

# Sachbericht zum Verwendungsnachweis

## Teil 1: Kurzbericht

<b>Zuwendungsempfänger</b>	<b>Förderkennzeichen</b>
Universität Kassel, Fachgebiet Mestechnik	16LW0418
<b>Vorhabensbeschreibung</b>	<b>Akronym</b>
Entwicklung eines echtzeitfähigen Vollfeld-OCT für 3D-Tomografien an biologischem Gewebe	EVOCT
<b>Laufzeit des Vorhabens</b>	<b>Berichtszeitraum</b>
01.10.2023 – 30.09.2024	01.10.2023 – 30.09.2024

Die moderne Medizin und Biomedizin steht vor der Herausforderung, immer anspruchsvollere und komplexere Therapien entwickeln zu müssen. Dies erfolgt auf der Grundlage präziser diagnostischer Verfahren. Ein Schlüssel ist deshalb die Analyse von 3D-Zellkulturen wie Sphäroiden und Organoiden, die menschliche Gewebestrukturen realistischer abbilden als herkömmliche 2D-Modelle. Diese 3D-Systeme sind insbesondere für die Krebsforschung und die personalisierte Medizin von großer Bedeutung, da sie es ermöglichen, Wirkstoffe direkt an patienteneigenen Zellverbänden zu testen. Bestehende bildgebende Verfahren - vor allem fluoreszenzbasierte Methoden - stoßen hier jedoch an ihre Grenzen: Die Phototoxizität schädigt lebende Zellen, die Eindringtiefe reicht für dicke Gewebestrukturen nicht aus und die Präparation der Proben mit Fluoreszenzmarkern ist zeit- und kostenintensiv.

Vor diesem Hintergrund zielte das Projekt EVOCT auf die Entwicklung eines markierungsfreien, hochauflösenden Vollfeld-OCT-Systems (FF-OCT), das speziell für die 3D-Analyse lebender Zellen optimiert ist. Die Optische Kohärenztomographie (OCT) bietet hier ein vielversprechendes Potenzial, da sie ohne schädliche Laser oder Marker auskommt. Bisherige OCT-Systeme sind jedoch für die Anforderungen der 3D-Zellkulturforschung nicht geeignet: Punktuell messende Sensoren (z.B. FD-OCT) benötigen lange Scanzeiten, während erste kommerzielle FF-OCT-Lösungen teuer und unpraktisch sind.

Das Projekt baute auf langjähriger Expertise des Fachgebiets Messtechnik an der Universität Kassel im Bereich der Weißlichtinterferometrie auf und kombinierte diese mit neuartigen Methoden und Algorithmen zur Erzeugung und Auswertung der Interferenzsignale. Kernstück der Entwicklung war ein Linnik-Interferometer, das durch einen innovativen Signalauswertungsalgorithmus ergänzt wurde. Dieser Algorithmus nutzt phasenverschobene Bilder (jeweils um 90° versetzt), um Stör- und Gleichanteile durch Subtraktion zweier um 180° phasenverschobener Interferogramme zu eliminieren und gleichzeitig die Datenmenge drastisch zu reduzieren. Während herkömmliche OCT-Systeme für eine 3D-Tomographie mit einem Scanbereich von 10 µm bis zu 400 Einzelbilder benötigen, genügen mit dem neuen System 40 Aufnahmen - eine Reduktion um den Faktor 10. Dies ermöglicht nicht nur Echtzeitaufnahmen von 0,3 mm<sup>3</sup> großen Volumina in Sekundenbruchteilen, sondern auch eine höhere Eindringtiefe durch verbesserte Rauschunterdrückung.

Das Ziel der Sondierungsphase war primär die Untersuchung der Marktchancen und die Analyse von aussichtsreichen Verwertungsoptionen. Fluoreszenzbasierte Mikroskopieverfahren haben sich in den Biowissenschaften durchgesetzt und werden aktuell für eine Vielzahl an Anwendungen in der Forschung und Entwicklung eingesetzt. Darunter ist das Weitfeld-Fluoreszenzmikroskop die einfachste und am häufigsten eingesetzte Form der Bildgebung dieser Art. Allerdings eignet sich dieses Verfahren in der Regel lediglich zur Darstellung von zweidimensionalen biologischen Proben. Gegenwärtig werden jedoch zunehmend 3D-Zellkulturen eingesetzt. Grund hierfür ist die Besonderheit, dass 3D-Zellkulturen die In-vivo-Bedingungen deutlich präziser nachahmen und abbilden können, während der Einsatz von 2D-Zellkulturen mitunter zu Fehlinterpretationen führen kann. Aufgrund dieser Vorteile gewinnen 3D-Zellkulturen bspw. in der Entwicklung von Krebsmedikamenten immer mehr an Bedeutung. Der Einsatz des in EVOCT vorgeschlagenen

innovativen OCT-Konzepts stellt insbesondere im Bereich des Hochdurchsatzscreenings (HCS) an 3D-Zellkulturen eine aussichtsreiche Verwertungsoption dar. Im Rahmen des Vorhabens wurden eine initiale IP-Analyse sowie eine FtO-Recherche durchgeführt. Die Umsetzung erfolgte in enger Abstimmung mit Forschungspartnern: Die Patentabteilung der Universität Kassel und die KLEOS GmbH bestätigten in unabhängigen Freedom-to-Operate-Analysen, dass das Konzept frei von Patentkonflikten ist. Gleichzeitig flossen Erkenntnisse aus bestehenden Patenten aus dem Bereich der Messtechnik ein, beispielsweise zur präzisen Kalibrierung der als Referenzspiegel verwendeten Schwingspiegel. Praxistests an technischen Oberflächen zeigten, dass das System mit entsprechend hochauflösenden Mikroskopobjektiven eine laterale Auflösung im Submikrometerbereich erreichen kann. Ein entscheidender Vorteil gegenüber kommerziellen OCT-Geräten, die für vergleichbare Volumina eine Minute benötigen, ist die bereits genannten kurze Zeitspanne zur Datenerfassung. Durch erste technische, orientierende Voruntersuchungen konnte die technische Machbarkeit bestätigt werden.

In Zukunft könnte das System nicht nur die Medikamentenentwicklung beschleunigen, sondern auch die Automatisierung von Laborprozessen vorantreiben, da aufwändige Probenvorbereitungen entfallen. Das Gesamtergebnis des Vorhabens wird insgesamt als positiv gewertet. Sämtliche Ziele und Meilensteine wurden erreicht. Durch die erfolgreiche Sondierungsphase liegen ausführliche und belastbare Markt-, Konkurrenz-, sowie Verwertungsanalysen vor. Diese Untersuchungen bieten eine solide Basis, um eine weiterführende Förderung für das Projekt zu akquirieren. Die kurzfristigen Erfolgsaussichten für das Vorhaben liegen vor allem in der Fertigstellung des opto-mechanischen Grundaufbaus und der Bestätigung des Proof-of-Principle durch erfolgreiche Benchmarking-Tests. Diese Schritte können unter der Voraussetzung, dass eine Folgefinanzierung gesichert werden kann, innerhalb der nächsten zwei Jahre abgeschlossen werden.

Die Verwertungsoption als Standalone-Gerät im Bereich der Hochdurchsatzscreenings (HCS) an 3D-Zellkulturen ermöglicht auch die Verwertungsoption im Rahmen der Ausgründung eines innovativen Spin-off-Unternehmens zur Kommerzialisierung des mit EVOCT verfolgten Ansatzes. Das Projekt unterstreicht damit, wie eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und der Transfer etablierter Messtechnik in die Lebenswissenschaften Innovationen hervorbringen können.

# Sachbericht zum Verwendungsnachweis

## Teil 2: Eingehende Darstellung

<b>Zuwendungsempfänger</b>	<b>Förderkennzeichen</b>
Universität Kassel, Fachgebiet Mestechnik	16LW0418
<b>Vorhabensbeschreibung</b>	<b>Akronym</b>
Entwicklung eines echtzeitfähigen Vollfeld-OCT für 3D-Tomografien an biologischem Gewebe	EVOCT
<b>Laufzeit des Vorhabens</b>	<b>Berichtszeitraum</b>
01.10.2023 – 30.09.2024	01.10.2023 – 30.09.2024

### 1. Einleitung und Zusammenfassung

Fortschritte in der Medizin und Biomedizin basieren vielfach auf neuen oder erweiterten diagnostischen Verfahren als Grundlage für therapeutische Entwicklungen. Bei der Untersuchung von Zellen und Biomolekülen haben sich in den letzten Jahrzehnten fluoreszenzbasierte Messprinzipien durchgesetzt und sich zwischenzeitlich als Goldstandard etabliert. Allerdings weisen fluoreszenzbasierte Technologien einige Nachteile und Limitierungen auf. Insbesondere führt das Photobleaching sowie die Phototoxizität dieser Methoden bei der Langzeituntersuchung in der Lebendzellanalyse zu erheblichen Problemen. Diese Effekte werden bei der Untersuchung und vor allem beim Hochdurchsatzscreening von 3D-Zellkulturen, darunter Sphäroide und komplexe Organoide, verstärkt. Um In-vivo-Vorgänge besser nachahmen bzw. abbilden zu können, ist ein Trend hin zur Beschleunigung therapeutischer Entwicklungen auf Basis von 3D-Zellkulturen ersichtlich. Die mit heutigen Methoden verbundenen toxischen Effekte mindern jedoch die Aussagekraft von Modellsystemen für neuartige Therapieansätze. Ein großes Anwendungsgebiet der 3D-Zellkulturen ist bspw. die Entwicklung von neuen Krebsmedikamenten oder die funktionelle Präzisionsmedizin. Die zuvor genannten Limitierungen der gegenwärtig mit dem Fokus auf Untersuchung und Darstellung von 3D-Strukturen eingesetzten Analyseprinzipien sind trotz der unbestrittenen Vorteile gegenüber 2D-Zellkulturen bei 3D-Zellkulturen nur begrenzt einsetzbar. Um das Einsatzpotential von 3D-Zellkulturen vollumfänglich auszuschöpfen, bedarf es eines 3D-fähigen Mikroskops, welches die zuvor genannten Limitierungen behebt. Ein markierungsfreies, nichtinvasives bildgebendes Verfahren zur 3D-Erfassung von Gewebestrukturen, dessen Potential bisher nur sehr eingeschränkt genutzt wird, ist die Optische Kohärenztomographie (Optical Coherence Tomography, OCT). Während diese Technologie in der Ophthalmologie seit Jahrzehnten einen hohen Stellenwert und große Akzeptanz genießt, werden die Einsatzmöglichkeiten in Zusammenhang mit 3D-Zellstrukturen kaum wahrgenommen. Dieser Umstand ist auch dadurch begründet, dass bis auf wenige Ausnahmen ausschließlich punktförmig messende Sensoren kommerzialisiert sind, welche im Vergleich zu flächenhaft messenden Mikroskopsystemen zusätzliche physikalische

Limitierungen besitzen. Ein Beispiel hierzu ist die Abhängigkeit des axialen Messbereichs von der Schärfentiefe, wodurch zwangsläufig ein Trade-off existiert, wenn das Messvolumen lediglich lateral gescannt wird. Weitere Einschränkungen gegenwärtiger OCT-Systeme liegen vor allem in der vergleichsweise langen Zeitdauer zur Ermittlung eines Tomogramms, der beschränkten lateralen Auflösung und der begrenzten Eindringtiefe von Licht in biologisches Gewebe. Zudem ist die Notwendigkeit von speziellen optischen und opto-mechanischen Bauteilen ein Kostentreiber. Ziel des Vorhabens ECOCT bzw. der daran anknüpfenden technischen Entwicklung ist deshalb ein kostengünstiges Vollfeld-OCT-System mit hoher Auflösung, hoher Aufnahmegeschwindigkeit und geringer Störanfälligkeit. Dieses nutzt einen neuartigen Signalaufnahme- und Auswertalgorithmus. Der Hauptvorteil des neuen Bildaufnahme- und Auswertkonzepts gegenüber der konventionellen kohärenzscannenden Interferometrie ist die drastisch reduzierte Datenmenge zur Ermittlung eines lateral hochaufgelösten 3D-Tomogramms. Dabei werden jeweils um 180° gegeneinander phasenverschobene Bilder voneinander subtrahiert, so dass Gleich- und Störanteile effektiv unterdrückt werden. Folglich ist zu erwarten, dass eine höhere Gewebeeindringtiefe als bei konventionellen OCT-Sensoren erreicht und damit eine der größten Limitierungen gegenwärtiger Systeme überwunden wird. Zusätzlich werden die Datenerfassungsraten punktförmiger OCT-Sensoren bei zeitgleicher Nutzung aller Vorteile der FF-OCT deutlich übertroffen.

## **2. Aufzählung der wichtigsten wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse.**

### **AP 1/ AP 2: Orientierende Voruntersuchungen**

Das vorrangige Ziel des vorliegenden Vorhabens besteht in der Entwicklung eines kostengünstigen Vollfeld-OCT-Systems, das sich durch eine hohe Auflösung, eine hohe Aufnahmegeschwindigkeit und eine geringe Störanfälligkeit auszeichnet. Der vereinfachte schematische Aufbau ist in Abb. 1a dargestellt. Das Messsystem basiert auf einem Linnik-Interferometer und nutzt einen neuartigen Signalaufnahme- und Auswertalgorithmus, wodurch die Datenmenge zur Ermittlung eines lateral hochaufgelösten 3D-Tomogramms enorm reduziert wird. Das Messprinzip beruht auf der Aufnahme von vier um jeweils 90° gegeneinander phasenverschobenen OCT-Bildern in einer kurzen Zeitspanne von ca. 100 µs. In der Folge ist der Sensor in der Lage, mehrere hochaufgelöste 3D-Tomogramme pro Sekunde aufzuzeichnen. Die Alleinstellungsmerkmale können durch die Auswertung dieser Tomogramme in Echtzeit maßgeblich erhöht werden. Es ist vorgesehen, in AP1 den Zeitbedarf für die Auswertung eines 3D-Tomogramms zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde frühzeitig eine Grafikkarte (RTX 4090) beschafft, um die Echtzeitfähigkeit der Auswertung zu validieren. Im Berichtszeitraum konnte festgestellt werden, dass die Messdauer die Auswertedauer erheblich übertrifft. Diese Diskrepanz lässt sich durch die Einfachheit des

Auswerteargorithmus erklären, welcher lediglich ressourcenschonende mathematische Grundoperationen in Bezug auf die Rechenleistung erfordert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterstreichen die Notwendigkeit des AP2, da der limitierende Faktor für die Aufnahmegeschwindigkeit, wie vorhergesehen, der Kamerasensor ist. Um dieser Limitierung entgegenzuwirken, bieten sich aufgrund des speziellen Auswerteargorithmus zwei weitere

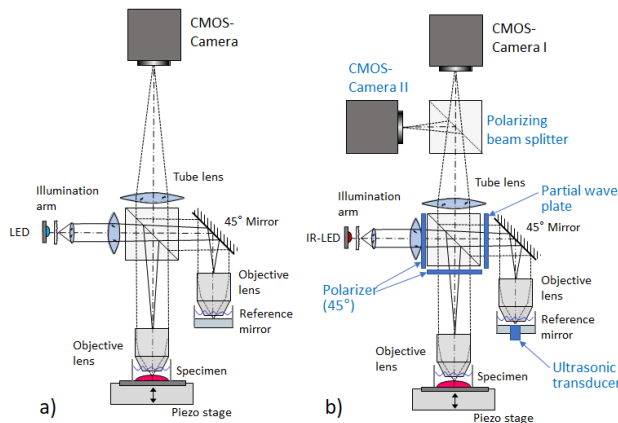


Abb. 1: a) Anordnung eines Linnik-Interferenzmikroskops mit zwei Wasser-Immersionsobjektiven, b) polarisationsoptische Variante zur Realisierung des neuartigen FF-OCT Systems; die gegenüber der Grundkonfiguration (a) zusätzlichen Komponenten sind durch blaue Schrift gekennzeichnet.

Aufbauformen für ein Interferenzmikroskop an, die sich durch eine Zweikanal-Aufnahme mit zwei Kameras hervorheben. Ziel von AP2 war es, die technische Machbarkeit durch den Aufbau und die Validierung dieser beiden Varianten zu gewährleisten. Zu diesem Zweck wurde zunächst eine Lösung verfolgt, bei der zwei Kameras wechselweise um  $90^\circ$  phasenverschobene Bilder aufnehmen. Zur Umschaltung von einer Kamera auf die andere wurde ein optischer Schalter in Form eines Mikrospiegelarrays (DMD) im

Strahlengang eingesetzt. Hierzu wurde ein bestehender Mesaufbau im AP2 erweitert. Die Experimente, die durchgeführt wurden, zeigten jedoch, dass mit dieser Aufbauform keine brauchbaren Aufzeichnungen erzielt werden können. In der Folge wurde im weiteren Projektverlauf ein weiterer, auf polarisationsoptischen Prinzipien basierender Ansatz (vgl. Abb. 1b) untersucht, der die simultane Trennung von um  $180^\circ$  phasenverschobenen Bildern ermöglicht. Im Berichtszeitraum wurde hierfür der bestehende Aufbau erneut erweitert. Eine Viertelwellenplatte wurde in den Referenzarm eingebracht, die bei zweifachem Lichtdurchlauf eine Phasenverschiebung von  $180^\circ$  erzeugt. In diesem Fall sind die Bilder der Kameras I und II um näherungsweise  $180^\circ$  phasenverschoben und der Schwingspiegel erzeugt zwischen zwei Bildaufnahmen eine Phasenverschiebung von ca.  $90^\circ$ . Dieser erweiterte OCT-Sensor ist in Abb. 2 dargestellt. Im Berichtszeitraum wurden die erforderlichen polarisationsoptischen Komponenten durch die Projektmittel finanziert und beschafft. Erste Messergebnisse haben gezeigt, dass die geforderte technische Machbarkeit mit dieser zweiten Aufbauvariante innerhalb der Projektlaufzeit erreicht werden konnte.

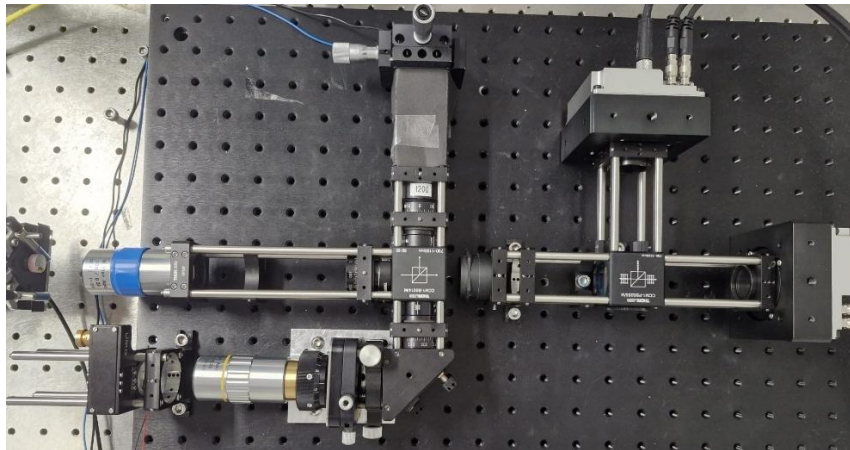


Abb. 2 Foto: Linnik-Interferometer mit simultaner polarisationsoptischer Kanaltrennung

### **AP 3: IP-Analyse und Erarbeitung einer Schutzrechtstrategie sowie Durchführung und Auswertung einer initialen FtO-Analyse**

Aus dem Ergebnis einer initialen FtO-Recherche geht ein Freedom-to-operate bei einem überschaubaren Stand der Technik hervor. Die vorliegende Untersuchung stützt sich auf Rechercheberichte zweier Institutionen, die parallel eine FtO-Recherche durchgeführt haben. Eine der Recherchen wurde von Frau Dr. Krömker an der Universität Kassel durchgeführt. Frau Krömker verfügt über eine langjährige Expertise in der Durchführung von FtO- und Standard-Technik-Recherchen, die sie sich zuvor als hauptamtliche Leiterin der Gino GmbH für die Universität Kassel erworben hat. Die Recherche basiert auf einer umfangreichen, gezielten Schlagwortsuche in zuvor analysierten Patentklassen. Eine zweite FtO-Recherche wurde durch die KLEOS GmbH aus Braunschweig durchgeführt. Letztere basiert auf einer semantischen Suche, die mittels einer neuartigen KI-Methode durchgeführt wird. Auch diese Recherche sieht keine Einschränkung in der weltweiten Freedom-to-operate, da die meisten Entwicklungen auf diesem Gebiet nicht auf einer neuartigen Signalverarbeitung mit entsprechender Aktorik basieren und folglich konventionelle Auswertelgorithmen einsetzen. Zudem wurde kein Schutzrecht gefunden, welches die charakteristischen Merkmale des vorliegenden Projektes in ähnlichem Zusammenhang und Umfang bereits beschreibt.

Die aufbautechnische Besonderheit bzw. das technische Alleinstellungsmerkmal des hier untersuchten Messprinzips ist die Schwingungsanregung des Referenzspiegels, die eine zentrale Rolle bei der synchronen Ansteuerung des Gesamtsystems besitzt und die notwendige Phasenverschiebung zwischen den jeweiligen Aufnahmen hervorruft. Das Fachgebiet Messtechnik weist ein profundes Know-how in diesem technologischen Umfeld auf. Dies betrifft insbesondere die Schwingungsanregung des Referenzspiegels, wie sie in ähnlicher Komplexität in der Vergangenheit bereits in mehreren im Fachgebiet erfundenen, bereits patentierten Verfahren eingesetzt wurde. Eine dieser Patentschriften beschreibt eine Kalibration, um durch eine mit einer Schwingspiegelanregung synchronisierte stroboskopische

Beleuchtung je um 90° phasenverschobene Interferenzbilddaufnahmen in unmittelbar aufeinanderfolgenden Integrationsintervallen der Kamera vorzunehmen. Eine Vorab-Prüfung durch die Universität Kassel hat gezeigt, dass diese Patentschrift voraussichtlich die Alleinstellungsmerkmale des diesem Bericht zugrundeliegenden OCT-Sensors in ausreichendem Umfang schützt. Aus diesem Grund wurde bereits veranlasst, dass das Patent dem Vorhaben zugeordnet wird und die Vertriebsbestrebungen für dieses Patent nicht weiterverfolgt werden. Eine Erweiterung des Patentschutzes ist zunächst nicht ausgeschlossen.

#### **AP 4: Markt- und Konkurrenzanalyse**

In Arbeitspaket 4 war eine eingehende Markt- und Konkurrenzanalyse vorgesehen. Bei der Bearbeitung wurde die Marktanalyse im Rahmen eines Dienstleistungsauftrages von der Atrineo AG unterstützt.

Eine initiale Analyse ergab, dass der weltweite Gesamtmarkt für OCT-basierte optische Systeme im Jahr 2022 bei etwa 1,4 Mrd. EUR lag und sich bis zum Jahr 2027 laut aktueller Prognosen auf etwa 2,8 Mrd. EUR verdoppeln soll. Der deutsche Markt für OCT-basierte optische Systeme belegt mit einem Volumen von 93,4 Mio. EUR Platz 4 im weltweiten Ranking (direkt nach den USA, China und Japan; Stand 2022) mit einem erwarteten Wachstum von 14 % auf 175,2 Mio. EUR bis 2027. Den Markt dominieren Systeme für den Einsatzbereich Ophthalmologie, mit einem Anteil von etwa 74 % aller verkauften Systeme (Global und auch für Deutschland, Stand 2022). Die vorliegende Untersuchung kommt zu dem Schluss, dass sich OCT-basierte optische Systeme in der Onkologie, Kardiologie, Dermatologie und Neurologie als typische Einsatzbereiche etabliert haben. Die prozentualen Anteile dieser Systeme beliefen sich im Jahr 2022 auf 13,3 %, 8,8 %, 1,4 % und 1,3 %.

Fluoreszenzbasierte Mikroskopieverfahren haben sich in den Biowissenschaften durchgesetzt und werden aktuell für eine Vielzahl an Anwendungen in Forschung und Entwicklung eingesetzt. Darunter ist die Weitfeld-Fluoreszenzmikroskopie die einfachste und am häufigsten eingesetzte Form der Bildgebung dieser Art. Jedoch eignet sich dieses Verfahren in der Regel lediglich zur Darstellung von biologischen 2D-Proben. Gegenwärtig werden jedoch 3D-Zellkulturen immer häufiger eingesetzt. Grund hierfür ist die Besonderheit, dass 3D-Zellkulturen die In-vivo-Bedingungen deutlich präziser repräsentieren und abbilden können, während der Einsatz von 2D-Zellkulturen sogar zu Fehlinterpretationen führen kann. Aufgrund ihrer Vorteile sind 3D-Zellkulturen bspw. in der Entwicklung von Krebsmedikamenten von großer Bedeutung. Der Einsatz des innovativen OCT-Konzepts in Zusammenhang mit 3D-Zellstrukturen stellt eine aussichtsreiche Verwertungsoption dar (s. AP 4/AP 5). Deshalb wurde

hierzu eine detaillierte Markt- und Konkurrenzanalyse durchgeführt, die im Folgenden näher dargestellt und erläutert wird.

Der Markt für onkologische Präparate wird im Jahr 2024 voraussichtlich auf ca. 196 Mrd. EUR ansteigen. Die Anzahl der sich in Entwicklung befindlichen Krebsmedikamente ist innerhalb von 5 Jahren von 399 im Jahr 2006 auf 887 im Jahr 2011 angestiegen. Diese Zahl dürfte gegenwärtig um ein Vielfaches höher sein. Jedoch limitieren unzureichende Bildgebungsverfahren weiterhin den Einsatz von 3D-Zellkulturen im großen Stil. Als 3D-fähige fluoreszenzbasierte Bildgebungsverfahren haben sich kommerziell die Lichtschnittmikroskopie (engl. light sheet microscopy), die Konfokalmikroskopie (engl. laser-scanning confocal microscopy) sowie die Zwei- und Mehrphotonen-Mikroskopie (engl. multiphoton microscopy) durchgesetzt. Entsprechende Systeme finden sich in den Produktportfolios zahlreicher Anbieter, wie z. B. Zeiss und Leica Microsystems. Alle diese Systeme teilen jedoch die Eigenschaft einer punktförmigen Abtastung der Probe, wodurch ein hoher Zeitaufwand resultiert. Zudem werden die erreichbaren Eindringtiefen in den meisten Fällen den Anforderungen nicht gerecht und die Systeme verursachen durch den Einsatz von fokussierten Laserstrahlen eine hohe Phototoxizität auf die Probe. Insbesondere für das Hochdurchsatzscreening von 3D-Zellkulturen ist jedoch eine 3D-Bildgebung mit ausreichender Geschwindigkeit erforderlich, um eine Lebendzellanalyse mit ausreichender zeitlicher Auflösung auch bei hohem Durchsatz durchführen zu können. Dieser Anforderung stehen außerdem umständliche, zeitaufwendige Präparationsschritte beim Einsatz von fluoreszenzbasierten Systemen entgegen. Kommerzielle Systeme, welche nicht auf Fluoreszenz basieren, sind bereits am Markt verfügbar. Die Fa. Aurox Ltd. wirbt mit einem laser-freien flächigen Konfokalsensor. Die Besonderheit des „UnityLife“ genannten Sensors ist eine inhärente Rauschunterdrückung. Hierzu wird jedoch eine Hälfte des Kamerasensors geopfert, was zu einer deutlichen Erhöhung der Systemkomplexität führt. Zudem erreichen Konfokalsensoren die erforderlichen axialen Auflösungen in der Größenordnung von 1  $\mu\text{m}$  lediglich beim Einsatz von Mikroskopobjektiven mit hohen numerischen Aperturen. Dadurch besteht ein Trade-off zwischen großen Bildfeldern und damit geringen numerischen Aperturen und einer hohen axialen Auflösung. OCT Sensoren werden ebenfalls bereits für die Lebendzellanalyse eingesetzt. Ein Marktteilnehmer in diesem Umfeld ist das Unternehmen SCREEN aus Japan mit dem Sensor Cell3Imager Estier. Dieser Sensor bietet eine flexible Aufnahme für diverse Wellplates und verfügt über einen Inkubator für Zellkulturen. Jedoch fällt die Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 1 Minute für ein Volumen von 0,3  $\text{mm}^3$  bei einer Auflösung von 3  $\mu\text{m}$  sehr gering aus. Folglich ist ein Einsatz im Hochdurchsatzscreening unvorstellbar. Das diesem Antrag zugrundeliegende Sensorprinzip kann theoretisch pro Sekunde mehrere 3D-Tomogramme für Volumina von 0,3  $\text{mm}^3$  mit Sub-Mikrometer-Auflösung

generieren. Das vorliegende Vorhaben basiert auf der Vollfeld-OCT (Full field bzw. FF-OCT), einer Erweiterung der OCT zur Aufnahme flächenhafter Tomogramme. Durch den Einsatz geeigneter Mikroskopobjektive werden hier sehr hohe laterale Auflösungen erreicht. Jedoch ist die Geschwindigkeit der heutigen Systeme deutlich limitiert gegenüber den zuvor genannten punktförmig messenden Systemen, da zur flächenhaften Messung vergleichsweise langsame Kamerasysteme eingesetzt werden müssen, was insbesondere bei in-vivo Anwendungen problematisch ist. Fast alle kommerziell erwerbbaaren OCT-Sensoren basieren gegenwärtig auf punktförmigen Sensorprinzipien. Eine Recherche hat herausgestellt, dass nur das Fraunhofer IPT und AQUYRE Biosciences (ehemals LLTECH Management SAS, Paris) mit einem FF-OCT werben. Beide Unternehmen waren in der Vergangenheit in öffentlich geförderten Vorhaben daran beteiligt, die zuvor genannten physikalischen Limitierungen der FF-OCT zu beheben. Jedoch unterscheiden sich beide Entwicklungen grundsätzlich von dem Lösungsansatz, der im hier vorliegenden Vorhaben verfolgt wird.

In der Dermatologie als weiterem Anwendungsfeld werden OCT-Sensoren routinemäßig zur bildgebenden Darstellung des weißen Hautkrebses (Plattenepithel- und Basalzellkarzinom) eingesetzt. Einen speziellen Sensor hierfür bietet das Unternehmen Michelson Diagnostics Ltd mit seinem Produkt „VivoSight DX“. Um ein 3D-Tomogramm zu erhalten, wird punktförmig über die Probe gerastert, wobei die Aufnahme eines 6 mm x 6 mm großen Bildfeldes mit einer Auflösung von 5-8  $\mu\text{m}$  ca. 30 Sekunden beansprucht. Ein Mitbewerber in diesem Marktumfeld ist das Unternehmen DAMAE Medical aus Paris. Der Sensor „DeepLive“ basiert auf einem linienscannenden Konfokal-OCT (engl. linescanning confocal OCT, kurz LC-OCT). Während beide Sensoren über einen flexiblen, handgeführten Messkopf verfügen, sind die Auflösung und auch die Messzeit vergleichbar.

#### **AP 5: Entwicklung von Verwertungsszenarien**

#### **AP 6: Bewertung der Verwertungsszenarien**

Im Berichtszeitraum wurden primär die Verwertungsmöglichkeiten der FF-OCT in biowissenschaftlichen und medizinischen Anwendungen untersucht, insbesondere auch vor dem Hintergrund der deutlich erhöhten Markteintrittsschwelle bezüglich der geltenden Normen für die Zulassung. Hierzu wurden zunächst potentielle Anwendungsfelder identifiziert und analysiert. Optische Bildgebung und auch OCT kommen in diversen medizinischen Disziplinen sowie der biotechnologischen und pharmazeutischen Forschung und Entwicklung zum Einsatz. Es konnte festgestellt werden, dass die Alleinstellungsmerkmale des diesem Bericht zugrunde liegenden OCT-Sensors insbesondere in der Dermatologie zur Darstellung des weißen Hautkrebses, in der Neurochirurgie zur intraoperativen Gewebedifferenzierung sowie als Standalone-Gerät in der Darstellung von Organoiden im Hochdurchsatzscreening zur Geltung kommen. Der Markt für spezielle Sensoren in der Dermatologie, unter anderem auch

auf OCT basierend, ist bereits weitgehend erschlossen. Hier ist mit einem hohen Wettbewerbsdruck und höheren Eintrittsschwellen zu rechnen. Zudem sind potentielle Kunden Fachkliniken sowie Fachärzte für Dermatologie. Trotz der Möglichkeit einer Abrechnung solcher Untersuchungen über die GKV sind veraltete Abrechnungsordnungen ein hemmendes Element. Folglich besteht in diesem Marktumfeld zusätzlich ein hoher Preisdruck, wodurch die Innovation unter Umständen nicht ausreichend bepreist werden kann. Im Falle eines interoperativen Einsatzes ist mit höheren Zulassungsvoraussetzungen zu planen. Hier scheint die Verwertung als OEM-Gerät eingebaut in bestehende OP-Mikroskope sinnvoll. Andernfalls ist mit langen und unabsehbaren Entwicklungs- und Zulassungsdauern zu rechnen, die einer Anschlussfinanzierung sowie den im weiteren Verlauf notwendigen Investitionen entgegenstehen. Aus der Marktanalyse wurde deutlich, dass die OCT-Technologie insbesondere im Bereich des der Lebendzell-Beobachtung (Life Cell Imaging) als Cutting Edge Technologie insbesondere in Zusammenhang mit High-Content Screening (HCS) deutliche Vorteile gegenüber konventionellen Systemen verspricht. Hierzu wurden erste Gespräche mit potenziellen Pilotkunden und -partnern auf Fachmessen und Konferenzen geführt, um das Marktpotenzial zu erkunden und erste Marktchancen zu identifizieren. Die Marktchancen für das geplante Produkt, insbesondere im Bereich der Hochdurchsatzscreenings (HCS) an 3D-Zellkulturen, werden als vielversprechend eingeschätzt, da bestehende Lösungen oft nicht den Anforderungen an Automatisierung und Effizienz entsprechen.

Der globale Markt für Zellkulturen und Bildanalyse-Technologien weist ein signifikantes Wachstumspotenzial auf, das insbesondere durch die steigende Nachfrage nach automatisierten und integrierten Lösungen getrieben wird. Das Alleinstellungsmerkmal des Produkts liegt in der Integration von hochpräziser Optik und fortschrittlicher KI-Technologie, was zu einzigartigen Möglichkeiten für personalisierte Medizin und präzise Diagnostik führt. Konkurrenzprodukte könnten durch entsprechende Weiterentwicklung ähnliche Funktionen anstreben, jedoch bieten die frühe Sicherung des geistigen Eigentums und eine kontinuierliche Innovationsstrategie hier deutliche Vorteile.

Der globale Markt für Live Cell Imaging verzeichnet ein signifikantes Wachstum und wird bis 2027 ein Volumen von etwa 3,5 Milliarden Euro erreichen, wobei High-Content Screening (HCS) einen substantiellen Marktanteil darstellt. Der HCS-Markt verzeichnet ein durchschnittliches jährliches Wachstum von 10,7 % und wird voraussichtlich ein weltweites Gesamtvolumen von 207,3 Mio. EUR im Jahr 2027 erreichen. Deutschland hat dabei den größten Marktanteil innerhalb Europas, das geschätzte Marktvolumen wird hier voraussichtlich 26,9 Mio. EUR für HCS-Instrumente und Software betragen.

## **AP 7: Einbindung von Experten:innen im Rahmen eines Innovations-Beirat**

Ein Innovations-Beirat im Sinne einer sich regelmäßig treffenden Gruppe von Expertinnen und Experten wurde während der ersten Sondierungsphase noch nicht gebildet. Bei der Projektdurchführung, insbesondere hinsichtlich der thematischen Schwerpunktsetzung für eine Fortführung des Vorhabens wurde jedoch der Kontakt zu mehreren Expertinnen und Experten aufgebaut. Diese haben bei den Untersuchungen und insbesondere bei der Marktanalyse erheblich mitgewirkt bspw. durch ihre Mitwirkung bei Umfragen und Interviews.

### **3. Fortschreibung des Verwertungsplans**

Das Gesamtergebnis des Vorhabens wird insgesamt als positiv gewertet. Sämtliche Ziele und Meilensteine wurden erfolgreich erreicht. Der Antrag für die Machbarkeitsphase erlangte Zuspruch beim Projektträger und wurde für einen Pitch vor der Expertenjury ausgewählt. Jedoch konnte bei der Expertenjury nicht die Zustimmung bzw. Empfehlung für die Machbarkeitsphase erlangt werden. Vielmehr wurde empfohlen, zunächst die technologische Entwicklung weiter voranzutreiben. Aufgrund der erfolgreichen Sondierungsphase liegen nunmehr ausführliche und belastbare Markt-, Konkurrenz, sowie Verwertungsanalysen vor. Diese Untersuchungen bieten eine solide Basis, um weiterführende Förderungen für das Projekt zu sichern. Gegenwärtig wird das Messsystem durch den Einsatz von Hilfskräften und über studentische Abschlussarbeiten weiterentwickelt. Die während der Sondierungsphase angeschafften Komponenten gewährleisten die kostenneutrale Weiterführung der Entwicklungsarbeiten bis zu einem gewissen Grad und verschaffen damit einen Puffer für die weitere Mittelakquisition. Zudem ist mindestens eine Veröffentlichung, in der erste Projektergebnisse vorgestellt werden, im zweiten Quartal 2025 vorgesehen.

**Mittelfristig werden die Erfolgsaussichten** durch die Weiterentwicklung des Geräts hin zu einem Standalone-Gerät für Hochdurchsatzscreenings an 3D-Zellkulturen durch die Integration von KI-gestützter Bildanalyse und einen Inkubator für Zellkulturassays basierend auf Anforderungen aus der Sondierungsphase und dem eingeholten Expertenfeedback gesteigert. Damit wird der Weg für eine Kommerzialisierung über eine Ausgründung geebnet. Dieser Schritt könnte durch eine EXIST-Forschungstransfer-Förderung als mögliche Anschlussfinanzierung unterstützt werden.

**Langfristig können die Erfolgsaussichten** durch die offizielle Markteinführung des finalen Produkts und den Aufbau eines Vertriebs- und Servicenetzes weiter gesteigert werden. Damit kann der Durchbruch für das Produkt sowie eine Etablierung als Anbieter im Bereich Hochdurchsatzscreenings und verwandter Technologien, sowie die Expansion auf internationale Märkte bei gleichzeitiger Sicherung des Technologiestandorts Deutschland erfolgen. Durch eine flexible und iterative Herangehensweise, bei der die Forschungs- und

Entwicklungsarbeiten an die sich ändernden Bedürfnisse und Trends des Marktes angepasst werden, können die Erfolgsaussichten voraussichtlich weiter gesteigert werden.