Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Teil II

Bildgeführte quantitative Diagnostik und Lasertherapie der Endometriose

Vorhabenbezeichnung: **Bildgeführte quantitative Diagnostik und Lasertherapie der Endometriose**	
Akronym: **IDATE**	Zuwendungsbescheid/Aktenzeichen: **13GW0360B**

Zuwendungsempfänger:

Richard Wolf
Pforzheimer Str. 32
75438 Knittlingen

ILM
Helmholtzstraße 12
89081 Ulm

VIALUX
Am Erlenwald 10
09128 Chemnitz

LUMICS
12681 Berlin
Schwarze-Pumpe Weg 16

Laufzeit des Vorhabens:
1. Mai 2020 bis 28. Februar 2025

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Teil II

Endometriose ist eine chronische, gutartige Erkrankung, bei der endometriumähnliches Gewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle auftritt. Sie betrifft etwa 5–10 % der Frauen im gebärfähigen Alter, was einer Prävalenz von rund 1,6 Mio. betroffenen Frauen in Deutschland entspricht. Die Zahl der neu gestellten Diagnosen in Deutschland stieg zwischen 2017 und 2022 von rund 39.000 auf über 53.000 pro Jahr. Es ist von einer hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter Fälle auszugehen, bedingt unter anderem durch die gesellschaftliche Stigmatisierung menstruationsassoziierter Beschwerden sowie durch die Komplexität der Diagnosesicherung. Die Erkrankung verursacht nicht nur erhebliche individuelle Belastungen wie chronische Schmerzen, Infertilität und Einschränkungen der Lebensqualität, sondern auch hohe sozioökonomische Folgekosten durch medizinische Behandlungen, Arbeitsausfälle und reduzierte Erwerbsfähigkeit.
Der Goldstandard zur definitiven Diagnose ist die laparoskopische Biopsie mit histologischer Bestätigung. In demselben Eingriff kann auch eine therapeutische Resektion erfolgen. Der operative Erfolg hängt jedoch stark von der Erfahrung des Operateurs und dessen visueller Einschätzung ab, da das Erscheinungsbild endometriotischer Läsionen sehr variabel ist und diese unter Weißlicht oft nur schwer vom gesunden Gewebe zu unterscheiden sind. Die makroskopische Abgrenzung vom unauffälligen Peritoneum ist häufig unvollständig und insbesondere tief infiltrierende Läsionen bleiben oft unentdeckt.
Zur Verbesserung der intraoperativen Detektion wurden bereits verschiedene bildgebende Verfahren erprobt, darunter 5-ALA-Fluoreszenz, Autofluoreszenz, ICG-Fluoreszenz, Narrow Band Imaging (NBI) und Methylenblau-Bildgebung. Die 5-ALA-Methode etwa kann die Detektionsrate steigern, ist jedoch durch potenzielle Nebenwirkungen, aufwändige präoperative Vorbereitung und eine geringe Sensitivität für tief infiltrierende Endometriose limitiert.
Beide diagnostischen Schwächen – die eingeschränkte makroskopische Abgrenzung und die unzureichende Erkennung tieferer Läsionen – sollten im diagnostischen Teil des vorliegenden Projekts durch ein neu zu entwickelndes, laparoskopisch integriertes Verfahren, auf Basis der strukturierten Beleuchtung (SFDI, Spatial Frequency Domain Imaging), überwunden werden.
Die SFDI-Technologie erlaubt eine markerfreie, quantitative Bestimmung optischer Gewebeeigenschaften – insbesondere des Absorptionskoeffizienten μ_a und des reduzierten Streukoeffizienten μ_s' – durch Projektion sinusförmiger Muster mit variierenden Ortsfrequenzen und Phasen. Dadurch können Absorptions- und Streueigenschaften getrennt erfasst und Parameter wie die Gewebesauerstoffsättigung bestimmt werden. Während SFDI bei stationären, gut zugänglichen Proben etabliert ist, stellt die Umsetzung in der Laparoskopie besondere Anforderungen an die Integration in den Endoskopkopf auf Grund des begrenzten Bauraums, an die Integration der Musterprojektion in das optische System sowie an die Berücksichtigung von Bewegungsartefakten durch Organbewegung und Instrumentenführung.
Die mangelnde Zielgenauigkeit in der Diagnostik hat unmittelbare Konsequenzen für die operative Therapie. Bei der laparoskopischen Exzision kann unvollständig erkanntes Krankheitsgewebe zu unnötig ausgedehnten Resektionen oder zu verbleibenden Restläsionen führen. Zudem fehlt bei aktuellen laserbasierten chirurgischen Systemen eine unmittelbare Rückmeldung zur Gewebetemperatur während der Behandlung, sodass die Vermeidung von Überhitzung, Vaporisation oder Karbonisation bislang maßgeblich von der Erfahrung des Operateurs abhängt. Der therapeutische Teil des Projekts adressiert diese Lücke durch die Entwicklung eines laparoskopischen Laser-Applikators mit integriertem, regelbasiertem Temperaturfeedback und optimierten Behandlungsparametern.

Diagnostische Zielsetzung:
Das geplante quantitative Diagnostikverfahren sollte eine präzise Detektion von Endometrioseherden – einschließlich tief infiltrierender Läsionen – und die Erfassung ihrer lateralen und tiefen Ausdehnung ermöglichen. Die Vorteile von SFDI gegenüber der Weißlicht-Laparoskopie umfassen:
Erfassung einer größeren Informationsmenge mit höherer Informationstiefe, implizite Integration des

Goldstandards in das neue Verfahren, direkte Vergleichbarkeit beider Methoden in einer einzigen Messung, hohe Sensitivität für Signale aus tieferen Gewebeschichten, Ableitung quantitativer Parameter (μ_a und μ_s'), präzisere Abgrenzung pathologischen Gewebes vom normalen Peritoneum. Die tiefenaufgelöste Auswertung der Messdaten erlaubt die Charakterisierung des Gewebes über mehrere Schichten hinweg und soll eine signifikante Steigerung von Sensitivität und Spezifität in der Endometriose-Diagnostik bewirken.
Für die endoskopische Umsetzung ist eine verlustarme Einkopplung der Projektionsmuster erforderlich, wobei der geringe Lichtleitwert des Endoskops zu berücksichtigen ist. Gleichzeitig erfordert die unregelmäßige Topographie und Bewegung der Gewebeoberfläche robuste Algorithmen zur Bildauswertung. Alternative Verfahren wie Single Snapshot of Optical Properties (SSOP) oder Hilbert-Transformation reduzieren zwar die Anzahl benötigter Phasenbilder, bringen jedoch teilweise Artefakte, Auflösungseinbußen oder Einschränkungen bei der klinischen Anwendbarkeit mit sich.
Vor diesem Hintergrund wurde ein endoskopischer SFDI-Demonstrator nach dem klassischen Mehrphasenprinzip entwickelt, um maximale Flexibilität bei Aufnahmeparametern und Auswertungsverfahren zu gewährleisten. Der Aufbau basiert auf einem modifizierten Stereoendoskop (Fa. Richard Wolf) mit integrierter Kameraeinheit, digitalem Micromirror-Device (DMD) zur Musterprojektion sowie einer kombinierten Lichtquelle für Weißlicht- und SFDI-Aufnahmen.
Der Demonstrator wurde abschließend in einer klinischen Pilotreihe an exzidiertem Gewebe in der Frauenklinik der Universitätsklinik Ulm erprobt. Ziel war die Validierung der technischen Machbarkeit, die Bewertung der Bildqualität und die Optimierung der Parameter für eine spätere in-vivo-Anwendung. Die endgültige Datenauswertung der Versuchsreihe steht noch aus. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse in einem Fachjournal sowie die Präsentation auf einem medizinischen Fachkongress sind geplant.

Therapeutische Zielsetzung:
Die Verbesserung der Lasertherapie sollte durch drei Maßnahmen erreicht werden:
Optimierung der Behandlungsparameter (Wellenlänge, Strahlprofil, Leistung, zeitlicher Verlauf) zur Erhöhung der Zielgenauigkeit, Anpassung der Parameter an die aus der Diagnostik gewonnenen Informationen über laterale und tiefe Ausdehnung der Läsionen, Integration einer Temperaturmessung als Feedbackparameter zur regelbasierten Steuerung der Laserleistung zur Minimierung thermischer Schäden.
Diese Maßnahmen sollten zu einer homogeneren Energieverteilung, zu einer verbesserten Behandlung tieferer Läsionen und zu einer schonenderen Resektion führen.

Bericht Diagnostischer Teil

Im Rahmen des Arbeitspakets 1 (AP1) ist zunächst ein umfassender Überblick über den aktuellen Stand der Technik und die relevanten medizinischen Rahmenbedingungen für die Entwicklung eines diagnostischen Systems zur endoskopbasierten strukturierten Beleuchtung und zur quantitativen sowie tiefenaufgelösten Bildgebung bei der Diagnostik von Endometriose erarbeitet worden. Zu diesem Zweck sind fortlaufend Literaturrecherchen in einschlägigen Fachzeitschriften durchgeführt und hinsichtlich ihrer Relevanz für das Projekt bewertet worden.
Dazu ist ein allgemeiner Fragenkatalog zur Endometriose und zur laparoskopischen Diagnostik erstellt und mit Fachärzten diskutiert worden. Da Ziel der Bildgebung unter strukturierter Beleuchtung die Darstellung morphologischer Gewebeveränderungen und damit eine verbesserte Abgrenzung von Endometriose-Herden gewesen war, ist zudem ein spezieller Fragenkatalog zur Histopathologie der Endometriose ausgearbeitet worden.
Auf Grundlage einer initialen Befragung erfahrener Fachärzte der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm sind unterschiedliche klinisch relevante Phänotypen der Endometriose identifiziert worden. Hierzu zählten frühe, oberflächlich infiltrierende Herde, kleine sphärische und ellipsoide Formen sowie kleinere, tief infiltrierende Läsionen. Die Einordnung der Schweregrade ist dabei anhand des Punkteschemas der „revised American Society of Reproductive Medicine“ (rASRM) erfolgt. Histopathologisch hat sich bestätigt, dass es sich bei Endometriose um ein zyklusabhängiges, unkontrolliertes Wachstum von Endometriumgewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle handelt, das unter anderem zu Neovaskularisation und Einblutungen führen kann. Diese haben sich in frühen Stadien als rote Läsionen und in späteren Stadien infolge von Stoffwechselabbauprodukten als blaue bis schwarze Herde manifestiert. Ergänzend sind auch weiße Erscheinungsformen beschrieben worden, die insbesondere in frühen Stadien oberflächlicher Herde

auftraten.
Aus den Arztgesprächen sowie der Literaturrecherche ging hervor, dass die sichere Diagnostik der unterschiedlichen Erscheinungsformen der Endometriose – insbesondere in den rASRM-Stadien I bis III – von hoher klinischer Relevanz ist.
Für den Aufbau des Diagnosesystems und die Detektion endometriotischer Läsionen wurde die Umsetzung eines SFDI-Setups (Spatial Frequency Domain Imaging) mit variablen Ortsfrequenzen beschlossen. Die Demodulation der projizierten Muster bei unterschiedlichen Ortsfrequenzen liefert Tiefeninformationen über das Gewebe: Niedrigere Ortsfrequenzen sind stärker sensitiv für Signale aus tieferen Gewebeschichten, während höhere Ortsfrequenzen überwiegend oberflächennahe Strukturen abbilden. Die Projektion dieser variablen Ortsfrequenzen sowie die für die Demodulation erforderlichen Phasenverschiebungen sollten mithilfe eines Digital Micromirror Device (DMD) flexibel realisiert werden.
Als Beleuchtungswellenlänge wurde 660 nm gewählt, da diese Wellenlänge bereits im optischen Fenster von biologischem Gewebe liegt und damit die größte Eindringtiefe im visuellen Spektrum erzielt werden kann. Dies sollte eine verbesserte Detektion auch tief infiltrierender Endometriose ermöglichen. Gleichzeitig erlaubte diese Wahl den parallelen Einsatz der standardmäßig bei Endoskopen verfügbaren Weißlichtbeleuchtung, wobei durch den Einsatz von zwei Kamerasystemen eine Hochpassfilterung vorgenommen wurde:

Kamera 1:	Erfassung der strukturierten Beleuchtung (gefiltert auf die Wellenlänge der SFDI-Beleuchtung), Auflösung 1920 x 1200 Pixel
Kamera 2:	Aufnahme eines farbigen RGB-Bildes zur simultanen Weißlichtdarstellung, Auflösung 1920 x 1200 Pixel.

Die Einkopplung der strukturierten Beleuchtung erfolgte über einen Kanal eines Stereoendoskops, während der zweite Kanal zur Detektion diente. Dieses Setup bot eine hohe Flexibilität bei der Erfassung und Auswertung der Messdaten. Die hierfür notwendigen optischen und mechanischen Komponenten wurden durch die Projektpartner ViALUX GmbH und Richard Wolf GmbH bereitgestellt.
Auf Grund der hohen Variabilität des geplanten Aufbaus sowie der damit verbundenen Kosten, des zusätzlichen Gewichts und der Abmessungen wurde von der Entwicklung eines handgehaltenen Geräts abgesehen. Zudem war ein klinischer Einsatz in vivo innerhalb der Projektlaufzeit nicht realistisch umsetzbar, da die für eine Medizinproduktezulassung erforderlichen regulatorischen Prüfungen und Zertifizierungen einen Einsatz im Operationssaal zeitlich nicht ermöglicht hätten.
Nach Abstimmung mit dem ärztlichen Team unter Leitung von Oberarzt PD Dr. Davut Dayan, Leiter des Endometriosezentrums, und Dr. Stefan Lukac wurde daher vom sehr ambitionierten Ziel eines intraoperativen Einsatzes des Demonstrators Abstand genommen und festgelegt, 10 exzidierte Uteri zu untersuchen. Ziel dieser Untersuchungen war die differenzierte Detektion und Abgrenzung der histologisch unterschiedlichen Gewebeschichten – insbesondere Endometrium, Myometrium und Serosa – mittels des entwickelten SFDI-Systems.
Somit konnte das Arbeitspaket 1 mit der Erstellung eines gemeinsamen Pflichten-, bzw. Lastenheftes im gegenseitigen Einvernehmen abgeschlossen werden.

Im Rahmen des Arbeitspakets 2 (AP2) ist ein Konzept für die Integration der strukturierten Beleuchtung in ein Stereo-Laparoskop erarbeitet worden. Ziel war es, ein Verfahren zur Endoskop-basierten strukturierten Beleuchtung zu entwickeln, das insbesondere eine Tiefenauflösung ermöglicht und für die Diagnostik von Endometriose geeignet ist. Grundlage der Arbeiten bildeten ein vorhandenes Stereo-Endoskop für den sichtbaren Spektralbereich der Firma Richard Wolf, ein Digital Light Projector (DLP) der Fa ViALUX sowie ein am ILM bereits etablierter Laboraufbau.
Zur Beleuchtung sowie zur Detektion sollte ein Stereoendoskop für den sichtbaren Spektralbereich zum Einsatz kommen. Für die initialen Laboruntersuchungen fiel die Wahl auf ein Standard-Stereoendoskop mit einer Blickrichtung von 0°. Diese Entscheidung resultierte aus den Eigenschaften des Laboraufbaus, der für diesen Endoskoptyp eine deutlich bessere Eignung aufweist. Für den späteren klinischen Einsatz während operativer Eingriffe wäre jedoch ein Endoskop mit einer Blickrichtung von 8° vorteilhaft, um eine optimierte Sicht auf das Operationsfeld zu gewährleisten.
Das Konzept sah vor, einen der beiden optischen Kanäle des Stereo-Laparoskops für die Bildaufnahme zu nutzen. Das virtuelle Bild dieses Kanals wurde dabei mittels einer präzise angepassten Objektivlinse auf eine CMOS-Kamera abgebildet. Durch den Einsatz eines Beamsplitters, bzw. eines dichroitischen Spiegels war es zudem möglich einen Teil des Lichtes auf eine RGB-Kamera zu lenken und somit unter Einsatz von Weißlicht

ein zusätzliches Farbbild zu generieren. Dies sollte es dem Operateur ermöglichen, zwischen der Livebild-Ansicht und einem kontrastverstärkten Modus, der auf den Daten der SFDI-Messung basiert, umzuschalten.
Der zweite Kanal des Stereo-Laparoskops diente der Projektion strukturierter Beleuchtungsmuster, die proximal durch einen DLP auf Basis der Digital-Micromirror-Device-(DMD)-Technologie erzeugt wurden. Diese wurden durch eine Objektivlinse in das Endoskop eingekoppelt und am distalen Ende im Arbeitsabstand projiziert.
Eine Beleuchtung über die bereits in das Stereoendoskop integrierte Weißlichtquelle auf der distalen Seite war auf Grund der nicht abbildenden Optik des Strahlengangs nicht realisierbar. Ein Einsatz wäre zwar mit einer proximal angeordneten, abbildenden Optik zur Erzeugung der strukturierten Beleuchtung prinzipiell denkbar, jedoch würde dieser Ansatz die im Versuchsaufbau verfügbaren Ortsfrequenzen so stark einschränken, dass auf Grund der Flexibilität im Laboraufbau darauf verzichtet wurde.
Die abbildende Objektivlinse zur Einkopplung in das Endoskop wurde durch Optiksimulationen dergestalt ausgelegt, dass das Sichtfeld der Kamera vollständig mit dem projizierten Bild überlappt. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass im gesamten Messfeld die strukturierte Beleuchtung realisiert werden kann. Auf Basis der Simulationen ist zudem die Modulations-Transferfunktion berechnet worden. Diese zeigte, dass der Kontrast bis zu einer maximal angestrebten Ortsfrequenz von etwa 1 mm^{-1} mit rund 90 % nahezu auflösungsbegrenzt vorliegt, was für die spätere Anwendung als ausreichend angesehen wurde.
Durchgeführte Modellrechnungen haben zudem gezeigt, dass die gewählte Methode eine hohe Sensitivität gegenüber Streuung besitzt und damit empfindlich auf strukturelle und morphologische Unterschiede reagiert. Es ist somit gelungen, ein tragfähiges Konzept für den Laboraufbau zu entwickeln, erste funktionale Tests durchzuführen und die prinzipielle Eignung der Methode nachzuweisen.

Im Rahmen von Arbeitspaket 3 (AP3) wurde ein Diagnostik-Laboraufbau realisiert, der die Messung des remittierten Lichts bei strukturierter Beleuchtung mit einem von der Firma Richard Wolf modifizierten Stereo-Endoskop ermöglicht. Ziel war es, das in Arbeitspaket 2 entwickelte Konzept im Labor praktisch umzusetzen. Dabei kam eine frei zugängliche Strahleinkopplung zum Einsatz, basierend auf der DLP-Hardware der Firma ViALUX. Diese ermöglichte die Erzeugung der erforderlichen Streifenmuster sowie die Integration einer angepassten Optik.
Für die initiale Umsetzung wurde zunächst die Beleuchtungseinheit des ViALUX -Systems mit integrierter LED genutzt. Es zeigte sich jedoch, dass auf Grund der begrenzten Koppeleffizienz des Endoskops – bedingt durch die geringe numerische Apertur (NA) des optischen Systems – eine Einkopplung der LED-Lichtquelle nur mit hohen Verlusten realisierbar war. Zusätzlich war bei den auf einem Stab-Linsensystem basierenden Stereoendoskopen, mit einer erhöhten Absorption innerhalb des optischen Systems zu rechnen. Beide Effekte führen zu einer deutlich reduzierten Beleuchtungsstärke im angestrebten Arbeitsabstand von 70 mm zwischen dem distalen Ende des Endoskops und der Probenoberfläche.
Aus diesem Grund wurde die Beleuchtungseinheit auf eine Laserdioden-basierte Lichtquelle (660 nm, 1 W optische Leistung, Roithner Lasertechnik GmbH, Wien, Österreich) umgerüstet, um eine höhere Einkopplungseffizienz und somit eine ausreichende Beleuchtungsintensität im Messfeld zu erreichen. Dafür musste das DLP-System von der Firma ViALUX für den Betrieb mit einer externen Laserlichtquelle angepasst und mit einer modifizierten DLS-API zur Ansteuerung ausgestattet werden.
Für die Einkopplung ist mit dem Optiksimulationsprogram Zemax ein Optikdesign erarbeitet worden, das eine homogene, an die Abbildungseigenschaften des Stereo-Endoskops angepasste Ausleuchtung gewährleistet. Simulationen haben gezeigt, dass sich hierfür ein 75 mm langer Quarzglasstab mit hexagonalem Querschnitt zur Homogenisierung des Beleuchtungsfeldes besonders eignet. Für eine zukünftige Miniaturisierung und mit Blick auf die klinische Studie, ist ein Konzept zur Beleuchtung des DMD-Chips mittels Doppelprisma entwickelt worden. Dieses ermöglicht eine platzsparende Auskopplung und gleichzeitig eine räumliche Trennung von Beleuchtung und Projektion durch Totalreflexion. Auf Grundlage der Optiksimulationen konnte zudem der Aufbau überwiegend mit kommerziell verfügbaren Standardkomponenten (Bezug Thorlabs GmbH) realisiert werden.
Durch die nun eingesetzte kohärente Laserlichtquelle ergaben sich durch Interferenzeffekte weitere Herausforderungen, wie Speckle-Bildung auf der Probenoberfläche und die Beugung am, wie ein Gitter wirkendem, Spiegelarray.
Zur Reduzierung der durch die kohärente Beleuchtung verursachten Speckle-Muster wurden unterschiedliche Ansätze verfolgt. Zunächst wurde ein Vibrationsmodul in den Strahlengang integriert, das die Lichtfaser während der Projektion kontinuierlich bewegte und dadurch die Speckle-bedingten Inhomogenitäten in der Beleuchtungsverteilung verringerte.

Eine alternative Methode zur Speckle-Reduktion, basierend auf einer hochfrequenten mechanischen Verschiebung der DMD-Mikrospiegel, wurde in Zusammenarbeit mit der Firma ViALUX erprobt. Auf Grund der ausbleibenden signifikanten Reduzierung des Speckle-Kontrastes wurde dieser Ansatz jedoch verworfen. Für den finalen Aufbau kam stattdessen ein rotierender Diffusor zum Einsatz. Dieser wurde über einen Motor kontinuierlich in Rotation versetzt, wodurch die Kohärenz der Beleuchtung wirksam aufgebrochen wurde. Um die bereits geringe Beleuchtungsstärke in der Probenebene nicht weiter zu reduzieren, wurde ein vorwärtsstreuendes Diffusorelement gewählt.
Ein weiterer Effekt der kohärenten Beleuchtung waren die durch die regelmäßige Anordnung der Spiegel auf dem DMD entstehenden Beugungseffekte. Diese wurden durch eine vor der Eingangspupille integrierte Aperturblende unterdrückt, so dass höhere Ordnungen ausgeblendet wurden.
Während der praktischen Umsetzung des Labor Aufbaus wurde festgestellt, dass das vorhandene durch Richard Wolf zur Verfügung gestellte Stereo-Endoskop interne Reflexionen aufweist, die zu einem Übersprechen zwischen Beleuchtungs- und Detektionskanal führten. Dieser Effekt ist unter der normalen, bestimmungsgemäßen Nutzung nicht ersichtlich, da in beiden Kanälen nahezu der identische Lichtstrom transmittiert wird. Durch die Nutzung des einen Kanals zur Beleuchtung kommt es jedoch zu einem Missverhältnis der Lichtströme in den beiden Kanälen von ~10^5 - 10^6:1. Der Einsatz von externen Blenden konnten dieses Problem nur geringfügig mindern. Daher ist übergangsweise ein zweites Stereo-Endoskop eingesetzt worden, wobei ein Endoskop zur Beleuchtung diente und das andere zur Detektion. Währenddessen wurde durch Richard Wolf parallel ein Endoskop mit zwei optisch vollständig getrennten Kanälen konstruiert.
Mit dem Laborsystem konnten homogene und hochaufgelöste Projektionen in der Probenebene erzielt werden, die durch den Einsatz des SFDI eine deutliche Kontrasterhöhung bei Messungen an Gewebephantomen ermöglicht haben. Im Anschluss ist die finale Evaluation des Systems zur strukturierten Beleuchtung anhand der in Arbeitspaket 4 hergestellten Gewebephantome am ILM erfolgt. Auf dieser Basis konnten die Verfahrensparameter in Testmessungen an Gewebephantomen optimiert und für den späteren Einsatz festgelegt werden.

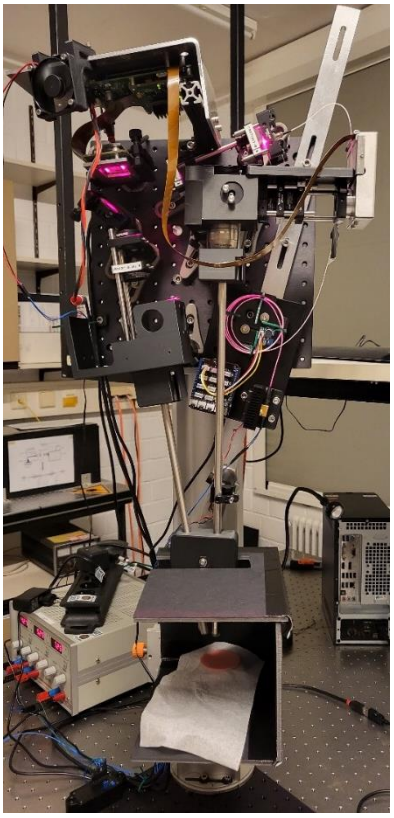

Abbildung 1: Laboraufbau des Demonstrationssystems zur strukturierten Beleuchtung. Erkennbar im Aufbau sind die beiden getrennten Endoskope für die strukturierte Beleuchtung (links) und des Detektionspfads (rechts) der Zwischenlösung. Die beiden Endoskope werden in einem weiteren Schritt durch ein neues Endoskop der Fa. Richard Wolf ersetzt werden.

Im Arbeitspaket 4 (AP4) wurde die Herstellung und Evaluation von Gewebephantomen zur Überprüfung des Diagnostik-Laborsystems für die strukturierte Beleuchtung durchgeführt. Ziel war es, die optischen

Eigenschaften von Endometriose im Vergleich zu normalem peritonealem Gewebe zu simulieren und ein geeignetes Messszenario zur Validierung des endoskopischen Systems zu schaffen. Anhand der Literaturquellen wurde deutlich, dass Endometriose in vielfältigen und teils sehr unterschiedlichen Erscheinungsformen, wie z. B. rein oberflächlich oder tief-infiltrierend, auftreten kann. Daher wurden Prüflinge auf Epoxidharz-Basis mit Streupartikeln (TiO_2) und Farbpigmenten in unterschiedlichen Volumenkonzentrationen hergestellt. Mit diesem Verfahren wurden scheibenförmige Phantome mit unterschiedlichen Streu- und Absorptionseigenschaften und Stärken erzeugt, die teils homogen und teils mit zusätzlichen Inklusionen ausgestattet sind. Unterschiedliche Läsionstiefen konnten dabei durch den modularen Aufbau der Phantome als geschichtetes Modell realisiert werden. Für die Inklusionen wurde sowohl für die Streuung als auch die Absorption eine Variation im Bereich von -10% bis +10% relativ zu den Ausgangswerten gewählt. Änderungen in diesem Rahmen werden für initiale oder geringfügig ausgeprägte Formen von Endometriose erwartet, die mit herkömmlichen Diagnoseverfahren besonders schwer zu identifizieren sind. Für die Herstellung möglichst realitätsnaher Epoxid-Harz-Phantome stellte sich die Verwendung einer Mischung von drei anorganischen Pigmenten (Cadmium orange, Cadmium rot, Cinquasia violett) in Kombination mit TiO_2-Partikeln als zielführend heraus. Mit einem am ILM vorhandenen Laboraufbau basierend auf SFDI wurden erste Messungen an den Gewebephantomen durchgeführt. Bei einer Ortsfrequenz von 0,5 mm^{-1} und einer Wellenlänge von 660 nm zeigen die Remissionsbilder teils deutliche Kontraste zwischen den Inklusionen und ihrer Umgebung, die unter homogener Beleuchtung nicht sichtbar sind.

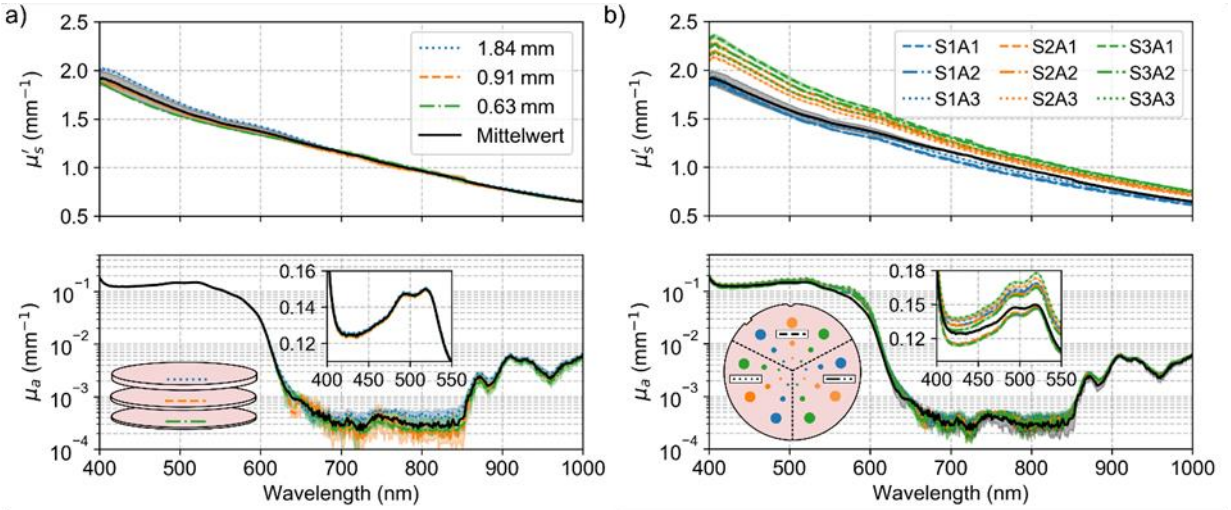

Abbildung 2: Spektral aufgelöster Streukoeffizient μ_s' und Absorptionskoeffizient μ_a der homogenen Deckscheiben (a) und der für die Inklusionen verwendeten Materialien (b). Die Standardabweichung aus jeweils 4 Messungen ist farblich schattiert dargestellt. Der Mittelwert der homogenen Scheiben (schwarz) dient sogleich als Referenzwert für die optischen Eigenschaften der Inklusionen.

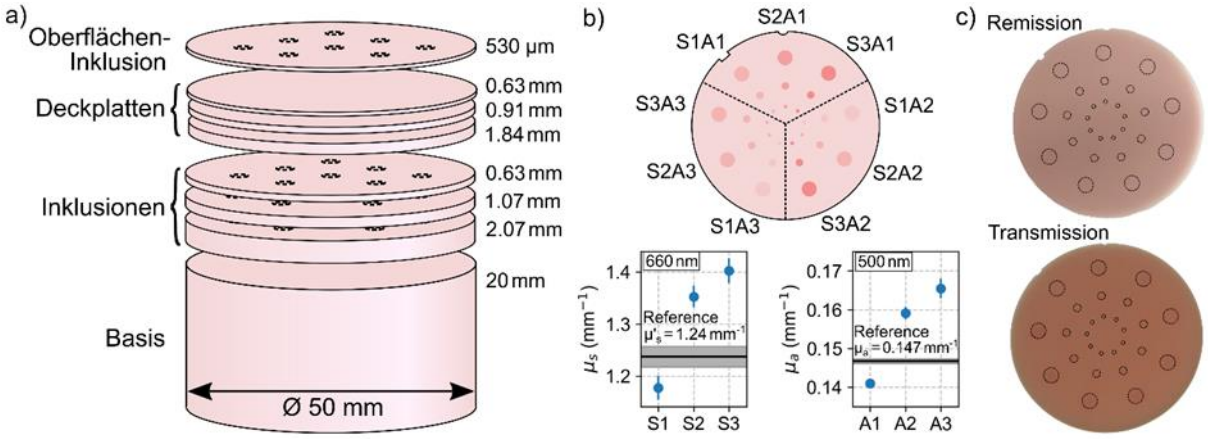

Abbildung 3: a) Modulares Gewebephantom bestehend aus unterschiedlichen Scheiben, in die teilweise zusätzliche Inklusionen eingebracht wurden. b) Für die Inklusionen wurden paarweise jeweils 3 Abstufungen leicht veränderter Streuung (S1, S2, S3) und Absorption (A1, A2, A3) relativ zu den Ausgangswerten gewählt, woraus sich insgesamt 9 unterschiedliche Kombinationen ergeben. c) Beispielhafte Photographien in Remission und Transmission machen deutlich, dass die Inklusionen per Auge nicht von der Umgebung zu unterschieden sind.

Abbildung 4: Fotografie der erstellten Phantome Endometrium mit Inklusionen. Durch die geringe Abweichung der optischen Parameter der Inklusionen im Vergleich zu dem Matrixmaterial sind diese nur äußerst schwer unter homogener Beleuchtung zu erkennen.

Zu Beginn sind Messungen an einem vereinfachten Laboraufbau ohne Endoskop durchgeführt worden, um den Einfluss von Speckle-Mustern und Beugungseffekten zu untersuchen. Hierfür wurde ein Zylinderphantom aus zwei konzentrischen Materialien mit unterschiedlichen optischen Eigenschaften eingesetzt.
Anschließend wurde das System um ein vorläufiges Endoskopsystem erweitert, bestehend aus zwei getrennten Endoskopen, um Beleuchtungs- und Detektionskanal zu trennen. Erste Messungen mit dem weiterentwickelten Stereo-Endoskop der Firma Richard Wolf, das eine verbesserte optische Trennung der beiden Kanäle aufweist, haben gezeigt, dass das Übersprechen zwischen Beleuchtung und Detektion signifikant reduziert werden konnte.
Die Beugungseffekte, die durch die regelmäßige Anordnung der Mikrospiegel des DLP-Chips entstanden sind, konnten durch geeignete Aperturblenden im proximalen Endoskopende sowie durch die Verwendung von Rasterbildern zur Grauwerterzeugung der projizierten Sinusmuster erfolgreich eliminiert werden.
Durch die Oberflächenstruktur von biologischen Proben ist zu erwarten, dass es zu spekularen Reflexen in der Messaufnahme kommt. Ein Ansatz diese mit Polarisatoren in gekreuzter Anordnung in der Projektion und im Detektionskanal zu eliminieren, war durch die hohe Intensität nur eingeschränkt möglich. Zudem würde diese Anordnung auch wenig gestreute Photonen eliminieren und man somit Information aus Oberflächen nahen Schichten verlieren. Aus diesem Grund wurde auf die Polarisationsfilter verzichtet.
Messungen an Zylinderphantomen mit simulierten subkutanen Einschlüssen (Scheiben mit 0,63 mm und 0,91 mm Dicke) haben gezeigt, dass die strukturierte Beleuchtung im Vergleich zur homogenen Beleuchtung zu einer deutlichen Kontrasterhöhung führt und die Detektion von Strukturen in unterschiedlichen Tiefen ermöglicht. Auch an einem exzidierten Rinderuterus mit künstlich erzeugten Inklusionen aus Intralipid – sowohl injiziert als auch oberflächlich aufgebracht – ist die Kontrasterhöhung nachgewiesen worden. Beleuchtungen im Ortsfrequenzbereich von 0,1 mm^{-1} bis 1,0 mm^{-1} bei einer Wellenlänge von 660 nm haben gezeigt, dass selbst visuell kaum erkennbare Inhomogenitäten durch die strukturierte Beleuchtung hervorgehoben werden.

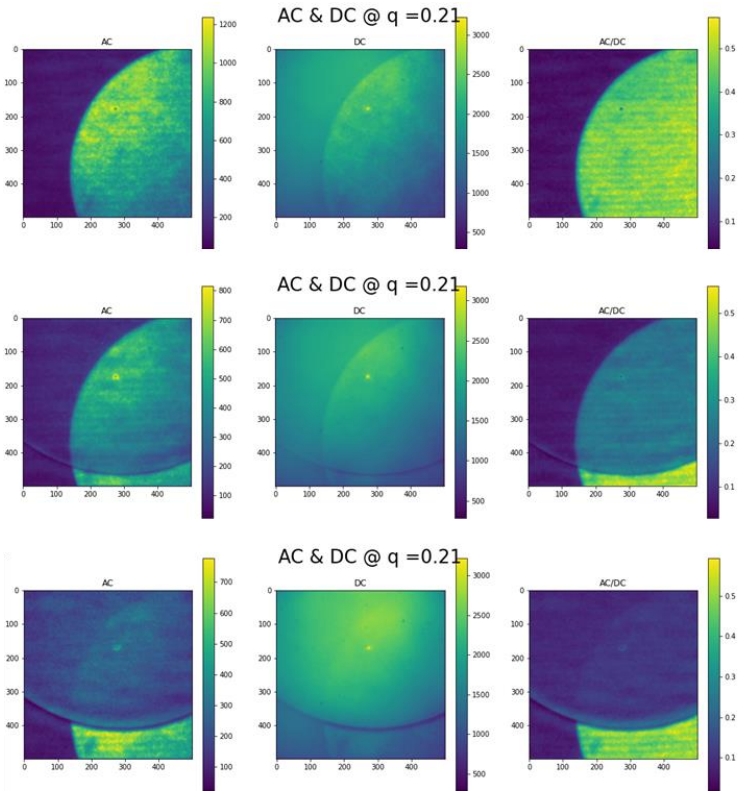

Abbildung 5: Berechnung der AC- und DC- Anteile der strukturierten Beleuchtung an dem Zylinderphantom mithilfe des Endoskops
a) AC- und DC-Anteile der strukturierten Beleuchtung an dem Zylinderphantom ohne Abdeckung.
b) AC und DC Anteile der strukturierten Beleuchtung an dem Zylinderphantom mit einer Abdeckung von 0,63 mm.
c) AC und DC Anteile der strukturierten Beleuchtung an dem Zylinderphantom mit einer Abdeckung von 0,91 mm.
Deutlich ist die Kontrasterhöhung unter strukturierter Beleuchtung (AC bzw. AC/DC) bei einer Ortsfrequenz von 0.21 mm^{-1} gegenüber der homogenen Beleuchtung (DC) zu erkennen.

Die Messungen haben bestätigt, dass das System für die klinische Machbarkeitsstudie geeignet ist und die geplanten Mess- und Auswertungsprozesse zuverlässig ausführt. Die Algorithmen ermöglichen eine schnelle Erzeugung von Falschfarbenbildern; die umfassende Auswertung zur Bestimmung der optischen Parameter erfolgt jedoch bislang in einem separaten Verarbeitungsschritt.
Damit konnte die grundsätzliche Funktionalität des endoskopischen Systems zur Identifikation von Gewebe mit unterschiedlichen optischen Eigenschaften im Vergleich zum umliegenden Gewebe erfolgreich demonstriert werden. Die erzielten Ergebnisse bestätigen, dass die strukturierte Beleuchtung für die kontrastverstärkte Darstellung relevanter Gewebestrukturen, wie sie bei der Endometriose auftreten, prinzipiell geeignet ist und sowohl oberflächennahe als auch tiefere Läsionen detektieren kann.
Die Konstruktionsdaten des abschließenden Aufbaus des Diagnostik-Laborsystems inklusive Integration der DLP-Hardware wurden Richard Wolf im Mai 2023 bereitgestellt, so dass dort mit der Konstruktion eines SFDI-Aufbaus für die OP-Umgebung begonnen werden konnte. Damit standen nun sowohl die Hardware- als auch die Softwarekomponenten des Diagnostiksystems zur Verfügung, um in der klinischen Machbarkeitsstudie die orts- und tiefenaufgelöste Unterscheidung von Endometriose und peritonealem Gewebe unter realistischen Einsatzbedingungen zu evaluieren. Nach der Laborvalidierung ist das System in der Klinik aufgebaut, kalibriert und für die geplanten Messungen an exzidiertem Humangewebe in Betrieb genommen worden.

Das Arbeitspaket 5 (AP5) beinhaltet die Entwicklung von Algorithmen zur orts- und tiefenaufgelösten Unterscheidung von Endometriose und peritonealem Gewebe auf Basis der spektral aufgelöst aufgenommenen Remissionsbilder bei unterschiedlichen Ortsfrequenzen. Der endoskopische Aufbau muss über das gesamte Sichtfeld exakt kalibriert werden, d.h. jedem Pixel der Kamera und jedem Pixel des DMD muss eine Position in der Fläche des Arbeitsabstands zugeordnet werden. Hierzu wurde, basierend auf einem definierten Ringmuster, ein entsprechender Algorithmus implementiert bzw. erweitert. Die Algorithmen wurden anschließend zur Integration des Diagnostikverfahrens in das für die klinische Machbarkeitsstudie zugelassene Diagnostiksystem an Richard Wolf übergeben.

Im Rahmen des Arbeitspaket 6 (AP6) erfolgten inhaltliche und organisatorische Zuarbeiten für die klinische Machbarkeitsstudie. Ziel war die Einreichung eines Antrags bei der Ethikkommission der Universitätsklinik Ulm, um die Genehmigung für die Durchführung der Studie in Kooperation mit der Klinik für Frauenheilkunde

und Geburtshilfe zu erhalten. Nach Abstimmung mit Dr. Davut Dayan und Dr. Stefan Lukac wurde die Analyse von zehn nach vollständiger Hysterektomie exzidierten Uteri festgelegt. Die Proben sollten unmittelbar nach der Operation durch das OP-Personal präpariert und anschließend in einem Nebenraum des OP-Bereichs mit dem entwickelten Aufbau untersucht werden.
Für den Antrag sind in enger Abstimmung mit der Richard Wolf GmbH detaillierte Zuarbeiten erbracht worden, die eine präzise Beschreibung des Messgerätes und des geplanten Messablaufs umfassten. Diese Geräte- und Prozessbeschreibung ist auf Grundlage der bisherigen Entwicklungsergebnisse erstellt worden und bildet die technische Basis des Antrags.
Der vollständige Antrag wurde gemeinsam mit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm formuliert. Vor der Einreichung ist er mit dem Zentrum für Klinische Studien (ZKS) der Universitätsmedizin Ulm abgestimmt und schließlich in Q2 2024 eingereicht worden. Nach Prüfung durch die Ethikkommission ist die Genehmigung zur Durchführung der klinischen Machbarkeitsstudie Anfang Juli 2024 erteilt worden. Damit wurden alle regulatorischen Voraussetzungen geschaffen, um die geplanten klinischen Untersuchungen mit dem entwickelten Diagnostiksystem umzusetzen.

Nach der Genehmigung durch die Ethikkommission wurde im Rahmen des Arbeitspakets 7 (AP7) die klinische Machbarkeitsstudie mit dem entwickelten Diagnostiksystem in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Ulm in dem Zeitraum 05.Dezember 2024 und Februar 2025 durchgeführt. Ziel war es, die technische Funktionsfähigkeit und die klinische Anwendbarkeit des Systems unter realen Einsatzbedingungen zu überprüfen. Der Fokus lag dabei sowohl auf der Validierung der Datenerfassung und -auswertung im klinischen Umfeld als auch auf der Anpassung der Algorithmen. Hierzu wurden der Fitalgorithmus untersucht und auf im Rahmen der Studie akquirierte Rohdaten offline angewandt.
Im Zuge der Studie sind Messungen an exzidierten Uteri von insgesamt zehn Patientinnen durchgeführt worden. Der Uterus wurde durch den Operateur in zwei Hälften geteilt, so dass die Schnittfläche mit Hilfe des SFDI-Verfahrens untersucht werden konnte. Die Schnittfläche wurde gesäubert und der exzidierte Uterus auf den in dem Aufbau integrierten Positioniertisch in einer Sterilschale aus Edelstahl positioniert. Ziel ist es, die unterschiedlichen Gewebeschichten Endometrium, Myometrium und Serosa in einem Falschfarbenbild verlässlich zu differenzieren.

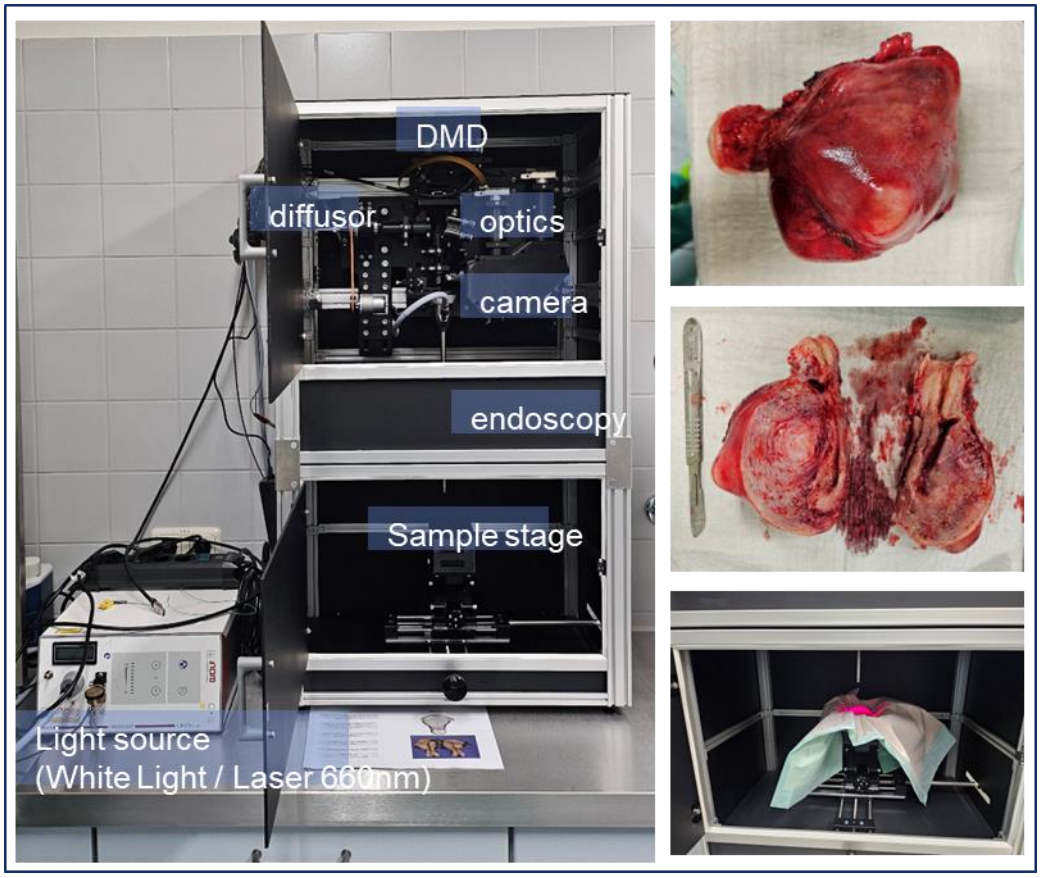

Abbildung 6: links: Aufbau des SFDI-Messplatzes an der Uniklinik. rechts oben: Exzidierter Uterus direkt nach der Hysterektomie, rechts mitte: Uterus nach Präparation und Säuberung, rechts unten: Uterus in Messposition im SFDI-Messplatz

Für jede Probe wurden mehrere definierte Messpositionen entlang des Querschnitts gewählt, um eine möglichst vollständige Erfassung der optischen Gewebeeigenschaften zu gewährleisten. Zur eindeutigen Zuordnung und als visuelle Referenz sind die Proben vor den Messungen fotografisch dokumentiert worden. Auf Grund der weiterhin sehr geringen Gesamttransmission erfolgten die Messungen bei einer hohen Integrationszeit von bis zu 1000 ms je Aufnahme. Diese konnte trotz der getroffenen Maßnahmen, wie Integration eines Laserdiodenmoduls mit 1 W optischer Leistung, nicht erheblich gesenkt werden. Bereits zu Beginn der Messreihen an der Frauenklinik in Ulm fiel das im Aufbau integrierte Modul zur Speckle-Reduktion aus. Die auftretenden Speckle wurden durch die diffuse Probenbeschaffenheit jedoch gänzlich eliminiert. Während des Messablaufs wurden die Aufnahmen für SFDI-Auswertung und unter Weißlicht sequentiell erstellt. Für die Messungen in der Klinik wurden neun Ortsfrequenzen bei einer Wellenlänge von 660 nm genutzt. Die gewonnenen Messdaten bilden die Grundlage für die weitere Optimierung der Algorithmen zur orts- und tiefenaufgelösten Bestimmung der optischen Parameter. Ziel ist es, durch die algorithmische Nachbearbeitung eine verbesserte Kontrasterhöhung und präzisere Gewebecharakterisierung zu erreichen, um die klinische Aussagekraft des Verfahrens für die Detektion von Endometriose zu maximieren.

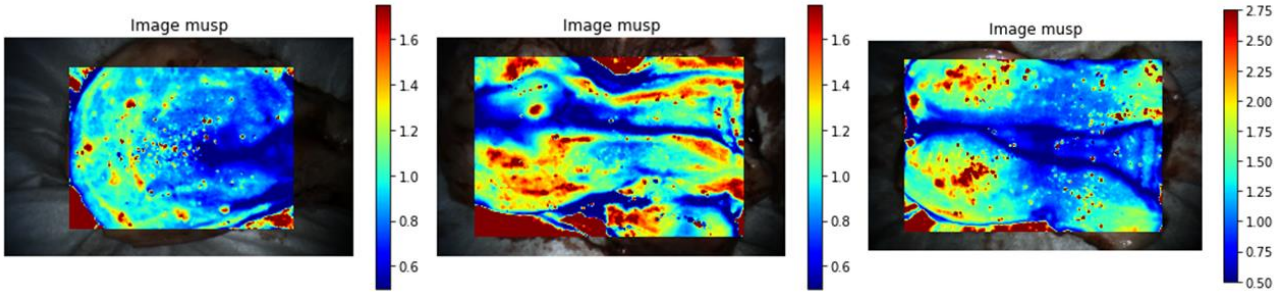

Abbildung 7: SFDI- Messergebnisse an exzidierten Uteri. Oben: Messergebnisse von 3 verschiedenen Prüflingen in Falschfarbendarstellung des reduzierten Streukoeffizienten μs‘ in mm^{-1}

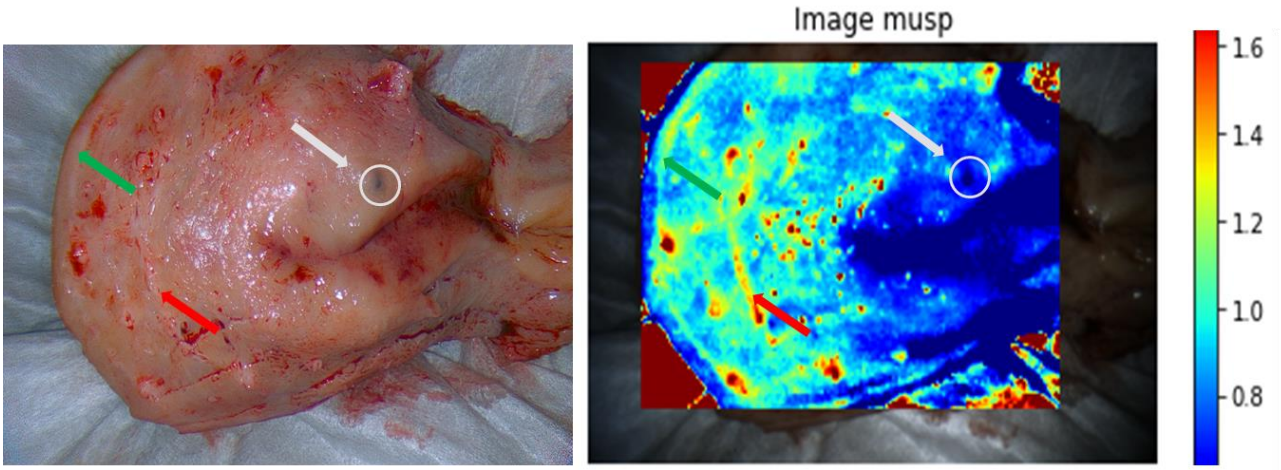

Abbildung 8: links: Uterus P1 als RGB-Bild unter homogener Weißlichtbeleuchtung, rechts: Falschfarbendarstellung der reduzierten Streukoeffizienten μ_s‘ in mm^{-1} desselben Uterus.

Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der Messung eines Uterus mit der pathologischen Diagnose Myome. Im linken Farbbild unter homogener Weißlichtbeleuchtung ist links das Gewebe der Serosa als homogene hellrosa Schicht zu erkennen (grüner Pfeil). Diese ist auch im Falschfarbenbild als dunkelblauer Saum mit einem geringen Streukoeffizienten (~0,8 mm^{-1}) deutlich vom restlichen Gewebe unterscheidbar dargestellt. Der Bereich des Myometriums weißt unter Weißlicht nur schwer detektierbare längliche und teilweise knotige Strukturen auf. Diese werden erst im Falschfarbenbild durch ihre deutliche höhere Streuung (1,1 – 1,6 mm^{-1}) sichtbar. Der Bereich des Endometriums hingegen zeigt wieder nur sehr geringe Strukturen und farbliche Änderungen unter Weißlicht. Erst unter strukturierter Beleuchtung lässt sich auch das Endometrium wieder deutlich vom Myometrium abgrenzen.

Die mit einem weißen Kreis markierte Stelle zeigt laut ärztlicher Beurteilung eine endometriotisch Inklusion. Im Falschfarbenbild ist sie durch die stark reduzierte Streuung deutlich zu erkennen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Berechnungen der Optischen Parameter in den Falschfarbendarstellungen für alle Uteri deutliche Kontrasterhöhungen verglichen mit der Aufnahme unter homogener Weißlichtbeleuchtung aufweisen. In welchem Umfang sich die beobachteten Strukturen pathologischen Veränderungen zuordnen lassen, muss durch eine weiterführende Beurteilung seitens der Ärztinnen und Ärzte der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Ulm mit Unterstützung der

Pathohistologie geklärt werden. Die Unterscheidung der einzelnen Gewebeschichten Endometrium, Myometrium und Serosa konnte laut Aussage der Ärzte verlässlich diskriminiert werden. Die Ergebnisse der Studie sollen daher Bestandteil einer geplanten Präsentation auf einem medizinischen Fachkongress und anschließend in einer Veröffentlichung sein.

Bericht Therapeutischer Teil

AP1 – Anforderungen / Randbedingungen definieren

Zunächst sollte eine Recherche zum Stand der Technik in der Therapie der Endometriose durch Koagulation durchgeführt werden. Hierzu gehört im Wesentlichen das Gesamtsystem inkl. Lasersystem und Strahlführung und -formung. Zudem stand nicht nur die Laserkoagulation im Fokus, sondern auch herkömmliche Therapiemethoden (z.B. Elektrokauter) und Laserverfahren zur Exzision. Neben der Recherche in relevanten Journals und Online-Medien wurden zudem zwei Frauenärzte zu Rate gezogen sowie ein Fragenkatalog für die Frauenklinik Ulm erstellt.

Ein Nachteil, welcher alle derzeitigen Systeme eint, ist jedoch, dass der Operateur kein direktes Feedback über den Koagulationsgrad der Endometrioseherde erhält. Somit ist eine Destruktion nur auf Basis vager Vermutungen möglich und eine erfolgreiche Therapie hängt vor allem von der Erfahrung des behandelnden Arztes ab. Daher hat das im Projekt zu entwickelnde System, welches mittels Temperaturfeedback und Wärmesimulationen Informationen über den Koagulationsgrad liefert, optimale Voraussetzungen, einen bedeutenden Mehrwert in der Behandlung der Endometriose zu liefern.

Im Gespräch mit den Ärzten hat sich klar herauskristallisiert, dass es wünschenswert ist, ein System zu entwickeln, welches sowohl zur Koagulation als auch zur Exzision von Läsionen genutzt werden kann. Auf Grund der höheren Vermarktungschancen eines kombinierten Gerätes, welches sowohl ein Koagulieren als auch Exzidieren der Endometrioseherde unterstützt, sollen im weiteren Projektverlauf beide Therapiemethoden berücksichtigt werden. Zudem profitiert die Entwicklung dieses Systems von einer jahrelangen Erfahrung des ILM im Bereich der Laser-Gewebe-Schnitte.

AP2 Konzepterstellung / Vorversuche

Ziel dieses Arbeitspakets war zunächst, in-vitro-Voruntersuchungen zur Koagulationstiefe durchzuführen. Auf Grund des Wunsches aus der Ärzteschaft wurden zusätzlich Versuche zur erzielbaren Schneidleistung und -qualität durchgeführt. Hierbei sollen verschiedene Laser(-wellenlängen), Strahlführungen und Parametersätze (Leistung, Bestrahlungsdauer, …) untersucht werden.

Zunächst wurden verschiedene Laser, welche für die Therapie in Frage kommen, gesucht. Hierzu wurde auch die Firma Lumics eingebunden, um potentielle Wellenlängen, die nicht am ILM verfügbar sind, bereitgestellt zu bekommen. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf einer hohen Absorption im Gewebe, um durch die geringe Eindringtiefe präzise Schädigungen erzeugen zu können. Im menschlichem Gewebe kommen hierbei hauptsächlich zwei Absorber in Frage, nämlich Wasser und Hämoglobin. Eine detaillierte Auflistung der verwendeten Laser kann Tabelle 1entnommen werden.

Tabelle 1: Auflistung der verwendeten Laser

Hersteller	Bezeichnung	Lasertyp	λ [nm]	Pmax [W]
DILAS	SE_Multi-Module-405_HS5	Diodenlaser	405	2,4
DILAS	SE_Multi-Module-450_HS5	Diodenlaser	450	3
Dornier MedTech	Medilas D 30	Diodenlaser	940	30
Lumics	LuOcean Mini 8	Diodenlaser	1470	10
Lumics	LuOcean Mini 8	Diodenlaser	1940	8

Für die Vorversuche sollte zunächst auf Grund der Ähnlichkeit zum humanen Uterus boviner Uterus verwendet werden. Auch dieser besitzt innenliegend eine Endometriumsschicht, welche in den optischen Eigenschaften denen von Endometrioseherden gleichen sollte. Auf Grund eines Schlachtstopps für Rinder durch die Corona-Pandemie im örtlichen Schlachthof war es allerdings nicht möglich, die benötigten Gewebeproben zu bekommen und es musste zwischenzeitlich auf Hühnchenbrust ausgewichen werden. Um die Vergleichbarkeit zwischen den Versuchen zu gewährleisten, wurde beschlossen, zunächst alle Versuche mit Hühnchen

durchzuführen.
Die Auswertung der Versuche zur Koagulation bestätigt die Erwartungen, dass auf Grund der hohen Absorption in Wasser die langwelligen Laser die geringste Koagulationstiefe aufweisen. Für die kurzwelligen Laser wird eine mittelmäßige Koagulationstiefe erzielt. Diese Wellenlängen weisen zwar eine geringe Absorption in Wasser auf, jedoch eine hohe in Blut und anderen Gewebebestandteilen wie Adenin. Die Wellenlänge 980 nm weist nur eine mittelmäßige Absorption für alle Absorber auf, weshalb hier erwartungsgemäß die höchsten Koagulationstiefen erreicht werden. Auf Grund dieser Ergebnisse zeigt sich die Wellenlänge von 1940 nm als am geeignetsten für die Koagulation, da mit einer geringen Eindringtiefe gleichzeitig am präzisesten das Gewebe behandelt werden kann. Tiefere Schädigungen können dann durch höhere Leistungen oder eine längere Bestrahlungsdauer erzielt werden.
Für die Schnittversuche zeigt sich im Gegensatz dazu die höchste Präzision, auf Grund geringer Schnitttiefe, für die kurzwelligen Laser, und sehr tiefe Schnitte für die langwelligen Laser. Die Wellenlänge 980 nm belegt auch hier das Mittelfeld.
Beim Betrachten der histologischen Schnitte sowie einer Fotografie direkt nach dem Versuch fällt zudem auf, dass sowohl die Schnittkanten für kurzwellige Laser deutlich sauberer sind als für langwellige als auch die thermisch geschädigte Zone um den Schnitt deutlich kleiner ausfällt. Zweiteres ist vermutlich darauf zurück zu führen, dass zum Abtrag sehr hohe Temperaturen benötigt werden, welche dazu führen, dass Wasser aus dem Gewebe verdampft. Somit geht der Hauptabsorber für die langwelligen Laser verloren und die Eindringtiefe steigt, wodurch um die Schnittränder Koagulationszonen entstehen. Auf Basis dieser Ergebnisse soll für die Schnitte eine Wellenlänge von 450 nm verwendet werden.

AP3 Aufbau eines Laborsystems für die Therapie
Ziel dieses Arbeitspaketes war der Aufbau eines Laborsystems zur Therapie und die Integration eines Temperatur-Feedback-Systems. Zudem soll die Abstrahlcharakteristik des Therapielasers optimiert werden.
Zunächst wurde ein Konzept für ein Laborsystem erarbeitet, welches es sowohl ermöglicht, das Temperatur-Feedback-System zu integrieren als auch eine optimierte Strahlformungsoptik, welche vom ILM patentiert ist, umsetzt. Diese spezielle Optik basiert auf einer Faserumkopplung, mittels derer die am ersten Faserende vorherrschende homogene Ortsverteilung in eine homogene Winkelverteilung transformiert wird. Diese wird wiederum in eine zweite Faser eingekoppelt. Auf Grund der Eigenschaften von Lichtwellenleitern bleibt die Winkelverteilung in diesen erhalten, die Ortsverteilung hingegen wird so durchmischt, dass am Ende der zweiten Faser nun eine homogene Orts- und Winkelverteilung vorherrscht. Durch sphärisches Anschleifen der Auskoppelfläche wird eine Feldlinse erzeugt, die diese abbildet. Hierdurch entsteht letztendlich ein längerer Arbeitsbereich, in welchem der Fleckdurchmesser und die Homogenität der Ortsverteilung erhalten bleiben, wodurch das Handling der Therapie und die Abtrags- bzw. Koagulationseigenschaften deutlich verbessert werden sollten.
Das erarbeitete Konzept für ein Laborsystem ist in der Funktionsskizze in Abbildung 9dargestellt. Im unteren Teil ist die spezielle Faserumkopplung für den Therapielaser und das gekrümmte Faserende zur Optimierung der Abstrahlcharakteristik zu sehen. Im oberen Teil wird das Feedbacksystem dargestellt. Hierbei wäre es möglich, den Anregungslaser des Feedbacks über einen Strahlteiler in eine gemeinsame Therapiefaser einzukoppeln. Für die Detektion ist eine separate Faser nötig, um Störsignale durch Rückreflexe des Therapie- und Anregungslasers zu vermeiden.

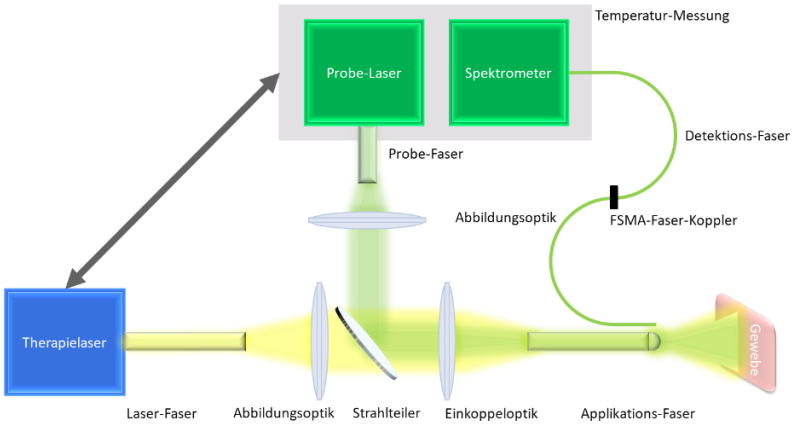

Abbildung 9: Funktionsskizze zum geplanten Therapiesystem mit Temperaturfeedback

Für die Koagulation wurde für eine Wellenlänge von 1940 nm eine Optik zur Faserumkopplung von einer Faser mit 400 µm Durchmesser in eine Faser mit 600 µm Durchmesser entworfen. Zudem wurden die Radien des gekrümmten Faserendes so bestimmt, dass ein Areal mit Fleckdurchmessern von 0,6 mm, 1 mm, und 2 mm bestrahlt werden kann. Für die Schnitte wurde für eine Wellenlänge von 450 nm eine Optik zur Faserumkopplung von einer Faser mit 200 µm Durchmesser in eine Faser mit 400 µm Durchmesser entworfen. Zudem wurden die Radien des gekrümmten Faserendes so bestimmt, dass ein Areal mit einem Fleckdurchmesser von 0,4 mm bestrahlt werden kann. Anschließend wurde das Therapiesystem im Labor aufgebaut.
Abbildung 10zeigt die Umkopplung von einer Faser mit 200 µm Durchmesser in eine Faser mit 400 µm bei einer Wellenlänge von 450 nm und einer Transformation der homogenen Ortsverteilung in eine homogene Winkelverteilung.

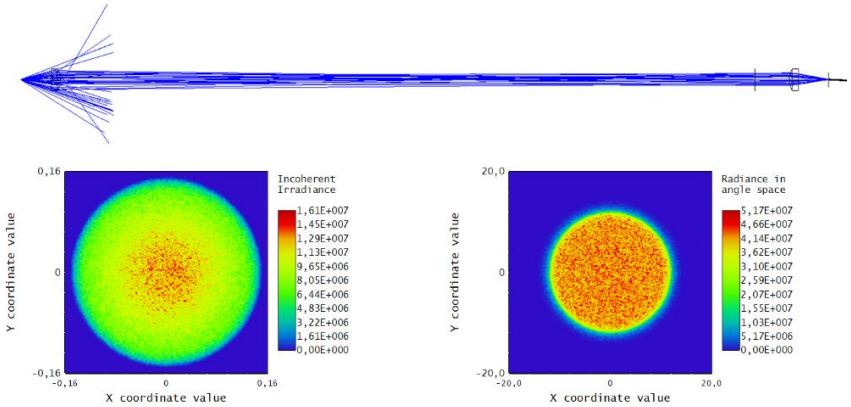

Abbildung 10: Oben: Layout der Umkopplung von einer Faser mit 200 µm Durchmesser in eine Faser mit 400 µm bei einer Wellenlänge von 450 nm und einer Transformation der homogenen Ortsverteilung in eine homogene Winkelverteilung. Unten links Ortsverteilung auf der Einkoppelfläche der zweiten Faser, unten rechts Winkelverteilung auf der Einkoppelfläche der zweiten Faser.

Im Bild links unten ist die Ortsverteilung auf der Einkoppelfläche dargestellt. Hierbei ist ein Leistungsabfall zum Rand zu erkennen, welcher aber durch die Durchmischung im zweiten Lichtleiter homogenisiert wird. Außerdem ist die Fleckgröße von ca. 0,32 mm ablesbar, wodurch eine verlustfreie Einkopplung ohne Überstrahlen der Faser ermöglicht wird. Im Bild rechts unten ist die Winkelverteilung auf der Einkoppelfläche dargestellt. Hierbei zeigt sich, wie gewünscht, eine homogene Verteilung.
Die Simulation zur Abbildung durch das distal gekrümmte Faserende wird in Abbildung 11 beispielhaft für eine Wellenlänge von 450 nm, einen Faserdurchmesser von 400 µm und einen Krümmungsradius von 0,412 mm dargestellt. In den Teilbildern ist die Ortsverteilung in verschiedenen Arbeitsabständen zur Faser abgebildet. Hierbei zeigt sich der Vorteil dieser speziellen Strahlformung, welche dazu führt, dass über knapp 1 mm sowohl der Fleckdurchmesser als auch die homogene Ortsverteilung erhalten bleibt. Dieser verlängerte Arbeitsbereich sollte, auf Grund des einfacheren Einhaltens des Arbeitsabstandes, das Handling drastisch verbessern und den abstandsabhängigen Abtrag bzw. Koagulationswirkung konstant halten. Selbiges Ergebnis zeigt sich auch in den Simulationen für die 600 µm Faser bei einer Wellenlänge von 1940 nm.

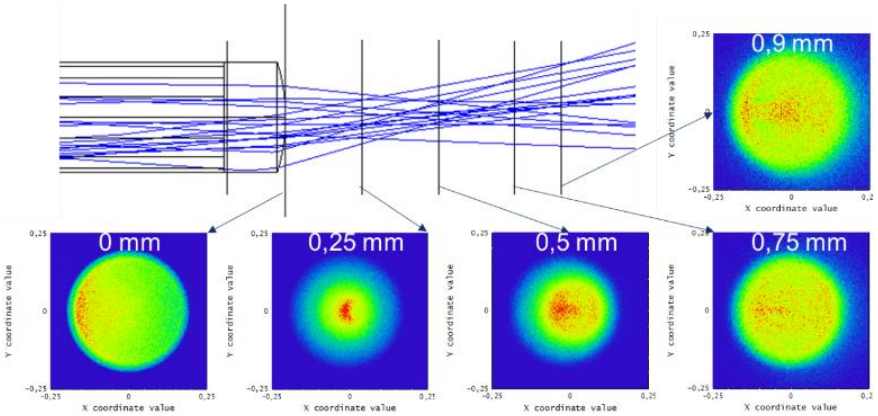

Abbildung 11: Simulation der Abbildung durch das gekrümmte, distale Faserende mit Ortsverteilung in verschiedenen Abständen zum Dom der Krümmung. In diesem Fall für eine Wellenlänge von 450 nm, einen Faserdurchmesser von 400 µm und einen Krümmungsradius von 0,412 mm.

Im Voraus der Bestrahlungsversuche zur Validierung der verbesserten Strahlführung sollte eine Perfusion des Probengewebes untersucht werden. Die Umsetzung dieser würde zu realistischeren Versuchsbedingungen beitragen. Bei den zunächst zur Verwendung angedachten Rinderuteri zeigte sich jedoch, dass das Einbringen einer Kanüle in die Blutgefäße nicht ganz trivial ist, da diese im Schlachthof bei der Entnahme an unterschiedlichen Stellen durchtrennt werden und somit kein reproduzierbares Ergebnis erzielt werden kann. Zusätzlich müsste der Uterus durchtrennt werden um an das innenliegende Endometrium zu gelangen, somit kann eine durchgängige Perfusion nicht mehr gewährleistet werden. Als alternative sollten Schweinenieren genutzt werden, da für den Vergleich des üblichen Fasersystems mit dem neu entwickelten die Gewebeart zunächst eine untergeordnete Rolle spielt. Schweinenieren bieten den Vorteil einer guten Verfügbarkeit, da diese als Lebensmittel genutzt werden sowie ein großes zuführendes Blutgefäß, welches eine gute Möglichkeit zum Einbringen einer Kanüle bietet. Hierbei zeigt sich allerdings das Problem, dass durch koaguliertes Restblut in den Kapillaren diese verstopfen und somit ein Blutdurchfluss verhindert wird. Dieses Verhalten könnte durch ein Spülen mit Heparin direkt nach der Entnahme zwar umgangen werden, ist aber auf Grund der Hygienebestimmungen in den Schlachtereien nicht möglich. Daher wurden die Versuche an unperfundiertem Nierengewebe durchgeführt werden. Dieses bietet anhand seiner Gewebestruktur eine gute Handhabung sowie eine gute und kostengünstige Verfügbarkeit.
Mit dem Versuchsaufbau in Abbildung 12 wurden Quader von etwa 3 x 3 x 1 cm^3 Kantenlänge aus Schweinenieren bestrahlt. Über den Leistungsmesskopf wurden jeweils vor und nach der Bestrahlung die emittierten Leistungsdichten gemessen. Zunächst wurden für die vorhandenen Bestrahlungsfasern (Spotdurchmesser auf der Probe zur Koagulation von 0,6, 1 und 2 mm, zum Schneiden von 0,4 mm) jeweils für standardmäßige plane Faserenden und Fasern mit gekrümmten Faserenden und homogener Winkelverteilung (HoWi-System) die Koagulations- bzw. Abtragsschwelle bei einer Verschiebegeschwindigkeit von 1, 2 und 3 mm/s bestimmt.
Anschließend wurden für die Schwellwerte Versuchsreihen durchgeführt und die bestrahlten Proben histologisch ausgewertet.

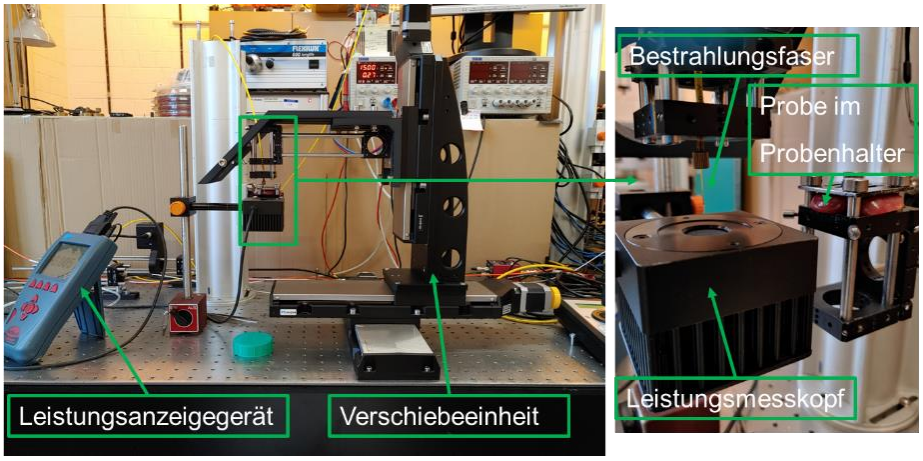

Abbildung 12: Verwendeter Versuchsaufbau zur Probenbestrahlung mit herkömmlicher Faser und Fasersystem mit verbesserter Abstrahlcharakteristik.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für die Ermittlung der Koagulations- und Abtragsschwellen. Die Werte sind in Watt und für das Schneiden in blau, für das Koagulieren in rot angegeben. Bei den Schnitten fällt auf, dass die Schwelle für die plane Faser niedriger liegt als beim HoWi-System. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass um den Spotdurchmesser einhalten zu können die plane Faser im Gewebekontakt verwendet werden muss und sich somit bei der Bestrahlung aufheizt und damit zusätzlich thermische Energie einbringt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Schwellwertermittlung in Watt. In blau für Schneiden in rot für Koagulation.

Faser / v [m/s]	1	2	3
400µm plane Faser im Kontakt	0,200	0,346	0,605
400µm homogene Winkelv.	0,353	0,533	0,717
600µm plane Faser im Kontakt	0,108	0,155	0,181
600µm homogene Winkelv.	0,099	0,130	0,156
1 mm plane Faser im Freistrahl	0,088	0,133	0,159
1 mm homogene Winkelv.	0,163	0,225	0,281
2 mm plane Faser im Freistrahl	0,137	0,183	0,207
2 m homogene Winkelv.	0,260	0,416	0,540

Für die Koagulation bei einem Bestrahlungsfleck mit Ø600 µm ist die Schwellleistung für beide Systeme annähernd gleich, da auch hier die plane Faser im Gewebekontakt verwendet werden muss und somit genauso wie beim HoWi-System eine homogene Ortverteilung im bestrahlten Areal vorherrscht. Die minimale Abweichung der Werte lässt sich damit erklären, dass durch den Gewebekontakt bei der planen Faser eine Wärmesenke entsteht. Bei den Koagulationsschwellen mit einem Bestrahlungsfleck von Ø1 mm und Ø2 mm zeigt sich eine höhere benötigte Leistung mit dem HoWi-System. Dies entsteht vermutlich durch die gleichmäßige Einstrahlung, wohingegen bei der planen Faser durch die Gaußverteilung eine Leistungsüberhöhung in der Mitte entsteht und somit in einem kleinen Bereich früher die Koagulation auftritt.

Abbildung 13 zeigt bespielhaft Histologien der durchgeführten Schnittversuche mit verschiedenen Parametersätzen. Der Schnitt in Teilbild a) wurde mit einer Verschiebegeschwindigkeit (v) von 1 mm/s und planer Faser im Kontakt, in b) mit v=2 mm/s und planer Faser im Kontakt, in c) mit v=1 mm/s und HoWi-System und in d) mit v=2 mm/s und HoWi-System durchgeführt. Die Bilder in der Mitte zeigen jeweils eine fotographische Aufnahme direkt nach der Bestrahlung. Es zeigt sich bei den Schnitten mit dem HoWi-System ein deutlich tieferer Abtrag bei ähnlicher Schnittbreite sowie thermisch geschädigtem Gewebe in den umliegenden Bereichen. Auf den Fotos in der Mitte lässt sich außerdem eine bessere Schnittqualität auf Grund geringerer Karbonisierung bei den Schnitten mit dem HoWi-System erkennen. Des Weiteren ist beim Foto zu Schnitt b) zu erkennen, dass der Schnitt an mehreren Positionen Unterbrechungen aufweist. Dies entsteht entweder durch ein Einbrennen der Faser, wodurch diese am Gewebe kleben bleibt, oder, wie in diesem Fall

wahrscheinlich, durch Verlust des Faser-Gewebe-Kontaktes durch leichte Unebenheiten. Dies ist durch den verlängerten Arbeitsbereich beim HoWi-System nicht möglich, wodurch ein weiterer Vorteil gezeigt werden kann.

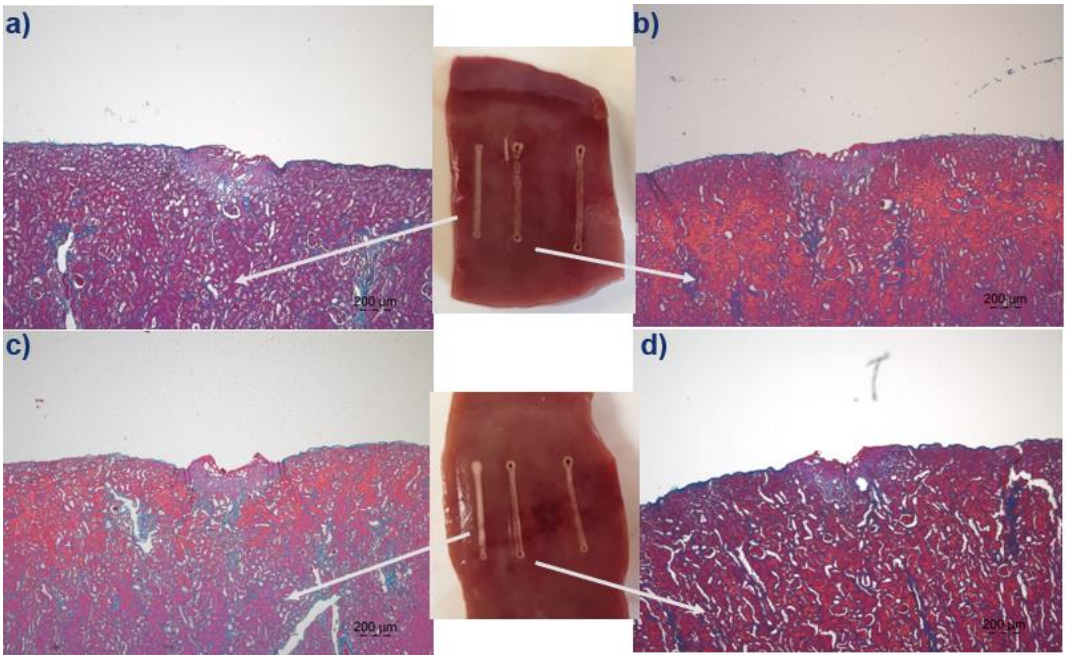

Abbildung 13: Beispiel Histologien der durchgeführten Schnittversuche. a) durchgeführt mit v=1 mm/s und planer Faser im Kontakt, b) durchgeführt mit v=2 mm/s und planer Faser im Kontakt, c) durchgeführt mit v=1 mm/s und HoWi-System, d) durchgeführt mit v=2 mm/s und HoWi-System. Die Bilder in der Mitte zeigen jeweils eine fotographische Aufnahme direkt nach der Bestrahlung.

Die Ergebnisse der Koagulationsversuche werden anhand der Auswertung histologischer Schnitte für eine Bestrahlung mit 2 mm Fleckdurchmesser erläutert. Abbildung 14 zeigt die Koagulationstiefe bei Verschiebegeschwindigkeiten von 1, 2 und 3 mm/s für eine Bestrahlung mit planer Faser (blau) bzw. HoWi-System (orange).

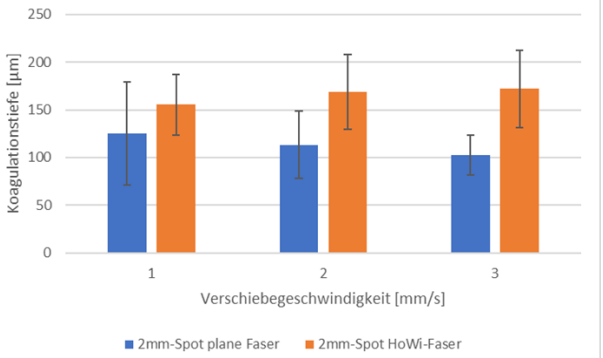

Abbildung 14: Auswertung der histologischen Schnitte für Koagulationsversuche mit einem Bestrahlungsfleck von 2 mm bei Verschiebegeschwindigkeiten von 1, 2 und 3 mm/s. Die blauen Balken zeigen die Koagulationstiefe für eine Bestrahlung mit planer Faser, die orangenen Balken für eine Bestrahlung mit dem HoWi-System.

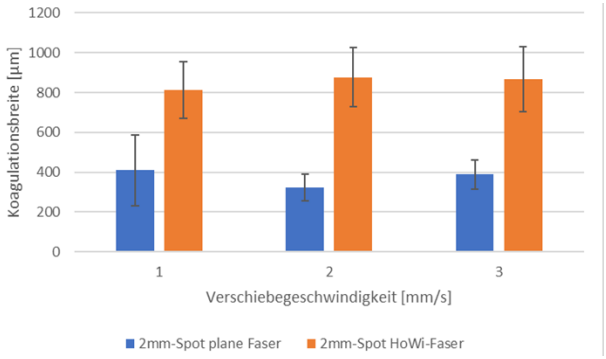

Abbildung 15: Auswertung der histologischen Schnitte für Koagulationsversuche mit einem Bestrahlungsfleck von 2 mm bei Verschiebegeschwindigkeiten von 1, 2 und 3 mm/s. Die blauen Balken zeigen die Koagulationsbreite für eine Bestrahlung mit planer Faser, die orangenen Balken für eine Bestrahlung mit dem HoWi-System.

In Abbildung 15 ist äquivalent dazu die Koagulationsbreite dargestellt. Zu sehen ist, dass durch die homogene Ausleuchtung und damit auch höherem Schwellwert eine tiefere und vor allem deutlich breitere Koagulation auftritt. Weiterhin fällt auf, dass die Koagulationsbreite deutlich kleiner als der Bestrahlungsfleckdurchmesser von 2 mm ist. Dies liegt bei der planen Faser vor allem an der Leistungsüberhöung in der Spotmitte auf Grund des Gaußprofil des Strahls. Außerdem spielen an der Koagulationsschwelle Streueffekte und Wärmeleitung am Rand des bestrahlten Areals eine erhöhte Rolle.

Daher sollen weitere Versuche mit höheren Leistungsdichten durchgeführt werden, um eine noch bessere Aussage über die Ergebnisse treffen zu können.
Hierzu wurden erneut Versuchsreihen zur Koagulations- und Schneidwirkung für verschiedene Durchmesser des Bestrahlungsflecks (Koagulation: 600 µm, 1 mm und 2 mm, Schneiden: 400 µm) sowie jeweils für eine plane Faser und das System mit homogener Winkelverteilung und zugehöriger gekrümmter Faser (HoWi) durchgeführt. Als applizierte Leistung wurden 2 W für Koagulationen mit 1 mm und 2 mm Spot und 1 W für die Schnitte und Koagulationen mit 600 µm Spot sowie für die planen Fasern das darauf normierte Vielfache des Schwellwertes. Die Faser wurde mit einer Geschwindigkeit von 2 mm/s über die Probe verfahren. Im Anschluss an die Laserbehandlung wurden die Proben in Formalin fixiert, histologisch aufbereitet und anschließend die laserinduzierte Schädigung ausgewertet.
In Abbildung 16 und Abbildung 17 sind die Abtragsbreiten bzw. -tiefen der durchgeführten Schnittversuche dargestellt. Hierbei ist eine ähnliche Schnitttiefe bei deutlich geringerer Breite bei dem HoWi-System zu sehen. Dies wird durch den längeren Arbeitsbereich mit homogener Ortsverteilung und gleichbleibender Spotgröße erreicht.

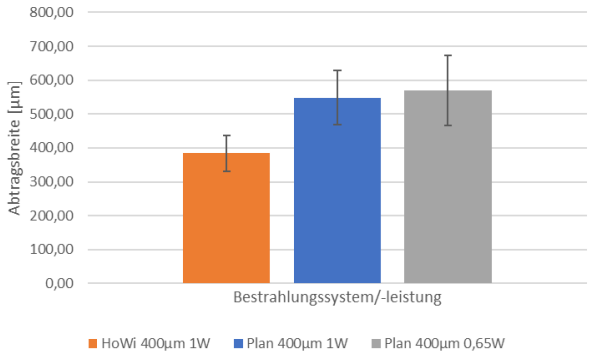

Abbildung 16: Auswertung der Abtragsbreite zu den durchgeführten Schnittversuchen.

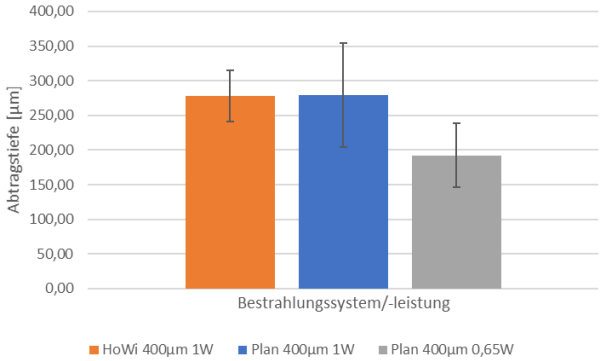

Abbildung 17: Auswertung der Abtragstiefe zu den durchgeführten Schnittversuchen.

Im Fall der planen Faser wird durch leichte Abstandsschwankungen und die Erhöhung des Abstands von Faserende zum Gewebe durch den Schnitt selbst auch der Bestrahlungsfleck größer. Somit kann der Nachweis erbracht werden, dass mit dem entwickelten System eine präzisere und somit schonendere Therapie möglich ist.
In Abbildung 18 und Abbildung 19 sind die Koagulationsbreiten bzw. -tiefen zu den Koagulationsversuchen dargestellt. Für die Koagulationsbreite ist zu erkennen, dass diese bei der planen Faser für einen zunehmenden Spotdurchmesser immer weiter von diesem abweicht. Dies lässt sich auf die hier vorherrschende Gaußverteilung der Bestrahlungsintensität zurückführen. Sprich die Leistungsdichte fällt im bestrahlten Areal zum Rand hin ab weshalb in der Mitte die Koagulation deutlich früher eintritt. Durch die im HoWi-System entstehende Abbildung der homogenen Orts- und Winkelverteilung ist dies hier nicht der Fall.
Für die Koagulationstiefe ist im Vergleich zwischen den verschiedenen Spotdurchmessern keine Regelmäßigkeit zu erkennen. Vergleicht man die Systeme Plan und HoWi miteinander sind relativ identische Ergebnisse zu sehen.
Alles in allem zeigt das entwickelte Therapiesystem mit einer homogenen Orts- und Winkelverteilung eine Verbesserung beim Handling für den Therapeuten und besonders im Fall der Schneidwirkung auch eine deutliche Steigerung der Präzision. Eine endoskopische Umsetzung des Systems sollte auf Grund der Lichtführung in einem Lichtwellenleiter mit geringem Aufwand umsetzbar sein.

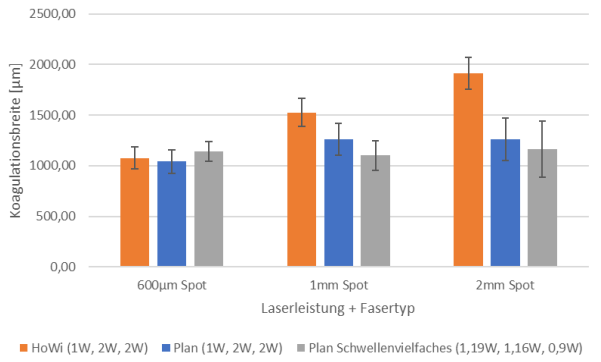

Abbildung 18: Auswertung der Koagulationsbreite zu den durchgeführten Koagulationsversuchen.

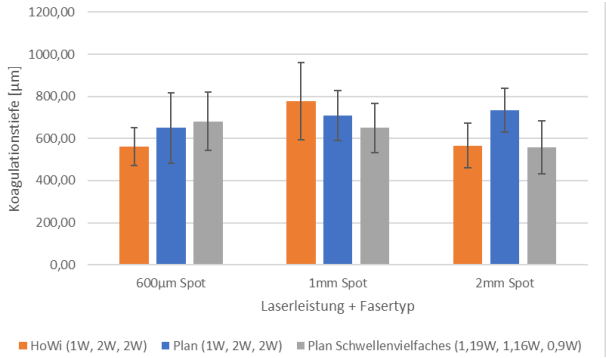

Abbildung 19: Auswertung der Koagulationstiefe zu den durchgeführten Koagulationsversuchen.

Auf Grund der Probleme des Projektpartners Lumics bei der Entwicklung der Temperaturmessung wurde ein berührungsloser IR-Temperatursensor des ILM in den Bestrahlungsaufbau integriert. Dieser kann im aktuellen Aufbau so positioniert werden, dass dieser direkt die Temperatur im bestrahlten Areal erfasst. Für eine endoskopische Umsetzung ist es denkbar diesen in eine zweite Faser einzukoppeln und diese auf die Probe auszurichten. Die Software zur Aufnahme der Temperaturwerte und zur Feedbacksteuerung wird von Lumics entwickelt. Über diese kann der im Therapiesystem integrierte IR-Sensor verbunden und die Temperatur ausgelesen werden. Die Laserleistung wird über einen PID-Regler, dessen Koeffizienten frei wählbar sind und auf den Anwendungsfall optimiert werden können, so eingestellt, dass eine vorgegebene Solltemperatur gehalten wird. Die aktuelle Temperatur und der vom Laser aufgenommene Strom, welcher im Zusammenhang zur Laserleistung steht, werden angezeigt sowie ein Verlauf über die Zeit grafisch dargestellt.

AP4: Nachweis der temperaturgeregelten Therapie und Durchführung von Wärmesimulationen

Ziel dieses Arbeitspaketes war es, einen Funktionsnachweis für die temperaturgeregelte Therapie mittels in-vitro Versuchen zu erbringen. Gleichzeitig sollen Simulationen zur laserinduzierten Temperaturausbreitung im Gewebe durchgeführt werden, um in Kombination mit dem Feedbacksystem eine präzise und schonende Therapie zu ermöglichen.
Der Funktionsnachweis des Temperaturfeedbacks wurde mit der entwickelten Back-Up Lösung, mittels IR-Temperatursensor, erbracht. Der Sensor wird hierbei mittels eines im 3D-Druck hergestellten Halters so positioniert, dass er im gleichen Areal detektiert in dem der Therapielaser einstrahlt und zudem dessen Bewegung folgt (Abbildung 20). Für einen ersten Test wurden Proben bei verschiedenen Solltemperaturen auf einem Spot für eine Minute bestrahlt und dies per Video aufgezeichnet. Bei einer Solltemperatur bis ca. 70°C sollte hierbei lediglich Koagulation jedoch keine Karbonisation auftreten.

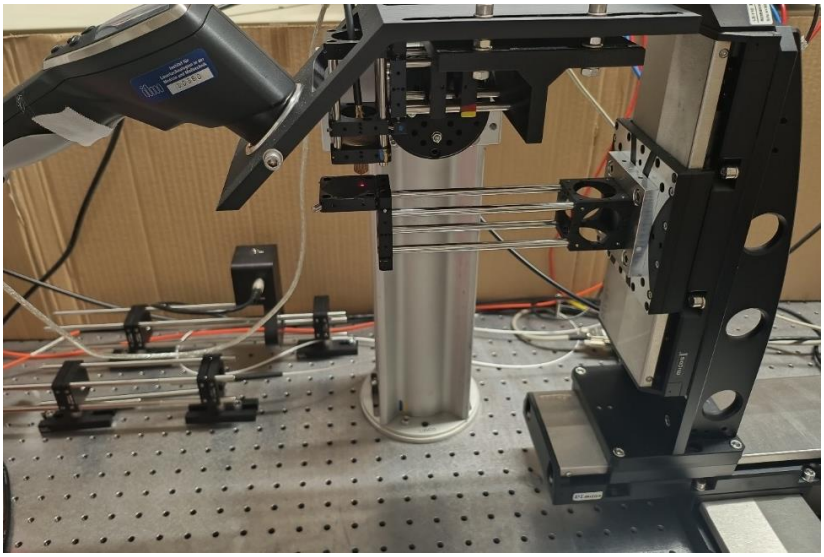

Abbildung 20: Therapie-Demonstrator mit Integriertem IR-Temperatursensor zur Feedback-Steuerung.

In Abbildung 21 und Abbildung 22 sind Auszüge aus den Videoaufnahmen zum Test der Temperaturfeedback-Steuerung abgebildet. Diese zeigen jeweils eine Bestrahlung für ca. eine Minute bei einer vorgegebenen Solltemperatur von 70°C bzw. 200°C. Zu sehen ist, dass bei 70°C nur eine Weißfärbung durch die Koagulation auftritt, wohingegen bei 200°C zusätzlich eine Schwarzfärbung durch Karbonisation entsteht. Somit kann Nachgewiesen werden, dass die Feedbacksteuerung zur schonenden Koagulation grundsätzlich funktionsfähig ist.

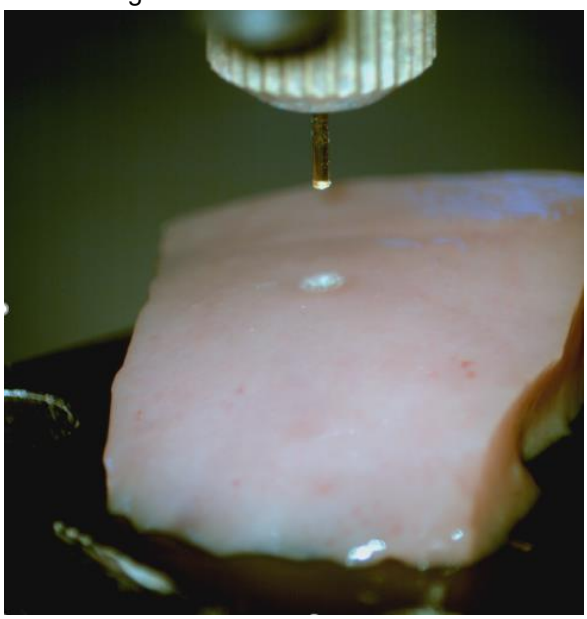

Abbildung 21: Auszug aus der Videoaufnahme zur feedbackgesteuerten Bestrahlung bei einer vorgegebenen Solltemperatur von 70°C nach ca. einer Minute Bestrahlungsdauer.

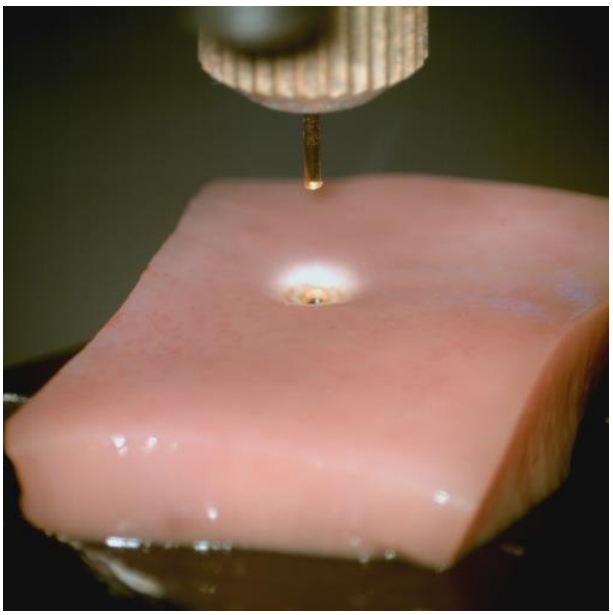

Abbildung 22: Auszug aus der Videoaufnahme zur feedbackgesteuerten Bestrahlung bei einer vorgegebenen Solltemperatur von 200°C nach ca. einer Minute Bestrahlungsdauer.

In einem weiteren Versuch wurden jeweils drei Proben mit einem 1 mm Spot bei einer Solltemperatur von 70°C für 1, 3 und 5 Minuten bestrahlt. Anschließend wurden der Durchmesser sowie die Tiefe des Koagulierten Areals unter dem Mikroskop vermessen. Zum Bestimmen der Koagulationstiefe wurde ein spezieller Probenhalter konstruiert und mittels 3D-Druck hergestellt (vgl. Abbildung 23). Dieser ermöglicht es den Spot mittig auf die seitlichen Schlitze auszurichten und nach der Bestrahlung gezielt mit einem Skalpell mittig durch die Koagulationszone zu schneiden. Somit kann senkrecht mit dem Mikroskop auf den Tiefenquerschnitt geschaut und dieser vermessen werden.

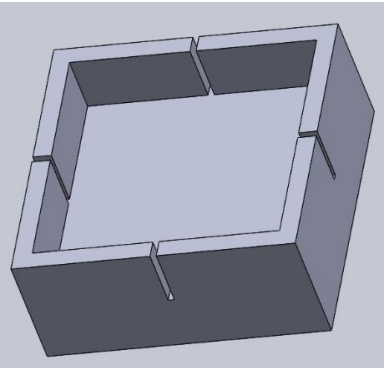

Abbildung 23: Probenhalter zur Bestimmung der Koagulationstiefe nach feedback-gesteuerter Bestrahlung.

Tabelle 3 zeigt die Koagulationsausdehnungen für eine feedbackgesteuerte Bestrahlung mit einer Solltemperatur von 70°C für 1, 3 und 5 min. Für den Koagulationsdurchmesser an der Gewebeoberfläche liegen alle Werte um den Durchmesser des Bestrahlungsspots von 1 mm. Da der Radius bei der Kreisfläche quadratisch eingeht nimmt das aufzuheizende Volumen wohl zu schnell zu um durch Wärmeleitung

Koaguliert zu werden. Dieser Effekt ist jedoch bei der Oberflächenausbreitung Positiv zu betrachten, da hier die Größe durch den Einstrahlungsspot reguliert werden kann und somit nicht versehentlich umliegendes Gewebe geschädigt wird.

Tabelle 3: Mittelwerte der Koagulationstiefen und -durchmesser für die mittels feedback-gesteuertem Laser bestrahlten Proben für die entsprechenden Bestrahlungsdauern.

Bestrahlungsdauer	Koag. Durchmesser [mm]	Koag. Tiefe [µm]
1 min	1,167	288,333
3 min	1,135	381,333
5 min	1,082	400,500

Für die Koagulationstiefe zeigt sich eine deutliche Erhöhung zwischen der Bestrahlung für eine und drei Minuten, wohingegen der Unterschied zwischen 3 und 5 Minuten geringer ausfällt. Auch hier wird vermutlich das zu erhitzende Volumen zu groß um durch reine Wärmeleitung noch eine Koagulation hervorzurufen bevor die Wärme komplett weggeleitet wird. Sollte es notwendig sein tiefer zu Koagulieren wäre es jedoch möglich die Solltemperatur noch etwas zu erhöhen (bis ca. 90°C) da hier noch kein Verdampfen des Wassers und auch keine Karbonisation auftreten sollte.
Eine Endoskopische Umsetzung der Temperaturmessung war im Projektrahmen leider nicht mehr möglich. Die Auswahl an hierzu notwendigen Hohlkernfasern ist begrenzt und würde somit den zeitlichen und finanziellen Rahmen sprengen.
Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Temperaturfeedback-Steuerung des Therapielasers möglich ist. Dieses Potential ist ein guter Grundstein für weitere Forschungen auf diesem Gebiet. Zunächst einmal können Bestrahlungstherapien an offenliegenden Geweben wie der Haut entwickelt werden. Hier ist eine Temperaturmessung leichter möglich. Des Weiteren wäre eine Verbesserung der Hohlkernfasern (z.B. Photonische Kristallfasern) oder die Entwicklung anderer Temperaturmessverfahren für eine endoskopische Anwendung denkbar.
Zur Durchführung der Simulationen zur Wärmeausbreitung war es zunächst nötig, die Lichtausbreitung im Gewebe zu kennen. Hierfür wurde eine hausintern entwickelte Monte-Carlo-Simulation verwendet. Diese berechnet anhand der optischen Eigenschaften des verwendeten Gewebes für beliebig viele Photonen die Wahrscheinlichkeit gestreut oder absorbiert zu werden. Hierzu wird die untersuchte Geometrie in beliebig viele Elemente (Voxel) zerlegt und bei Absorption für diese ein Leistungseintrag gespeichert.
Die somit erhaltenen Leistungswerte werden anschließend in ein mittels ANSYS erstelltes FEM-Modell übertragen. In diesem muss die Vernetzung so gewählt werden, dass beide Simulationen die gleiche Elementgröße besitzen, anschließend können Werte der absorbierten Leistung als Wärmequelle auf die entsprechenden Elemente aufgebracht werden. Zusammen mit den physikalischen Eigenschaften des Gewebes wird dann die Wärmeleitung berechnet und automatisch alle Elemente ausgewählt, welche koaguliert wurden (Temperatur >65°C), und anhand der Elementgröße die Ausdehnung der Koagulation bestimmt.
Abbildung 24 zeigt einen Querschnitt durch den Bestrahlungsmittelpunkt bei einer Simulation zur Lichtausbreitung in Hühnchenbrust für eine Wellenlänge von 1940 nm und einen Bestrahlungsfleck mit 1 mm Durchmesser. Zu sehen ist, dass im Bereich der Einstrahlung am meisten Leistung absorbiert wird und diese in die Entfernung immer mehr abnimmt.

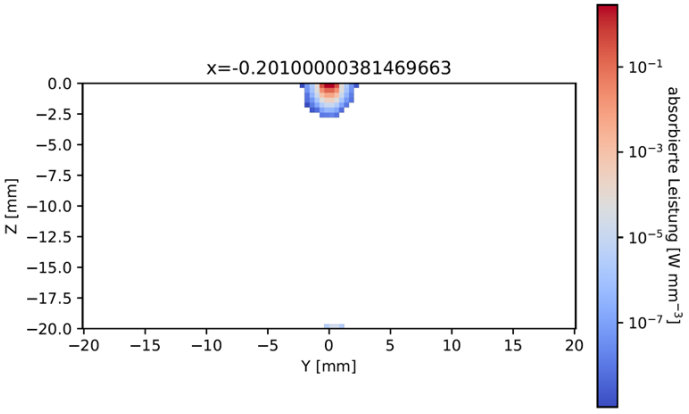

Abbildung 24: Querschnitt einer Simulation zur Lichtausbreitung im Gewebe für eine Wellenlänge von 1940 nm und einen Bestrahlungsfleck mit 1 mm Durchmesser. Als Gewebeeigenschaften wurden die von Hühnchenbrust gewählt. Die Bestrahlung erfolgt hierbei von oben.

Ein Vergleich zwischen simulierter Koagulationsausdehnung und histologischer Auswertung eines realen Bestrahlungsversuchs wird in Abbildung 25 gezeigt. Die Histologie (links) zeigt eine Koagulationstiefe von 224,4 µm und eine laterale Ausdehnung von 646,1 µm. Bei einer Elementgröße von 0,1 mm ergibt sich in der Simulation (rechts) eine Koagulationstiefe von 0,15 ±0,05 mm und eine laterale Ausdehnung von 0,7 ±0,1 mm.

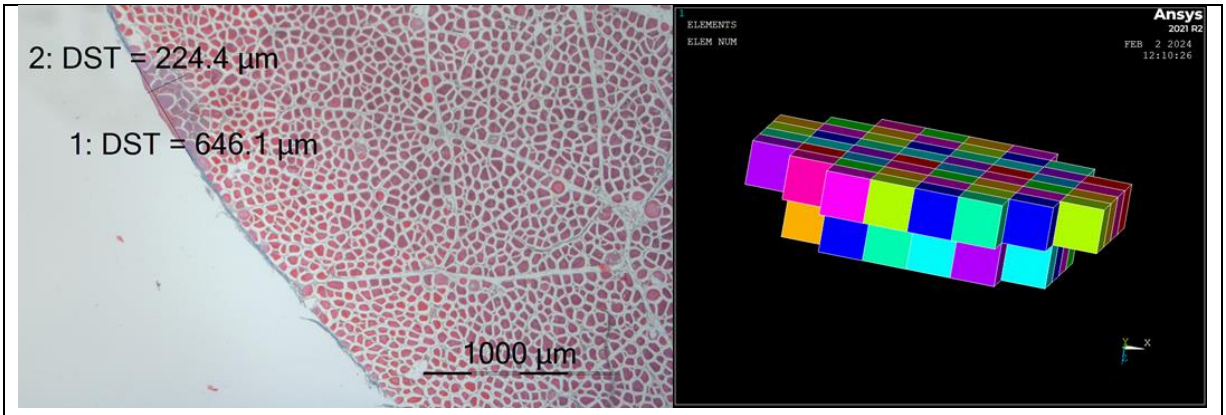

Abbildung 25: Vergleich zwischen simulierter Koagulationsausdehnung und histologischer Auswertung eines realen Bestrahlungsversuchs. Die Histologie (links) zeigt eine Koagulationstiefe von 224,4 µm und eine laterale Ausdehnung von 646,1 µm. Bei einer Elementgröße von 0,1 mm ergibt sich in der Simulation (rechts) eine Koagulationstiefe von 0,15 ±0,05 mm und eine laterale Ausdehnung von 0,7 ±0,1 mm.

Somit kann gezeigt werden, dass eine Simulation der Koagulationsausdehnung prinzipiell möglich ist. Die noch vorhandenen Abweichungen basieren auf getroffenen Vereinfachungen aus Mangel an genauen Daten oder um die Rechenzeit zu verkürzen. Durch das nun vorhandene Feedbacksystem könnte es eine Möglichkeit sein, in der Simulation die Temperatur in einem Oberflächenareal (Spotdruchmesser x Eindringtiefe des Lasers) auf die entsprechende Solltemperatur zu stellen und anschließend die reine Wärmeleitung zu simulieren. Dies würde zum einen die aufwändige Monte-Carlo-Simulation zur Lichtausbreitung sparen und könnte die Genauigkeit der Ergebnisse verbessern.

Angaben zu den wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises
Den Großteil, ca. 95%, der beantragten und in der Höhe erhaltenen Zuwendungen machten die Personalmittel für wissenschaftliches und technisches Personal aus, die zur Durchführung der oben genannten Untersuchungen notwendig waren.

Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit
Alle durchgeführten Arbeiten sowie der Einsatz des wissenschaftlichen Personals waren aus unserer Sicht zur Erreichung der Projektziele notwendig und angemessen.

Verwertbarkeit der Ergebnisse
Die Ergebnisse des Diagnostikteils können auf vielfältige Weise in zukünftigen Projekten eingesetzt werden. Dies umfasst unter anderem den Einsatz weiterer laparoskopischer Ansätze zur Anwendung des SFDI-Verfahrens für andere Krankheitsbilder. Die entwickelten Algorithmen zur Kalibrierung finden zudem bereits Verwendung in den am ILM genutzten statischen Laboraufbauten und können auch in zukünftigen Systemaufbauten genutzt werden. Im Bereich des Therapieteils können sowohl das erarbeitete und erprobte Konzept der homogenen Winkelverteilung zur Verbesserten Abstrahlcharakteristik als auch das Temperaturfeedbacksystem in verschiedensten Bestrahlungsaufbauten Anwendung finden.

Fortschritt im Stand der Technik bei anderen Stellen
Für den Diagnostikteil wurden während des Berichtszeitraums neue Ergebnisse von dritter Seite, welche für wesentliche Ziele des Projektes von Bedeutung wären, lediglich in Form eines Konferenzbeitrages gefunden:

> *Luca Baratelli, Enagnon Aguénounon, Manuel Flury, Sylvain Gioux, "Real-time, wide-field endoscopic quantitative imaging based on 3D profile corrected deep learning SSOP," Proc. SPIE 11625, Molecular-Guided Surgery: Molecules, Devices, and Applications VII, 116250B (5 March 2021); https://doi.org/10.1117/12.2577498*

Der darin beschriebene Laboraufbau kommt dem im Projekt angedachten Aufbau insofern nahe, dass ebenfalls ein Stereoendoskop verwendet wird. Allerdings soll der Aufbau nicht hinsichtlich eines handgeführten kompakten Systems entwickelt werden, sondern für ein robotergestütztes OP-System. Aus diesem Grund ist das Konzept für das im Rahmen des Projekts angedachte System deutlich zu groß und auch zu schwer. Darüber hinaus ist die Aufnahmedauer bei diesem Aufbau für das im Projekt angedachte handgeführte System ebenfalls deutlich zu lang.

Im Therapieteil ist kein Fortschritt im Stand der Technik bei anderen Stellen bekannt geworden.

Veröffentlichung der Ergebnisse
Für den Diagnostikteil ist eine Veröffentlichung der Ergebnisse in einem Fachjournal sowie die Präsentation auf einem medizinischen Fachkongress geplant. Die Ergebnisse des Therapieteils sollen in mindestens einem wissenschaftlichen Artikel veröffentlicht werden.