Bank am Modulgehäuse angebracht.

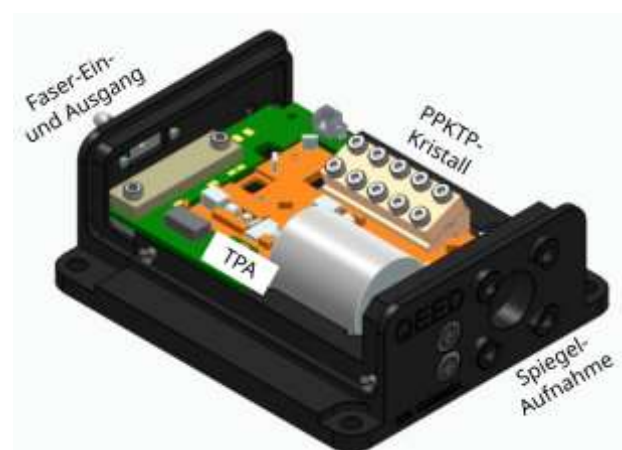


Bild 5 CAD-Zeichnung des mikointegrierten Quantenlichtmoduls.

Die in Rückwärtsrichtung den Kristall verlassende Signal-Strahlung wird vom ersten dichroitischen Strahlteiler vor dem Kristall reflektiert und schließlich über Mikrolinsen in

eine optische Faser eingekoppelt und kann so zu einem Spektrometer geführt werden.

Der gezeigte optische Aufbau ist mit Ausnahme des Kristalls auf einer mikro-optischen Bank untergebracht. Diese wird mittels Peltier-Elementen innerhalb des Modulgehäuses auf eine konstante Temperatur von 15°C stabilisiert. Eine CAD-Zeichnung des Gehäuses ist in **Bild 5** zu sehen, wobei das Gehäuse eine Grundfläche von lediglich 8,6 cm x 7,5 cm aufweist. Da der Kristall präzise in der Temperatur geregelt werden muss, ist dieser in einem separaten Kupfer-Halter mit eigener Temperaturregelung untergebracht. Die Spiegelaufnahme an der Außenseite des Modulgehäuses ermöglicht eine Justage des Spiegels für die Signal-Strahlung auch nach dem Zusammenbau. Dadurch kann das System auf unterschiedliche optische Weglängen zur Probe flexibel angepasst werden.

3.3 Messergebnisse

Die Sensing-Fähigkeiten des Quantenlichtmoduls lassen sich durch Detektion der Quanteninterferenz demonstrieren. Dazu wird die Idler-Strahlung durch einen Spiegel (also noch ohne Probe) und eine Linse in sich zurück reflektiert. Der Spiegel für die Signal-Strahlung wird in seiner optischen Weglänge entsprechend angepasst. Wenn sich die optischen Weglängen zwischen Idler- und Signal-Strahlung nur leicht unterscheiden, ist im Spektrum der Signal-Strahlung ein charakteristisches Interferenzmuster sichtbar. In **Bild 6** ist das gemessene Spektrum der Signal-Strahlung für diese Konfiguration gezeigt.

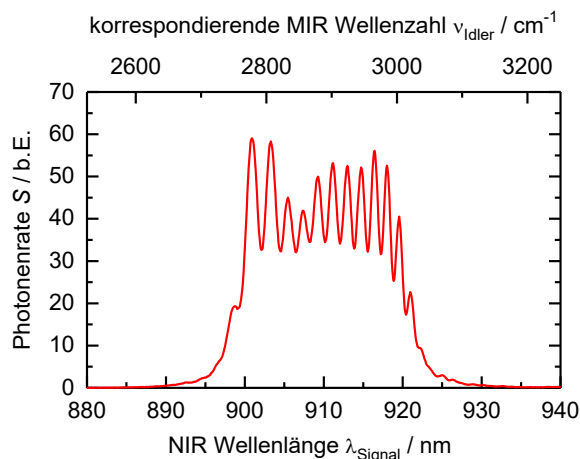


Bild 6 Gemessenes Spektrum der Signal-Strahlung des Quantenlichtmoduls mit sichtbarer Quanteninterferenz.

Das Spektrum der Signal-Strahlung erstreckt sich von etwa 900 nm bis 920 nm und zeigt die Quanteninterferenz in Form von starken Oszillationen. Aus dem Interferenzkontrast lässt sich die sogenannte Visibility auf etwa 30 % abschätzen, was mit den Werten aus Laborexperimenten gut übereinstimmt [3]. Da die Signal-Strahlung mit der Idler-Strahlung verschränkt ist, lässt sich aus dem Signal-Spektrum direkt das korrespondierende Spektrum der Idler-Strahlung angeben. Dies ist in der oberen horizontalen

Achse in **Bild 6** gezeigt. Mit der mit dem Quantenlichtmodul erzeugten MIR-Strahlung lässt sich somit eine Probe im Wellenzahlenbereich von 2700 cm⁻¹ bis 3100 cm⁻¹ untersuchen.

4 Fazit

Das Konzept „Sensing mit nichtdetektiertem Licht“ konnte erfolgreich mit einem kompakten Quantenlichtmodul im MIR demonstriert werden. Dafür wurde eine Diodenlasersquelle bei 720 nm mit mehr 3 W optischer Ausgangsleistung entwickelt und das komplexe interferometrische Laborsystem weitestgehend miniaturisiert auf einer mikro-optischen Bank integriert. Das entwickelte Quantenlichtmodul hat eine Grundfläche von nur 8,6 cm x 7,5 cm und ermöglicht Spektroskopie in einem Wellenzahlenbereich von 2700 cm⁻¹ bis 3100 cm⁻¹. Dies erlaubt insbesondere die spektroskopische Analyse der Valenzschwingungen von C-H₂-Gruppen innerhalb biochemischer Moleküle. Mit dem entwickelten Modul kommt die Spektroskopie im MIR mittels „Sensing mit nichtdetektiertem Licht“ Anwendungen einen entscheidenden Schritt näher. Gerade für die Krebsdiagnostik ergeben sich durch hyperspektrale Bildgebung enorme Potentiale.

5 Danksagung

Die Autoren danken dem Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt für die finanzielle Förderung im Rahmen des Verbundprojektes: „Quanten-Licht für eine neue Bildgebung zur frühen und differenzierteren Erkennung von Biomarkern in der personalisierten Medizin (QEED)“ mit dem Förderkennzeichen 13N16381.

6 Literatur

- [1] Kuepper, C et al.: Quantum Cascade Laser-Based Infrared Microscopy for Label-Free and Automated Cancer Classification in Tissue Sections. *Sci Rep.* 8, 2018, 10.1038/s41598-018-26098-w.
- [2] Pilling, M et al.: Fundamental developments in infrared spectroscopic imaging for biomedical applications. *Chem. Soc. Rev.* 45, 2016, 10.1039/C5CS00846H.
- [3] Kaufmann, P. et al: Mid-IR spectroscopy with NIR grating spectrometers, *Opt. Express*, 30, 2022, 10.1364/OE.442411.
- [4] Vanselow, A. et al: Ultra-broadband SPDC for spectrally far separated photon pairs, *Opt. Lett.* 44, 2019, 10.1364/OL.44.004638.
- [5] Mauerhoff, F. et al: GaAs Based Edge Emitters at 626 nm, 725 nm and 1180 nm, *IEEE J. Select. Topics Quantum Electron.* 31, 2025, 10.1109/JSTQE.2024.3431225.