

# Schlussbericht

<b>zum Teilvorhaben</b>	Realisierung eines Demonstrators für funktionelle Netzhaut-Untersuchungen an Probanden und Patienten sowie Optimierung des Systems hinsichtlich Aufnahmegeschwindigkeit und Phasenstabilität
<b>Förderkennzeichen:</b>	13N15430
<b>Zuwendungsempfänger:</b>	Heidelberg Engineering GmbH
<b>Laufzeit:</b>	01.02.2021 - 31.12.2024
<b>des Verbundprojektes</b>	<b>Computer gestützte Holographische OCT (HoloOCT)</b>

## I. Kurzbericht

### 1. Motivation und Aufgabenstellung

Ziel des Teilprojektes war die Entwicklung eines Demonstrators auf Basis optischer Kohärenztomographie (OCT) zur Erforschung holographischer Bildgebung am Auge. OCT ist zu einem der wichtigsten diagnostischen Hilfsmittel in der Augenheilkunde geworden, da sie als einziges Bildgebungsverfahren die Schichtstrukturen der Netzhaut des Auges und deren pathologische Veränderungen mit hoher Präzision darstellen kann. Die Erweiterung dieser strukturellen Bildgebung um die Detektion und Visualisierung funktionaler Prozesse bis auf zelluläre Ebene könnte einen bedeutenden Fortschritt im Verständnis der Pathogenese und für die Diagnostik und Progression von Augenkrankheiten darstellen – Erkrankungen, die sowohl die individuelle Lebensqualität erheblich beeinträchtigen als auch eine hohe volkswirtschaftliche Relevanz besitzen.

Eine nicht-invasive funktionelle Diagnostik könnte durch phasensensitive OCT realisiert werden und Applikationen wie Optoretinographie oder Doppler OCT zur quantitativen Bestimmung von Blutfluss erlauben.

Im Teilvorhaben sollte ein System-Konzept für holographische (d.h. phasensensitive) OCT erarbeitet und technisch so umgesetzt werden, dass auch eine Erprobung in der Klinik möglich wird. Dabei sollten die technologischen Fragen untersucht werden, die für eine phasenstabile Aufnahmetechnik von OCT-Daten eine Rolle spielen, bzw. die Bedingungen identifiziert werden, für welche eine Korrektur zu kohärenten Datenvolumen möglich sein könnte. Die verwendete Technik sollte sich auf eine Point-Scanning-Architektur stützen, die für die klinische Anwendung favorisiert wird. Der Demonstrator sollte für in-vivo Untersuchungen an Probanden und Patienten qualifiziert werden, sodass ausreichend Messdaten zur Evaluierung der Technik im klinischen Umfeld erhoben werden können.

### 2. Voraussetzungen und wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Das Vorhaben wurde vor dem Hintergrund durchgeführt, dass es zum Projektstart (und auch mit Projektende) kein kommerzielles OCT-Gerät am Markt gab, welches funktionelle OCT anbietet und/oder die Phaseninformation des OCT-Signals nutzt.

In kommerziell verfügbaren Systemen lagen (und liegen) typischerweise A-Scanraten zwischen 70kHz und 125kHz vor, und es wird standardmäßig die Intensität der Rückstreuung in sogenannten Strukturbildern (B-Scans) visualisiert. Die meisten Instrumente bieten darüber hinaus mit OCT-

Angiographie (OCTA) auch die Detektion und Visualisierung von Gefäßstrukturen (Blutfluss) an. Je nach Implementierung können OCTA-Bilder aus Phaseninformation des OCT-Signals generiert werden, die Anforderung an die Phasenstabilität bleibt aber auf einen B-Scan beschränkt und die Algorithmen lassen keine quantitative Bestimmung des Blutflusses zu.

In einem Versuchsaufbau in Full-Field Implementierung von Swept Source OCT konnte der Projektpartner BMO bereits funktionelle OCT-Bildgebung demonstrieren – die Detektion der Reaktion von Photorezeptoren und Ganglienzellen auf optische Stimulation (Optoretinographie). Die für eine klinische Anwendung aussichtsreichste Kombination aus Point-Scanning und MHz A-Scanraten sind nur mit Swept Source Lichtquellen realisierbar. Diese ultraschnellen Lichtquellen wurden bisher nur vereinzelt in Forschungsprojekten eingesetzt und haben je nach verwendeter Technologie unterschiedliche Reifegrade. Phasensensitive OCT wird derzeit ausschließlich in Forschungssystemen eingesetzt, beschränkt sich auf Laborumgebungen und wird meist mit adaptiver Optik kombiniert.

### **3. Planung und Ablauf**

Heidelberg Engineering plant ein vollständiges Funktionsmuster aufzubauen, das die Durchführung von holographischen OCT-Untersuchungen an Probanden und Patienten in wissenschaftlicher sowie in klinischer Umgebung ermöglicht.

Der Demonstrator wird auf Basis eines kommerziell erhältlichen Systems von HE aufgesetzt. Die OCT-Bildgebungsmodalität wird hierbei vollständig durch eine neue Implementierung ersetzt, wobei die vom Projektpartner Thorlabs GmbH entwickelten Lichtquellen eingesetzt werden.

Um Erkenntnisse zum Einfluss von Augenbewegungen zu sammeln und die Entwicklung von speziellen Algorithmen zur Phasenkorrektur zu unterstützen, wird zu Beginn des Projektes ein spezielles Forschungsgerät (Sonderbau des Spectralis, Forschungssoftware) zur Verfügung gestellt.

Als Meilenstein wird ein erstes Demonstrator System mit neuer Technik zur Halbzeit der Projektlaufzeit verfügbar sein, welches mindestens 500kHz A-Scan Raten unterstützt. Ziel ist es, durch die finale Integration der funktionellen Komponenten (OCT-Engine, Scansystem, Datenerfassung und Softwaremodul) ein betriebsbereites und mechanisch abgeschlossenes Gesamtsystem zu realisieren, bei dem alle relevanten Sicherheitsaspekte (EMV, elektrische Sicherheit, Lasersicherheit) betrachtet wurden und die entsprechenden Normen eingehalten werden.

### **4. Wesentliche Ergebnisse und Zusammenarbeit**

Der Verbund „Computer gestützte Holographische OCT (HoloOCT)“ bestand initial aus folgenden Partnern:

- Heidelberg Engineering GmbH (HE)
- Thorlabs GmbH
- Nocturne GmbH
- Charité Berlin, ECRC
- Institut für Biomedizinische Optik, Universität zu Lübeck (BMO)

Das Ausscheiden der Nocturne GmbH zum 30.09.22 und das Inkrafttreten der neuen EU Medizinprodukteverordnung (MDR) führte zu einer Umstrukturierung des Verbundes. Als neuer Verbundpartner konnte das

- Medizinische Laserzentrum Lübeck GmbH (MLL)

gewonnen werden.

Im Verbund verantwortete Thorlabs maßgeblich das Arbeitspaket zur Entwicklung von Lichtquellen und zur Datenaufnahme, das BMO die Entwicklung der Algorithmen zur Phasenkorrektur, die Aufnahme von Testdaten und deren Auswertung, das ECRC die Extraktion von Biomarkern und Segmentierungsalgorithmen und das MLL plante die „sonstige klinische Studie“ und wird sie federführend durchführen.

HE war für die technische Zusammenführung zu einem Demonstrator verantwortlich. Mitte 2022 wurde dem Projektpartner BMO eine erste funktionsfähige Version zur Verfügung gestellt. Anfang 2024 erfolgte die Überführung in eine hardwareseitig nahezu finale Systemversion.

## II. Eingehende Darstellung

### 1. Verwendung der Zuwendung, inhaltliche Darstellung und erzielte Ergebnisse

Der ursprünglich geplante Ablauf des Projekts wurde während der Laufzeit etwas angepasst ohne die anvisierten Ziele aufzugeben. Dies lag im Inkrafttreten der neuen EU Medizinprodukteverordnung und in der im 2. Projektjahr nötigen Umstrukturierung des Verbundes begründet.

Der ursprünglich für den Verbundpartner ECRC vorgesehene Prototyp wurde nicht realisiert, da dort die Hürden für eine sonstige klinische Prüfung nach neuer Medizinprodukteverordnung als zu groß angesehen wurden. Im Zuge der Änderungen des Verbundes wurde mit dem MLL ein Projektpartner eingebunden, der über exzellente Kompetenzen in der translationalen Umsetzung verfügt, so dass die neue Planung die klinische Evaluierung an der Augenklinik Lübeck (UKSH) unter Leitung von Dr. Yoko Miura vorsah.

Interne Entwicklungsengpässe und verschärfte Anforderungen durch das neue Medizinprodukterecht führten darüber hinaus zu einer Verzögerung bei der Fertigstellung des Demonstrators und der nötigen Dokumentation für die „sonstige klinische Prüfung“.

Die übergeordneten Meilensteine des Verbundes waren für HE mit der Bereitstellung der neuen Hardware-Plattform für die Projektpartner BMO (und ursprünglich auch für ECRC) zur Projekthalbzeit in einem ersten Funktionsmuster bzw. zu Q10 in finaler Version (MHz-Version) gegeben. Insbesondere für den Projektpartner BMO war die frühzeitige Möglichkeit von eigenen Datenaufnahmen wesentlich für den Projektfortschritt.

Die ursprünglich als zweistufige Entwicklungsarbeit geplante Realisierung der Systeme (500kHz, dann 1MHz) wurde zu einem kontinuierlichen Prozess. Es stellte sich heraus, dass die entwickelte und beigestellte Hardware als Grundlage für beide Geschwindigkeitsregime geeignet ist und die wesentlichen Fortschritte durch Anpassungen der Firmware und Software erfolgen konnte. Unterstützt wurde diese Vorgehensweise von der frühen Verfügbarkeit der von Thorlabs entwickelten und bereitgestellten Swept Source Lichtquelle, die variabel mit Sweep Raten von 500kHz und 1MHz konfiguriert werden konnte.

Innerhalb des Projekts wurden daher (nur) ein Demonstrator für die klinische Erprobung und ein weiteres Labormuster aufgebaut.

Zum besseren Verständnis wird das übergeordnete System-Konzept, welches umgesetzt wurde, vorab erläutert.

Das Projektziel sah den Einsatz des Demonstrator-Systems an Probanden und Patienten vor. Um unnötige Entwicklungsaufwände zu vermeiden und eine Eignung für die klinische Evaluierung von Beginn an zu unterstützen, wurde das neue System auf Basis der kommerziellen Bildgebungsplattform von HE (Spectralis) entwickelt.

Die Aufteilung des Gerätes in Kamerakopf, der schwenkbar auf einem Stativ montiert wird, und einer Back-End-Einheit (Spannungsversorgung, Datenschnittstelle, etc) wurde beibehalten. Die beiden Bildgebungsmodalitäten Scanning Laser Ophthalmoskop (SLO) und Optische Kohärenztomographie (OCT) blieben konzeptionell als zwei funktionell unabhängige, asynchrone Untereinheiten bestehen, wobei die OCT-Modalität nur indirekt durch die Auswahl der Scanposition auf dem SLO Fundusbild an die SLO-Bildgebung gekoppelt ist.

Für den Demonstrator wurden die SLO-Bildgebung und die Bedienfelder des Software-Interfaces (GUI oder Touchpanel) nicht verändert. Somit war die Bedienung des Gerätes vertraut und zum Justieren des Probanden stand die SLO-Bildgebung sofort zur Verfügung.





Lichtquelle mit geringer Kohärenzlänge (z.B. einem Swept Source Laser), einem Interferometer zur Aufteilung in Referenz- und Messarm und einer Detektionseinheit (Photodioden) sowie einer Signalerfassung.

In diesem Arbeitspaket hat HE ein Konzept für die Integration einer Swept Source Lichtquelle, ein Design für ein faserbasiertes Interferometer, eine k-clock Einheit und für beide Interferometer entsprechende Detektoren (balanced detection) konzeptionell entwickelt und umgesetzt. Das Konzept berücksichtigte bereits einen dual clocking Ansatz: mit dem k-clock-Interferometer wird ein präzises Signal erzeugt, das jedoch nicht direkt als clock für das Sampling der OCT-Signale verwendet wird, sondern erst nach Digitalisierung zum Neuabtasten der OCT-Daten dient. Die Datenerfassung erfolgte über eine Datenerfassungskarte.

Beim Design der Baugruppe wurde das Erfordernis eines modularen und stabilen Aufbaus berücksichtigt. Das Modul befindet sich außerhalb vom Kamerakopf - welcher eine bewegliche Schnittstelle zum Probanden/Patienten darstellt- und die Ein-/Auskopplung zur Kamera erfolgt über nur eine optische Faser. HE hat damit eine Lösung implementiert, bei der die optischen OCT-Signale bei Bewegung der Kamera oder der zuführenden Leitungen und Fasern nicht verändert werden und die Polarisation sehr stabil bleibt. Dies stellte eine wesentliche Voraussetzung dar um hohe Sensitivität zu erreichen und Artefakte zu vermeiden.

Im faserbasierten Interferometer ist die Länge des Referenzarms fest, wodurch ein variabler Abgleich der optischen Weglängen im Sample-Arm notwendig wird (s. AP5).

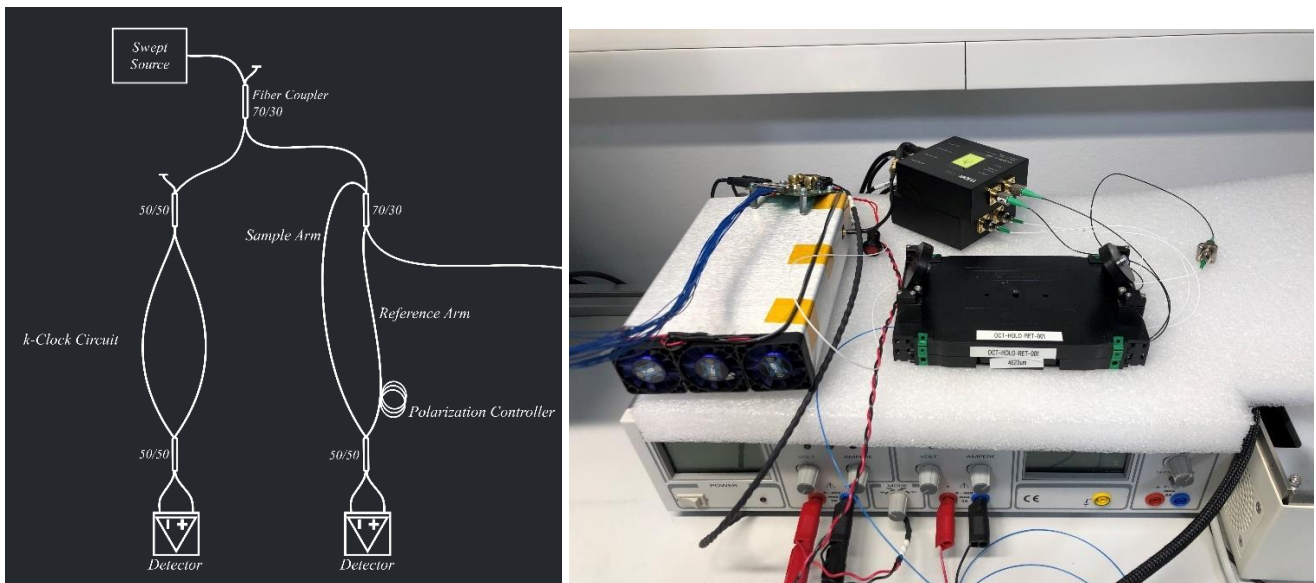


Abbildung 2: Design der OCT-Engine und eine erste Zusammenstellung der Komponenten im Laboraufbau (links im Bild die Swept Source Lichtquelle, vorne die in einem gekapselten Modul montierten faserbasierten Interferometer)

Die Swept Source Lichtquelle wurde vom Projektpartner Thorlabs entwickelt, charakterisiert und bereitgestellt. Die zentrale Wellenlänge beträgt 1060nm. Die optische Bandbreite und die erreichbare Sweep Rate der Quelle wurden im Laufe des Projekts erhöht. Der finale Demonstrator wird nun durch fast 100nm Bandbreite bei 1MHz Sweep Rate und einer primären Ausgangsleistung von 20mW charakterisiert.

Das K-Clock-Interferometer (MZI) ist ebenfalls faserbasiert und bestimmt über seine Weglängen-Differenz die Sampling-Frequenz. In Abhängigkeit der Bandbreite lässt sich

somit die maximale Bildtiefe festlegen. Diese Komponente wurde ebenfalls im Laufe des Projekts mehrmals neu an die Lichtquelle angepasst.

Das OCT-Signal und das K-clock-Signal werden von den Photodetektoren jeweils in balanced detection erfasst und mit einer neuen ultraschnellen Datenerfassungskarte (2GS/s, 14-bit ADC) parallel digitalisiert. Die (in der Wellenzahl  $k$  äquidistante) Digitalisierung des OCT-Signals konnte nicht direkt über die  $k$ -clock getriggert werden, da die Samplingfrequenz zu stark variiert hätte und die Phasenstabilität des OCT-Signals nicht mehr in ausreichendem Maße gegeben gewesen wäre.

Bei der Dual-Channel Implementierung erfassen beide Kanäle den jeweiligen Datenstrom zeitlich äquidistant. Die digitalisierten OCT-Signale werden mit Hilfe der Phaseninformation des K-Clock Signals auf äquidistante Stützstellen in  $k$  (sogenanntes  $k$ -mapping) interpoliert. Die Datenerfassung, Digitalisierung, sowie die  $k$ -Interpolation und die Fourier-Transformation wurden auf der Datenacquisitionskarte bewerkstelligt. Zum Zeitpunkt des Versuchsaufbaus war diese die einzige kommerziell erhältliche mit einer on-board Prozessierung nach der Dual-Channel Methode. Allerdings traten durch die Abhängigkeit von der Firmware-Implementierung des Anbieters einige Probleme auf. Wiederholt mussten Fehler beim Remapping der Daten kommuniziert werden und Korrekturen beim Hersteller angefordert werden. Insbesondere die für dieses Projekt entscheidenden Phasenwerte waren zunächst nicht sinnvoll zu verwenden. Zwischenzeitlich wurde das Remapping und Processing ausgelagert und nur OCT Rohdaten exportiert um die Weiterentwicklung zu unterstützen.

Nach Lösung der Probleme konnte von der hohen Datenverarbeitungsgeschwindigkeit durch die FPGA basierte Lösung dann aber voll profitiert werden.

Für die Steuerung der Aufnahme, die Prozessierung der Daten aus dem DAQ und der Visualisierung der OCT-Daten wurde als Front-End eine LabVIEW® Umgebung aufgebaut. Sukzessive wurde das Back-End durch schnellere und effizientere API Programmierung in C++ ersetzt bzw. erweitert.

### **AP3 Abtastung und Tracking**

Der Fokus dieses Arbeitspaketes lag auf der Auswahl, der Entwicklung und Implementierung eines geeigneten 2d-Scan-Verfahrens, welches mit der neuen OCT-Engine verknüpft werden sollte und optisch kompatibel ins Spectralis eingebaut werden konnte.

Ein Scan-System aus zwei Galvanometern mit daran befestigten Spiegeln und einer zueinander orthogonalen Scanachse schien nach ausführlicher Recherche und Betrachtung möglicher Alternativen als flexibelste und aussichtsreichste Variante. Beispielsweise legen resonante Scanner die Richtung und die Scangeschwindigkeit der schnellen Scanrichtung fest, variable Scanpattern, denen kein Raster-scan-Muster zugrunde liegt, sind nicht möglich. Kommerziell waren MEMS-Scanner mit der benötigten numerischen Apertur zum Vorhabenbeginn noch nicht verfügbar und die Machbarkeit hätte durch ein Entwicklungsprojekt mit einem externen Partner demonstriert werden müssen.

Dagegen schien es aussichtsreich eine neue digitale Regelung, die sich zum Zeitpunkt des Projektstarts bei HE in Entwicklung befand, für diese Anwendung anzupassen und weiterzuentwickeln. Die Verfügbarkeit von Galvanometern und die Erfahrungen mit dieser Technik unterstützten diese Entscheidung und waren mit den Erfordernissen des Projekts - variable Scanpattern, Echtzeitkorrekturen und hoher Präzision im Einklang.

Nachteilig konnte unter Umständen sein, dass je nach Scantrajektorie, Geschwindigkeit und geforderten Ruhepositionen die Scannerregelung adaptiert werden musste. Es war nicht zu erwarten, dass für beliebige Scanpattern die gleichen Optimierungsparameter gültig blieben.

Hohe Scanraten- wie bei schnellen Volumenpattern gefordert – können hohe Ströme und damit eine hohe thermische Last induzieren, so dass sich die angesteuerte Position bei gleicher Scan-Kommandierung verändern kann.

Verschiedene Scanverfahren mit dem digitalen Scannertreiber wurden implementiert und getestet. Der Standard-Raster Scan mit einer schnellen und einer langsamen Achse hat den Nachteil der Scanunterbrechung durch den Rücksprung; diese Totzeit kann sich durch das Einschwingverhalten für jede neuen Zeile erhöhen. Kontinuierliche Scanpattern sind zu bevorzugen. Auf den Treiber konnten beliebige Pattern parametrisiert und geladen werden wie Spiralmuster, Kreise und Lissajous-Figuren.

Bei der Evaluierung durch das BMO zeigte sich, dass die Positionierung bei den geforderten dichten Volumenscans für Spiralmuster und konzentrische Kreise noch nicht ausreichend genau ist, um konsistente Phaseninformation zu gewinnen. Daher beschränkte sich die Evaluierung der Phasenkorrektur-Algorithmen auf zwei ausgesuchte vereinfachte Scanpattern: Kreise und Linienscans (entartete Kreise).

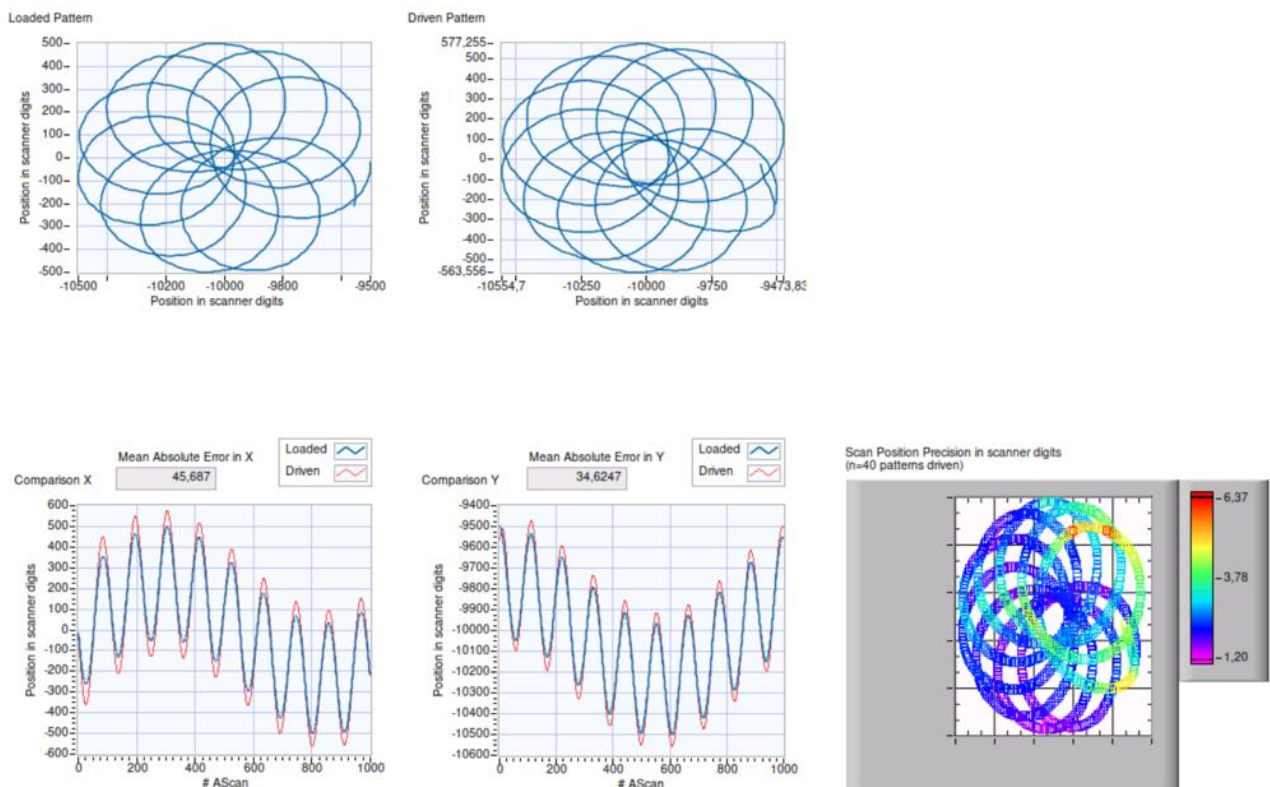


Abbildung 3: Software Oberfläche zum Testen von programmierten Scanpattern. Vergleich der kommandierten mit der tatsächlich abgefahrenen Trajektorie. Die Position und die Abweichungen sind in Einheiten von DN des Scannertreibers angegeben.

Innerhalb dieses Arbeitspaketes wurde von HE auch das Bewegungstracking weiter entwickelt und in die Software des Demonstrators implementiert.

Um die Basis für eine Bewegungskorrektur der OCT-Daten zu legen, müssen Augenbewegungen während der OCT-Aufnahme detektiert, quantitativ erfasst und bewertet werden. Das kommerzielle Gerät (Spectralis) von HE verwendet die durch konfokales Laserscanning (SLO) im Infraroten aufgenommenen Fundusbilder des Patienten um Bewegungsdaten zu extrahieren. Hierzu werden die kontinuierlich in Echtzeit generierten Fundusbilder gegen ein Referenz-Fundusbild gematcht, indem die Parameter einer affinen Transformation bestimmt werden. Diese Transformation wird zur Repositionierung der OCT-

Scanner genutzt (Live-Tracking) oder kann nachträglich zur Korrektur aufgenommener Daten verwendet werden (Regridding). Bei Repositionierung der OCT-Scaneinheit kann somit das gleiche Areal auf der Retina mit hoher Präzision wiederholt gescannt werden.

Kann die Transformation nicht bestimmt werden z.B. weil der Proband blinzelt oder eine starke Sakkade zu einem wesentlichen oder völligen Verlust übereinstimmender Bildinformation führt, werden beim Live-Tracking auch die zeitgleich aufgenommenen OCT-Daten verworfen.

Bedingt durch eine Framerate des SLO-Bildes von max. 16Hz (HighSpeed Modus des Spectralis) würde die gleiche Implementierung des Tracking-Ablaufs bei der in diesem Projekt neu entwickelten MHz OCT Engine zu einer großen Latenz führen: sehr viele Daten müssten ggf. verworfen werden, weil die Detektion von Augenbewegung mit etwa 16Hz erfolgt, ein B-Scan (bspw. à 1000 Alines) aber mit 1kHz acquiriert würde.

Die Beschleunigung des Trackingverfahrens war mit Beginn des Verbundprojekts ein HE internes Entwicklungsprojekt, dessen Ergebnisse hier adaptiert werden konnten. Im Demonstrator wird die Trackinginformation nun mit 200-400Hz aktualisiert, allerdings mit regelmäßigen Lücken (16ms), in denen aufgrund des Scannerrücklaufs im SLO keine Bildinformation vorliegt.

Die Verknüpfung der beiden Bildgebungsmodalitäten konnte durch die Implementierung einer TCP/IP Schnittstelle gelöst werden: die Trackinginformation inklusive Zeitstempel und Referenz-SLO-Bild wird vom SLO Thread ausgeleitet und dem OCT Thread verfügbar gemacht. Die Koordinatentransformation liefert die Bewegungsinformation, der Zeitstempel sorgt für die richtige Einsortierung in den OCT-Datenstrom. Das Referenz-Fundusbild kann genutzt werden um die OCT-Scanner auf die SLO-Scanner initial zu transformieren und somit die unabhängigen Scansysteme aufeinander zu kalibrieren.

Die neue Implementierung wurde auch auf das 250kHz SD-OCT Forschungsgerät am BMO transferiert. Die Abbildung zeigt beispielhaft eine Visualisierung der aus den Trackingdaten gewonnenen Trajektorie der Augenbewegung – charakterisiert durch die x- und y offset-Koordinate.

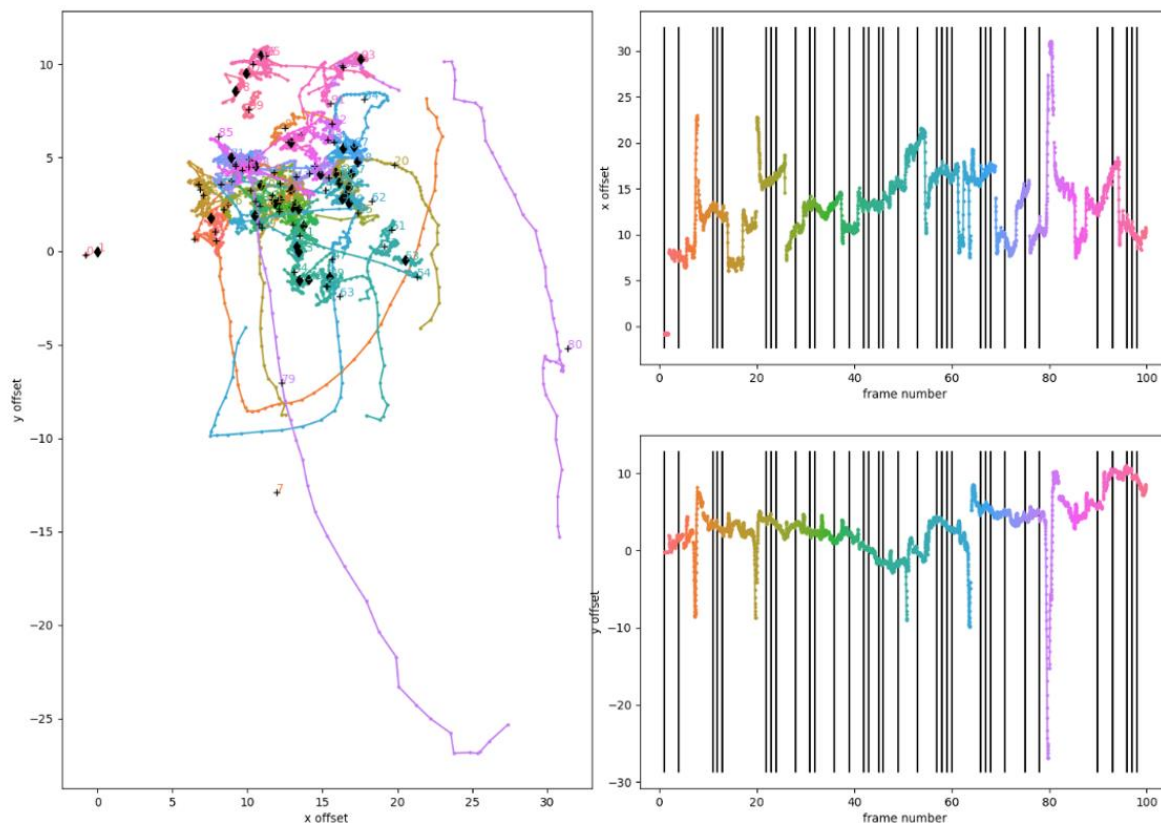


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Trajektorie des Bildsprungs bei Fixation eines Probanden. Beispielhaft sieht man Sakkaden und größere Fixationsänderungen. Die schwarzen vertikalen Linien markieren SLO Bilder, in denen die Geschwindigkeit der Augenbewegung annähernd konstant war. Schwarze Kreuze im linken Plot zeigen die Augenbewegungen, wie sie mit der zuvor verfügbaren Methode ermittelt wurden. Die Werte für den x und y offset sind in Einheiten von HighSpeed Pixeln der SLO Bildgebung gegeben ( $\sim 11.4\mu\text{m}$  pro Pixel auf der Retina). Die Zeitauflösung ist etwa 2ms, größere Lücken entstehen beim Rücksprung des y-Scanners.

## AP4 Numerik und Applikation

Während der Projektlaufzeit zeigte sich, dass die vom Verbundpartner BMO entwickelten Algorithmen zur Bewegungs- und Phasenkorrektur ausschließlich in nachgelagerten Prozessierungsschritten der aufgenommenen Daten stattfinden kann. Eine Verarbeitung in Echtzeit war weder notwendig noch ohne großen zusätzlichen Aufwand realisierbar.

Hinsichtlich der anvisierten Applikationen wurde entschieden, sich auf zwei Hauptfelder zu fokussieren: die numerische Aberrationskorrektur und die Optoretinographie.

Werden OCT-Daten phasenstabil aufgenommen oder phasenstabil korrigiert, können die vom Auge eingetragenen individuellen Aberrationen korrigiert werden, ohne dass adaptive optische Elemente verwendet werden. Optische Aberrationen des Auges bestimmen die Größe und Struktur der Point-Spread-Funktion (PSF), eine digitale Korrektur führt zu einer verbesserten lateralen Auflösung. Der Gewinn an optischer Auflösung ist umso größer, je mehr Aberrationen eingetragene wurden, was für größere Strahldurchmesser des OCT (höhere Numerische Apertur) und größere Durchmesser der Augenpupille (bei Mydriasis) der Fall ist. Mit dem Forschungsgerät konnte das BMO an Phasenkorrekturalgorithmen arbeiten und eine digitale Korrektur demonstrieren, die trotz der eher kleinen Numerischen Apertur des OCT-Systems auf enface Bildern gut sichtbar war.

Dieses positive Ergebnis kann als Grundlage für spätere Entwicklungen dienen, bei der konzeptionell ein Gerätedesign auf zelluläre Auflösung zielt.

Für die Optoretinographie musste ein geeignetes Schema und Aufnahmeprotokoll für die Stimulation der Netzhaut erprobt werden. Die Antwort der Photorezeptoren auf einen Stimulus konnte am BMO in ersten Versuchsmessungen und mit aufwändiger Nachverarbeitung der OCT-Daten nachgewiesen werden. Zum aktuellen Zeitpunkt wird die Versuchsanordnung noch optimiert, so dass die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet werden kann.

## AP5 Modulintegration und System

In diesem Arbeitspaket arbeitete HE daran, den bestehenden Laboraufbau in ein abgeschlossenes und elektromagnetisch abgeschirmtes Gerät zu überführen und die Voraussetzungen für eine „sonstige klinische Prüfung“ gemäß MDR zu erfüllen.

Die neuen Module -OCT Engine und Scan-Einheit- wurden ins Spectralis integriert. Die Kombination von SLO mit der neuen OCT Wellenlänge von 1060nm (gegenüber 880nm im kommerziellen Gerät) erforderte die Spezifikation, die Fertigung und die Montage von neuen Optiken im Kamerakopf. Die optische Weglänge musste im Sample-Arm variabel bezüglich der vorliegenden Refraktionseinstellung am Gerät angepasst werden können. Daher wurde ein Retroreflektor inklusive Schrittmotor und Ansteuerung im Sample-Arm implementiert, der über die Softwareschnittstelle angesprochen werden konnte.

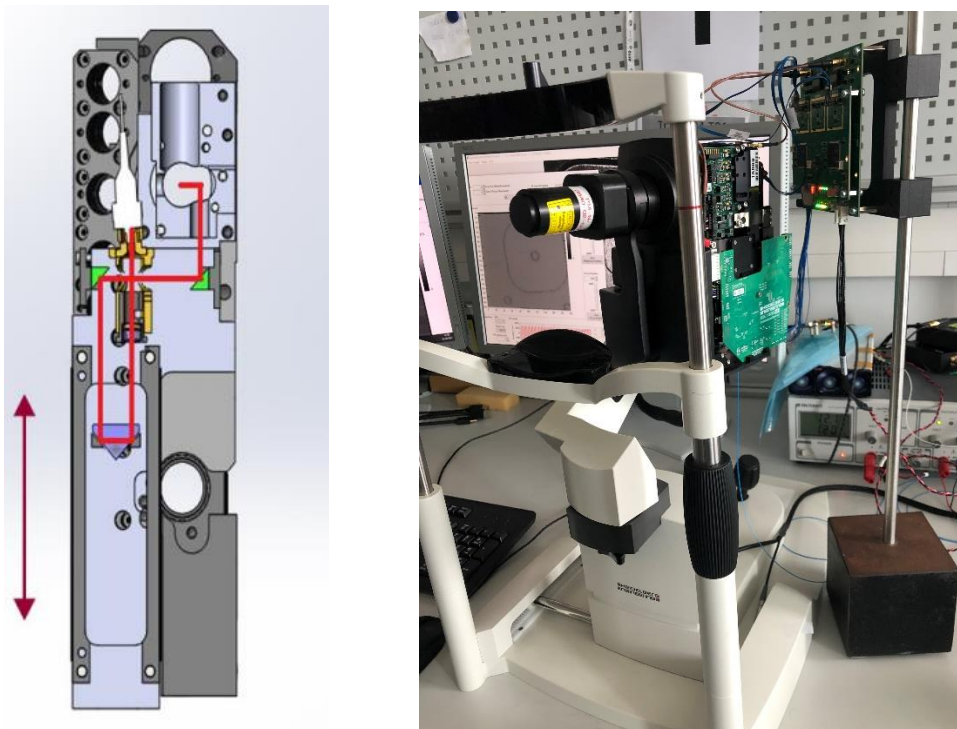


Abbildung 5: links: Kameraseitig wird das OCT-Licht über die Faser (oben links) eingekoppelt. Die optische Weglänge kann durch einen Schrittmotor mit Retroreflektor variiert und an den Probanden angepasst werden. Anschließend wird die Scaneinheit (oben rechts) durchlaufen; rechts: Laboraufbau des Kamerakopfes.

Zur Durchführung optoretinographischer Messungen war eine Stimuluseinheit erforderlich, die es ermöglicht, spezifische Bereiche der Netzhaut mittels Lichtpulsen gezielt zu stimulieren, um die neuronale Funktion der Retina zu erfassen. Dabei konnte ein beim Gerät bereits vorhandener Strahlengang genutzt werden, über den auch das Fixationstarget eingeblendet wird.

Dem Probanden muss beim Blick in die Kamera eine Fixiermarke dargeboten werden, so dass durch die Blickrichtung die Bildgebung auf ein gewünschtes Areal gezielt werden kann und die Position möglichst stabil gehalten wird. Um beide Funktionen – Einblendung eines Stimulus und einer Fixiermarke – zu vereinen ohne den Bauraum zu vergrößern, wurden zwei Ansätze verfolgt.

Ein hochauflösendes OLED-Microdisplay (0,61“, 2600x2088 Pixel, monochrom white) wurde ausgewählt und in die Kamera montiert. Über eine einfache Python-Applikation kann das Display flexibel programmiert werden und somit dem Probanden gleichzeitig eine Fixiermarke wie auch definierte Varianten von Stimuli darbieten. Dabei können die Helligkeit des Stimulus, seine Position und flächige Ausdehnung sowie die zeitliche Abfolge variiert werden. Ein Nachteil dieser Variante besteht – aufgrund der Helligkeitsanforderung für den Stimulus – in der Auswahl eines Weißlicht-OLEDs, so dass auch die Fixiermarke ungünstig hell und weiß erscheint.

In einer zweiten Version wurde in der 3x3 Matrix der herkömmlichen blauen Fixationsdioden die mittlere Diode durch eine Weißlichtdiode ersetzt und die Maske entsprechend einer gewünschten flächigen kreisförmigen Beleuchtung von etwa 2.5mm Durchmesser (auf der Retina) angepasst.

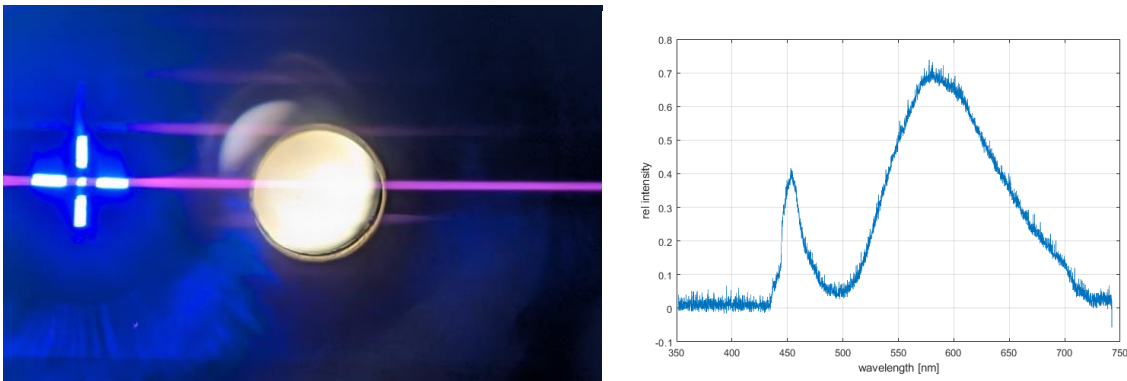


Abbildung 6: Beim Blick in die Kamera zeigt sich dem Probanden die Fixiermarke (blaues Kreuz, links) und der kreisförmige Weißlicht-LED Stimulus. (Hier ist zusätzlich der SLO Scan bei angehaltenem y-Scanner zu sehen). Rechts: Spektrum der Weißlicht-LED

Beim Demonstrator wurde final die zweite Version implementiert, da sich durch eine variable Bestromung die Helligkeit besser steuern ließ. Die OLED Version konnte die Detektion von ORG-Signalen nicht zuverlässig auslösen; dabei blieb unklar, ob dies möglicherweise auf unzureichende Helligkeit zurückzuführen war.

Die Auswahl des Scan-Patterns und die Steuerung der OCT-Aufnahme kann über eine in LabVIEW programmierte Bedienoberfläche erfolgen. Beim Starten einer Datenacquisition wird nur eine Teilmenge der aufgenommenen OCT-Daten in Echtzeit visualisiert. Die gleichzeitige Speicherung aller Daten wurde in einen separaten Thread ausgelagert. Dies war für die Optoretinographie essentiell um in der etwa 8s lang währenden Aufnahme keine Datenlücken zu generieren.

Die sicherheitsrelevanten Fragestellungen, die für eine klinische Evaluierung erforderlich waren, nahmen einen erheblichen zeitlichen Aufwand in Anspruch. In der Firmware wurden Schutzmechanismen implementiert, die sowohl die optische Leistung als auch die Funktion der Scanner kontinuierlich überwachen. Im Fehlerfall erfolgt eine automatische Abschaltung der Lichtquelle zur Gewährleistung der Patientensicherheit.

Auf konstruktiver Ebene wurden alle Baugruppen so integriert, dass – mit geringfügigen Anpassungen – ein Gehäusekonzept realisiert werden konnte, das dem des Spectralis

ähnelt. Sowohl der Kamerakopf als auch die Back-End-Einheit wurden mit einem elektrisch geschirmten Gehäuse verschlossen. Die Spannungsversorgung erfolgt über ein medizinisch zertifiziertes 24V-Netzteil, das hinsichtlich der elektrischen Sicherheit als unkritisch einzustufen ist.

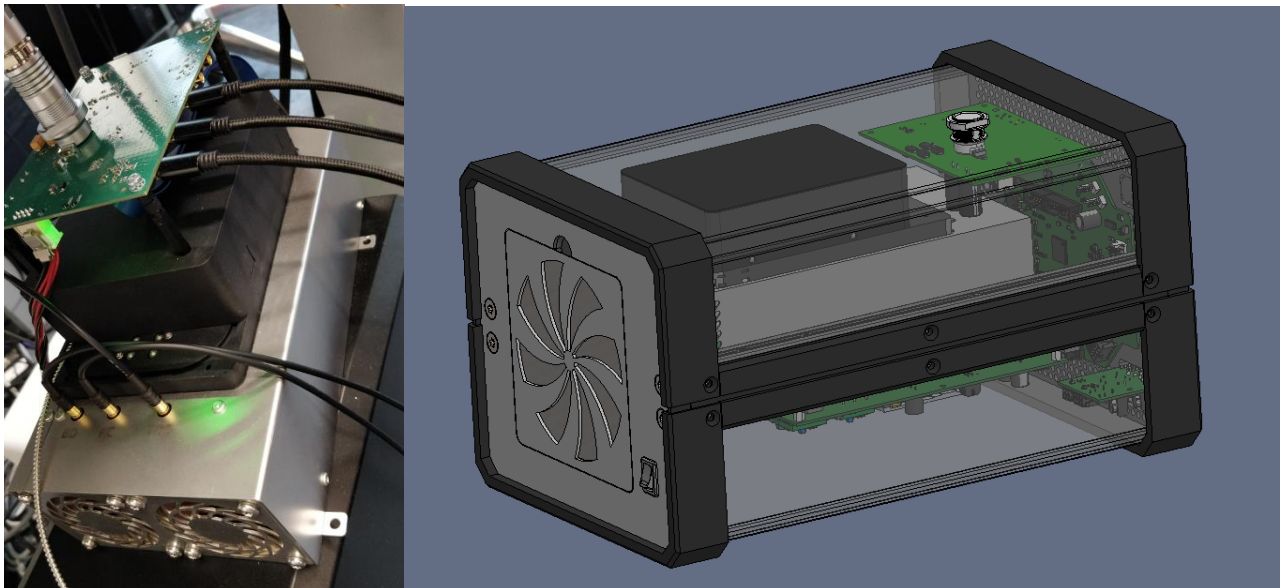


Abbildung 7: Gehäusekonzept für die Montage der OCT Engine - links noch als Laboraufbau, rechts final in der Back-End Unit montiert.

In Zusammenarbeit mit dem Projektpartner MLL wurden die EMV-Messungen (elektromagnetische Verträglichkeit) in einem externen Prüflabor durchgeführt. Die im Rahmen der OCT-Implementierung umgesetzten technischen und konstruktiven Maßnahmen fielen dabei insgesamt positiv aus. Herausfordernd erwies sich jedoch die HDMI-Schnittstelle des OLED-Displays, dessen elektromagnetische Abstrahlung die zulässigen Grenzwerte deutlich überschritt. Durch den Einsatz eines optischen HDMI-Kabels in Kombination mit zusätzlichen Schirmungsmaßnahmen konnte dieses Problem erfolgreich gelöst werden.

Eine Lasersicherheitsanalyse gemäß den geltenden Normen wurde durchgeführt und den Projektpartnern zur Unterstützung für die Beantragung der klinischen Studie bereitgestellt. Die auf das Auge applizierte OCT-Leistung von 3mW stellt in Kombination mit den geplanten Scan-Mustern kein Risiko dar. Das System erfüllt die Anforderungen an die Augensicherheit.

Die für eine „sonstige klinische Prüfung“ nach MDR geforderte Dokumentation wurde vom MLL zusammengestellt, HE unterstützte dabei mit einer Systembeschreibung und der Risikoanalyse.

Mit dem Abschluss des Teilprojekts durch HE stand die Durchführung der klinischen Studie unmittelbar bevor. Der bei der zuständigen Ethikkommission eingereichte Antrag wurde positiv bewertet. HE wird das Verbundprojekt weiterhin begleiten und bei Bedarf auch technische Unterstützung leisten.



Abbildung 8: Der HoloOCT Demonstrator, wie er mit Abschluss des Teilprojekts für die klinische Evaluierung zur Verfügung steht.

## 2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Im Teilvorhaben von HE ist der größte Anteil der Ausgaben durch Personalkosten entstanden. In Hinblick auf die geleisteten Arbeiten erscheinen diese gerechtfertigt. Die konzeptionelle Arbeit und die technische Durchführung konnten fast ausschließlich durch Fachleute und Spezialisten wie Optikdesigner, Konstrukteure, Elektroniker und Softwareentwickler geleistet werden.

Durch den Aufbau von zwei Systemen - einem Demonstrator, der für die klinische Umgebung geeignet ist, sowie einem Laborsystem - sind Sachkosten im unten angegebenen Umfang entstanden. Materialkosten für ein drittes System konnte eingespart werden. Nachfolgende Tabelle zeigt die Ausgaben im Überblick.

Kostenart	Entstandene Kosten
Personal	649.758.29
Unteraufträge	
Material	56.072.99
Reisen	984.24
Abschreibungen	
Verwaltungskosten	178.139.14
<b>Summe</b>	<b>874.954.66</b>

## 3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die im Rahmen des Verbundprojekts durchgeführten Arbeiten erwiesen sich als notwendig um die angestrebten Projektziele zu erreichen. Die komplexe Technologie sowie die Anforderungen an Sicherheit, Funktionalität und klinische Anwendbarkeit machten umfangreiche Entwicklungsarbeiten durch hochqualifizierte Mitarbeiter erforderlich. Die notwendigen Ressourcen entsprachen im Wesentlichen der im Projektantrag beschriebenen Arbeitsplanung.

Die enge Zusammenarbeit mit den Projektpartnern ermöglichte eine zielgerichtete und effektive Umsetzung der Projektinhalte.

## 4. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit der Ergebnisse und der Erfahrungen

Zum Zeitpunkt des Abschlusses des Teilvorhabens befinden sich zwei Projektpartner des Verbundvorhabens in der finalen Vorbereitungsphase für eine „sonstige klinische Prüfung“. Ziel der Studie ist es, die Machbarkeit der holographischen OCT im klinischen Umfeld zu evaluieren, mit besonderem Fokus auf die Anwendung der Optoretinographie.

Im Rahmen der Untersuchung werden Erkenntnisse zu potenziell limitierenden Faktoren bei der Anwendung am Patienten erwartet. Darüber hinaus sollen Hinweise auf den klinischen Mehrwert funktioneller Bildgebung gewonnen werden. Eine unmittelbare Produktentwicklung ist im Anschluss an die Studie nicht vorgesehen. Dennoch können die Ergebnisse wertvolle Impulse für die zukünftige strategische Ausrichtung und Weiterentwicklung potenzieller

Produktlösungen liefern.

Eine Verwertbarkeit der Ergebnisse kann abschließend erst nach der Studiendurchführung und der Auswertung der Daten erfolgen. HE wird das Verbundprojekt weiter begleiten und bei Bedarf auch technisch unterstützen.

Das realisierte Laborsystem kann zur Untersuchung bereits identifizierter technischer Probleme verwendet werden und bei der Weiterentwicklung und Testung der OCT-Komponenten unterstützen. Außerdem können eigene Untersuchungen zur phasensensitiven OCT durchgeführt werden.

#### **5. Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens**

Während der Durchführung des Vorhabens sind keine Ergebnisse oder Fortschritte bekannt geworden, die in unmittelbarem Zusammenhang mit den Zielen dieses Teilvorhabens standen oder es obsolet gemacht hätten.

#### **6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichung der Ergebnisse**

Zum Zeitpunkt der Berichterstellung hat HE keine Projektergebnisse veröffentlicht. Es wird erwartet, dass nach Durchführung und Auswertung der Daten aus der nachgelagerten „sonstigen klinischen Prüfung“ Veröffentlichungen hervorgehen werden.