

ZE: A.R.C. Laser GmbH

FKZ: 13N15848

Vorhabenbezeichnung: „Verbundprojekt: Endoskopische OCT-Laser-Theragnostik mikrobieller Entzündungen im Mittelohr (OLE) - Teilvorhaben: Erforschung eines neuartigen therapeutischen Mikrochip-Lasersystems“

Laufzeit des Vorhabens: 01.12.2021 bis 31.05.2025

Berichtszeitraum: 01.12.2021 bis 31.05.2025

Schlussbericht A.R.C. Laser

Inhalt

	Seite
I.1 Aufgabenstellung	2
I.2 Voraussetzungen unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde	2
I.3 Planung und Ablauf des Vorhabens	3
I.4 Wissenschaftlicher und technischer Stand	6
I.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen	7
II.1 Ergebnisse des Teilvorhabens im Einzelnen	8
II.2 Zahlenmäßiger Nachweis	13
II.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit	14
II.4 Voraussichtlicher Nutzen	15
II.5 Fortschritte anderer Stellen	15
II.6 Veröffentlichungen	15

Anlage: Erfolgskontrollbericht

I.1 Aufgabenstellung

Die Aufgabe von A.R.C. Laser im Verbundprojekt Endoskopische OCT-Laser-Theragnostik mikrobieller Entzündungen im Mittelohr (OLE) - Teilvorhaben: Erforschung eines neuartigen therapeutischen Mikrochip-Lasersystems“ war die Entwicklung von Lasersystemen, welche die Therapie verbessern können. Zum einen wurde angestrebt die Entfernung von krankhaftem Gewebe durch Einsatz eines Lasersystems kontaktfrei und damit atraumatisch zu ermöglichen und die Option zu eröffnen, dank einer Übertagung der Laserstrahlung in einer Faser kleinen Durchmessers auch eine endoskopische Anwendung zu ermöglichen. Zum anderen wurde angestrebt, die Projektpartner in die Lage zu versetzen, die Möglichkeit zu untersuchen die Rezidivrate nach den Mittelohroperationen herabzusetzen in dem mit einer geeigneten (UV-)Wellenlänge das Behandlungsareal zusätzlich bestrahlt wird. Dafür sollte für die Projektpartner eine Strahlquelle aufgebaut und geliefert werden.

Die Strahlquelle für den Gewebeabtrag sollte so ausgestaltet werden, dass neue und innovative Halbleiterlasertechnik zum Einsatz kommt, die eine äußerst kompakte und in Bezug auf die abgestrahlte Leistung stabile Quelle möglich macht. Des Weiteren sollte der Gewebeabtrag im Vergleich zu den häufig in der Literatur bis dato angewandten grünen Lasern, möglichst noch effizienter und mit wenig Nekrose durchführbar sein. Dazu wurde angestrebt eine Laserquelle, welche noch kurzwelliger ist im Vergleich zur grünen Wellenlänge bei über 500nm im blauen Wellenlängenbereich bei 450nm zu verwenden.

Für die Bestrahlung mit einer UV-Wellenlänge zur Reduktion der Rezidivrate sollte ein Laborsystem aufgebaut werden, welches vom medizinischen Laserzentrum in Lübeck für in vitro Zellversuche vorbereitet und zusammen mit dem Projektpartner der Klinik (UKSH) verwendet werden kann.

I.2 Voraussetzungen unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

A.R.C. Laser hat im Bereich der Laseranwendungen in der Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde bereits seit Jahren Angebote für die chirurgischen Anwender. So wird der als chirurgischer Universallaser in der HNO etablierte CO₂ Laser auch von A.R.C. Laser seit Jahren produziert und verkauft. Als Alternative für schwer zugängliche Operationsareale haben sich dazu die fasergekoppelten Festkörperlaser und in den letzten Jahren auch Halbleiterlaser ebenfalls etabliert. Anders als ein CO₂-Laser, welcher nicht in eine dünner Quarzfaser eingekoppelt werden kann, sind solche Laser auch für endoskopische Anwendungen verwendbar. Auch solche Laser sind im Portfolio von A.R.C. Laser und werden dem Kunden angeboten. Dabei hat die Entwicklung der Halbleiter in den letzten Jahren es ermöglicht auch Wellenlängen für medizinische Zwecke und dabei insbesondere für einen effizienten Abtrag zu nutzen, welche bis dato noch nicht verfügbar waren. So können neben grünen Wellenlängen, welche auch schon in der Literatur für Anwendungen im Ohr beschrieben sind, nun

auch noch kürzere Wellenlängen im blauen Spektralbereich Verwendung finden. Dieser Wellenlängenbereich hat gegenüber den grünen Wellenlängen den Vorteil, dass diese noch effizienter im Gewebe absorbiert werden, als dies bei den grünen Wellenlängen der Fall ist. Die Absorption im Hämoglobin ist vergleichbar hoch oder noch höher und auch im restlichen Gewebe haben Wellenlängen im blauen Spektralbereich eine höhere Absorption. Dadurch steigt die Effizienz und damit ist auch eine höhere Präzision in der Anwendung möglich.

I.3 Planung und Ablauf des Vorhabens

Im Rahmen des Projekts wurde zu Beginn die Kopplung der einzelnen Halbleiterlaseremitter erforscht. Dazu wurde ein Laboraufbau geplant, mit welchem die Bedingungen für eine erfolgreiche optische Kopplung von einzelnen Emitttern untersucht werden konnten. Hierzu wurden fein justierbare Halter für die verschiedenen Bauteile auf einer Platte für optische Elemente aufgebracht, um die Emitter, Koppel- und Strahlformungselemente justierbar zu fixieren. Mit diesem Aufbau sollte die Justage erprobt, bzw. die möglichen Koppelleffizienzen getestet und die für eine Konstruktion notwendigen Toleranzen ermittelt werden. Mit dieser Strategie wurde der Aufbau der leistungsstarken Quelle für die operative chirurgische Anwendung mit 445 nm Wellenlänge verfolgt. Für die Bestrahlungsquelle mit 375 nm wurde das Hauptaugenmerk auf die Strahlformung gelegt. Die Leistungsanforderung ist für eine Bestrahlung vergleichbar niedrig und dadurch war hier die Verwendung der Laserdioden ohne zusätzliche Kopplung mehrerer Emitter möglich. Im Gegensatz dazu wurde versucht eine möglichst hohe Homogenität über die gesamte Bestrahlungsfläche zu erreichen. Die dazu notwendige Strahlformung wurde schwerpunktmäßig beim Projektpartner Medizinisches Laserzentrum Lübeck umgesetzt. Alternativ zu den 375 nm Wellenlänge wurden auch 445 nm zur Bestrahlung zur Verfügung gestellt. Um die chirurgische Anwendung zu verbessern, wurde eine neues Prinzip in der Stahlerzeugung von 445 nm verfolgt und eine Quelle aufgebaut, welche über eine Mikropulsansteuerung zur Erzeugung von Laserpulsdauern im Mikrosekundenbereich verfügt. (A.R.C. Penta-Laser).

Die einzelnen Arbeitspakete wurden wie in der Antragsstellung beschrieben ausgeführt:

AP 1 – Literaturrecherche und Festlegung der Systemspezifikationen

Zu Beginn wurde mit den relevanten Partnern medizinisches Laserzentrum Lübeck und UKSH eine Systemplanung durchgeführt und die Lasersysteme spezifiziert.

AP 2 – Materialbeschaffung und Berechnungen (theoretische Erforschung) der Systemkomponenten

Gegenstand dieses Arbeitspaketes war theoretische Überlegungen und Berechnungen zur Herstellung der einzelnen Lasersysteme.

AP 4 – Herstellung der Lasersysteme und Fasertransmission

In diesem Arbeitspaket wurden die Laserquellen hergestellt.

AP 4-1 – Laser oder LED für UV-Bestrahlung:

Es wurde eine 375nm Bestrahlungsquelle aufgebaut.

AP 4-2 – Diodenlaser für Ablation:

Es wurde ein 445nm Modul aufgebaut zur chirurgischen Anwendung.

AP 4-3 – Erprobung und Optimierung:

Hier wurden Messungen und Performancetests sowie in vitro-Tests an Gewebeproben durchgeführt, bevor die Systeme an die Projektpartner weitergegeben wurden. Im Nachgang gab es auch eine kontinuierliche Zusammenarbeit vor Ort (z.B. beim Projektpartner Medizinisches Laserzentrum Lübeck und UKSH), hierbei waren A.R.C. Mitarbeiter dann vor Ort.

AP 4-4 – Adaption an Endoskop:

Der Arbeitsaufwand in diesem Arbeitspaket beinhaltete die Abstimmung der Applikationsfaser in ihrer Dimension und Ummantelung zur Einführung, bzw. Anpassung an das Endoskop.

AP 4-5 – Doku und Zulassung für klinische Erprobung:

Für die Klinische Erprobung wurden parallel zur Erforschung der Komponenten die Unterlagen erstellt in Form der technischen Unterlagen und einer Risikoanalyse.

AP 5 – Laserablation

In diesem Arbeitspaket werden die Laserquellen für die Abtragung finalisiert und erprobt. Hauptdurchführender des Arbeitspakets war das Medizinische Laserzentrum Lübeck, die A.R.C. Laser hat unterstützt:

AP 5-1 – Konzeption und Realisierung Aufbau:

In diesem Arbeitspaket wurden die Aufbauten für die Versuche realisiert.

AP 5-2 – adaptive 3D-Modellfertigung:

Hier wurde das MLL mit den Applikatoren für die Laserstrahlung unterstützt, um diese dann an den Modellen zu testen.

AP 5-3 – Ablation an Proben:

In diesem Arbeitspaket werden die Versuche an Geweben zusammen mit den Partnern in Lübeck durchgeführt.

AP 5-4 – Integration in Endoskop und Ablation:

In diesem Arbeitspaket gab es keine aktive Beteiligung von A.R.C. Laser, jedoch Unterstützung durch die Bereitstellung der Systeme.

AP 5-5 – Doku und Zulassung für klinische Erprobung:

Hier wurde die techn. Dokumentation der Lasersysteme vollzogen.

AP 6 – Otitis/Cholesteatome in vitro und ex vivo

In diesem Arbeitspaket wurden Versuche mit dem UKSH durchgeführt.

AP 6-1 – Modelletablierung Kulturen:

Dieses Arbeitspaket wurde vom UKSH durchgeführt.

AP 6-2 – Bestrahlungen UV:

Zusammen mit dem UKSH wurden vergleichbar mit dem Arbeitspaket 5.3 die Versuche zur Bestrahlung an realen Geweben (Otitis/Cholesteatom) durchgeführt.

AP 6-3 – Bestrahlungen Ablation Gewebeprouen:

Zusammen mit der UKSH wurden vergleichbar mit dem Arbeitspaket 5.3 die Versuche zum Gewebeabtrag an realen Geweben (Otitis/Cholesteatom) durchgeführt.

AP 6-4 – Gewebeprouen Entnahme / Klassifizierung:

Dieses Arbeitspaket wurde von der UKSH durchgeführt.

AP 8 – Klinische Studie

In diesem Arbeitspaket wird die klinische Studie vorbereitet und durchgeführt.

AP 8-1 – Studienantrag / Biometrie und Statistik:

Dieses Arbeitspaket wurde von der UKSH durchgeführt. Die Firma A.R.C. Laser unterstützte dabei mit den technischen Unterlagen zu den Laser-, bzw. Bestrahlungssystemen.

AP 8-2 – Einreichung und Rückmeldung Ethikkommission:

Dieses Arbeitspaket wurde vom UKSH durchgeführt.

AP 8-3 – Durchführung klinische Studie:

Arbeitspaket der UKSH

AP 9 – Begleitende Risikoanalyse

Eine Risikoanalyse wurde durchgeführt.

Ablauf:

Die Arbeitspakete wurden wie geplant durchgeführt. Abweichungen gab es lediglich in Bezug auf die Umsetzung der endoskopischen Anwendung der Laserstrahlung. Von Seiten der A.R.C. Laser wurden die Vorgaben für eine endoskopische Anwendung eingehalten, bzw. die Stahlführungssysteme so gestaltet und ausgeführt, dass diese gewährleistet ist. Teile der Arbeitspakete wurden wie im Antrag beschrieben und geplant auch gänzlich bei den Projektpartnern durchgeführt, gelegentlich unter Beobachtung, bzw. Mitwirkung von A.R.C. Laser und zum besseren Verständnis für die klinische Anwendung.

I.4 Wissenschaftlicher und technischer Stand

Es hat sich gezeigt, dass die Anwendung einer Laserstrahlung im blauen Wellenlängenbereich vorteilhaft ist bei der Chirurgie im Mittelohr. Aus wissenschaftlicher Sicht konnten wir zeigen, dass die Kombination der höheren Absorption von 445 nm gegenüber 532 nm und die Verkürzung der Pulslänge zu besseren Ergebnissen im Gewebeabtrag führt. Die Erzeugung der Strahlung durch Kombination einzelner Emitter und Zusammenführung der Strahlung, ermöglicht die Verkürzung der Pulslänge bei gleichbleibender Durchschnittsleistung aber höherer Pulsspitzenleistung. Zwei Bachelorarbeiten entstanden während des Projekts mit folgenden Titeln: 1. „Laserschnitte an Hautgewebe mit einem CW bzw. gepulsten Diodenlaser der Wellenlänge 445 nm“ und 2. „Abtrag von Knorpelgewebe mit einem gepulsten (μ s) Diodenlaser der Wellenlänge 445 nm in Überlagerung extern generierter Pulszüge im Bereich ms“. Zudem konnte im Zusammenhang mit der 1. Bachelorarbeit noch eine Publikation mit dem Titel: “Technical Characterization of a High-Power Diode Laser at 445 nm for Medical Applications: From Continuous Wave Down to Pulse Durations in the μ s-Range”; (Liu, Z.; Lu, Y.; Lange, B.; Meister, J. Appl. Sci. 2025, 15, 1041. <https://doi.org/10.3390/app15031041>) verfasst werden. Eine zweite Publikation aus der 2. Bachelorarbeit ist in Planung. Zusammenfassend lässt sich sagen: Der entwickelte im blauen Wellenlängenbereich (445 nm) emittierende Laser ist in der Lage, effektive Schnitte zu erzeugen und gleichzeitig die thermische

Schädigung auf ein Minimum zu beschränken. Es wurden Untersuchungen am epidermalen Gewebe von Schweineohren unter verschiedenen Schneidemodi und -leistungen durchgeführt, um dessen Auswirkungen auf das Hautgewebe zu bewerten.

Die Leistungen des Lasers reichen von einigen Milliwatt bis zu 12 Watt. Die Vorbereitung und Grundlage der Untersuchung zeigt, dass die Veränderung der Pulsdauer Auswirkungen auf die Laserleistung hat und daher als wichtige Variable zur Untersuchung ihres Einflusses auf den Schnitteffekt betrachtet werden muss. Im Dauerstrichmodus sowie im Überpulsungsmodus bei einem duty-cycle = 50% mit unterschiedlichen Pulsdauern wurden Schnitte mit Leistungen von 2 Watt bis 8 Watt generiert. Im Vergleich der Wirkung mit duty-cycles von 25% und 15% auf die Schneideigenschaften wurden die weiteren Einschnitte mit verschiedenen Pulsdauern und Leistungen von 2 Watt bis zu den erreichbaren Maximalwerten von 5 W (1 ms), 6 W (100 μ s, 10 μ s) und 3 W (100 μ s, 1 ms), 4 W (10 μ s) untersucht.

Die histologische Analyse mit den HE gefärbten Proben ergaben Veränderungen sowohl in der Schnitttiefe als auch in der Wärmeeinwirkung unter verschiedenen Lasereinstellungen. Die Ergebnisse zeigen, dass bei einem duty-cycle von 50% die maximale Schnitttiefe erreicht wurde; wobei eine Pulsdauer von 10 μ s die geringsten thermischen Schädigungen verursachte. Die Schnitttiefe und geringere thermische Schädigung im Überpulsmodus waren besser als im CW-Modus, was in der klinischen Chirurgie zu einer verbesserten Schneideeffizienz führen könnte. Mit Ausnahme eines Schnitts waren alle thermischen Auswirkungen an den Proben kleiner als 500 μ m. Dieses Ergebnis ist von großer Bedeutung für die Verbesserung der Präzision und Sicherheit chirurgischer Schnitte, insbesondere bei feinen Operationen an Haut und Weichgewebe.

I.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Eine direkt projektbezogene Zusammenarbeit mit anderen Stellen außerhalb der Projektpartner hat nicht stattgefunden. Wir sind in ständigem Kontakt zu unseren Lieferanten für die Halbleitermodule, dies umso mehr, da in der Halbleitertechnologie derzeit in kurzen Zeitabständen Verbesserungen, bzw. Steigerungen in der möglichen Ausgangsleistung der Module realisiert werden. Dies hat natürlich letztendlich auch Einfluss auf die möglichen Anwendungsparameter und kann bei einer Steigerung der Leistung einen positiven Effekt auf ein klinisch relevantes Ergebnis haben (mit höheren Leistungen sind bei gleichbleibenden Durchschnittsleistungen kürzere Pulse möglich, die dann eine geringere Gewebelastung zur Folge haben).

II.1 Ergebnisse des Teilvorhabens im Einzelnen

Aufbau der UV-Laserlichtquelle der Wellenlänge 375 nm

Es wurde eine UV-Strahlungsquelle, bestehend aus zwei Laserdioden der Fa. Ushio (mit je 200 mW Ausgangsleistung, oben und links in Abb. 1 positioniert) aufgebaut. Die einzelnen Emitter wurden hierbei in einem 90° Winkel zueinander versetzt angeordnet, wodurch die emittierte Strahlung der einzelnen Dioden über einen beam combiner zusammengeführt werden konnte. Hieraus ergab sich eine Gesamt-Emissionsleistung der Strahlungsquelle von 400 mW (nach Herstellerangaben). Mittels einer Fokussieroptik wurde die Strahlung in eine Faser mit einem Kerndurchmesser von 300 µm eingekoppelt. Unter Berücksichtigung der Strahlungsverluste durch die Fokussierung (Fresnelverluste an der Linse) ergab sich eine reale Emissionsleistung von 320 mW (Abb. 2). Nach Herstellerangaben liegt die Zentrumswellenlänge der Dioden bei 375 nm. Durch eigene Messungen konnte verifiziert werden, dass bei Ausgangsleistungen von 100 mW und 200 mW sich die Zentrumswellenlängen von 376,5 nm auf 377 nm bzw. 377,5 nm auf 378 nm, mit einer Schwankungsbreite von jeweils ±0,5 nm, verschoben haben (Abb. 3). Schwankungen dieser Art lassen sich auf eine Temperaturerhöhung innerhalb der Laserdioden zurückführen. Die bei der A.R.C. gemessene Wellenlängenverschiebung lag hier bei 0,5 nm innerhalb eines Leistungsparameters (100 mW bzw. 200 mW). So wurde die Wellenlänge 376,5 nm bei 100 mW Ausgangsleistung und einer Betriebstemperatur von 20° ermittelt (Abb. 3, links). Bei entsprechender Leistungszunahme auf 200 mW und einer Betriebstemperatur von 35°

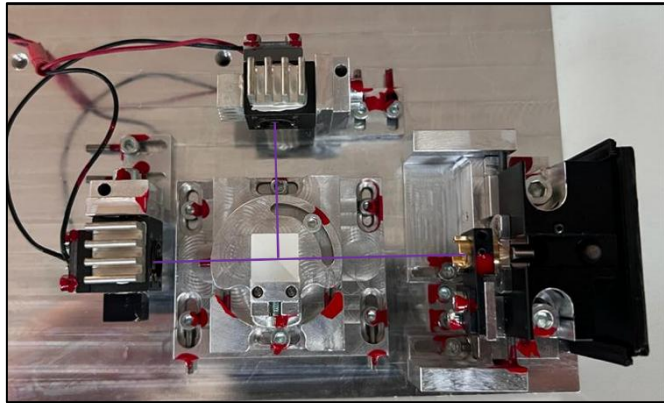


Abb. 1: Technischer Aufbau der UV-Strahlungsquelle in der Aufsicht.

Bei entsprechender Leistungszunahme auf 200 mW und einer Betriebstemperatur von 35°

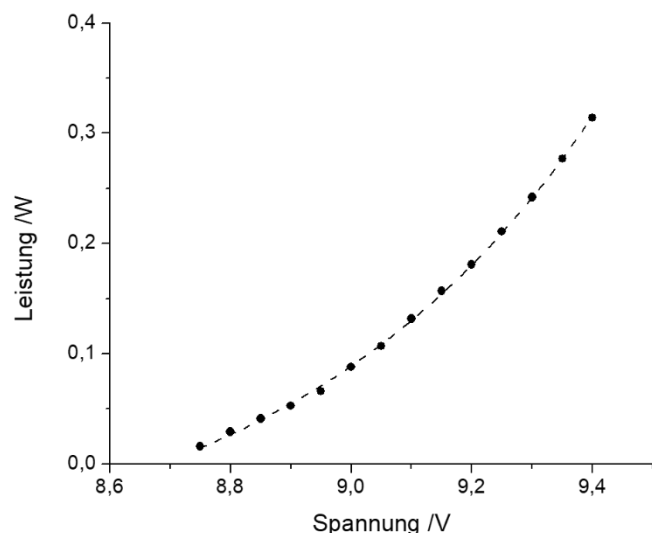
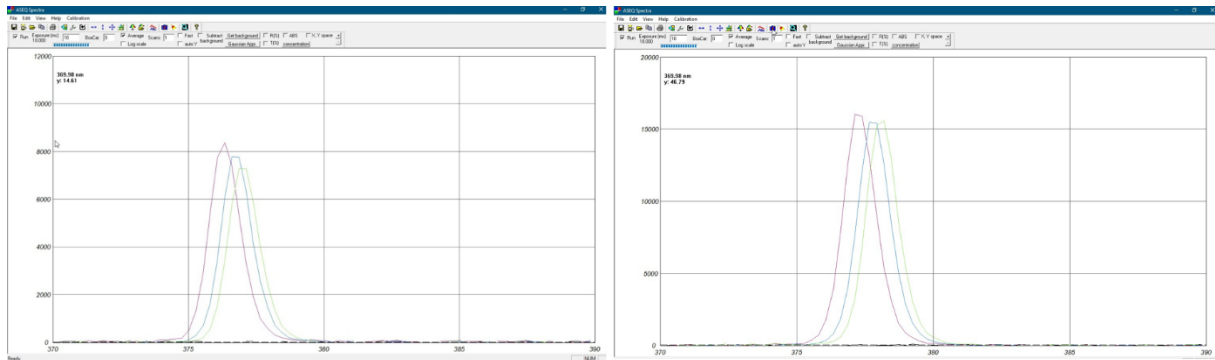


Abb. 2: Emissionskurve der UV-Strahlungsquelle hinter der Fasereinkopplung.

verschob sich die Wellenlänge auf 378 nm (Abb. 3, rechts). In summa ergab sich hierbei eine Wellenlängenverschiebung von 1,5 nm.



100 mW

Temperaturshift

200 mW

20° Diodentemperatur

30° Diodentemperatur

35° Diodentemperatur

Abb. 3: Darstellung der temperaturabhängigen Wellenlängenverschiebungen bei unterschiedlichen Emissionsleistungen.

Für den Einsatzbereich am MLL in Lübeck wurde die UV-Strahlungsquelle entsprechend konfiguriert (Abb. 4).

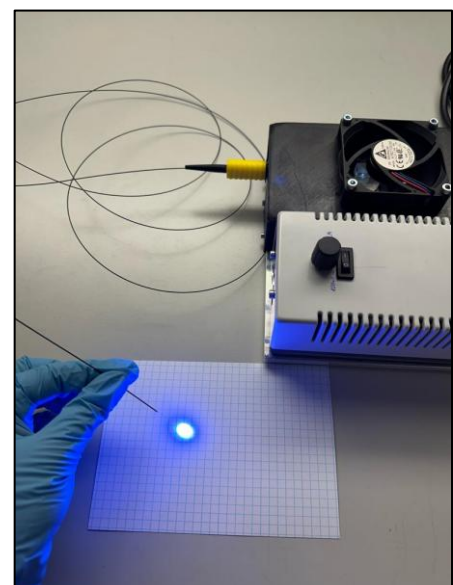
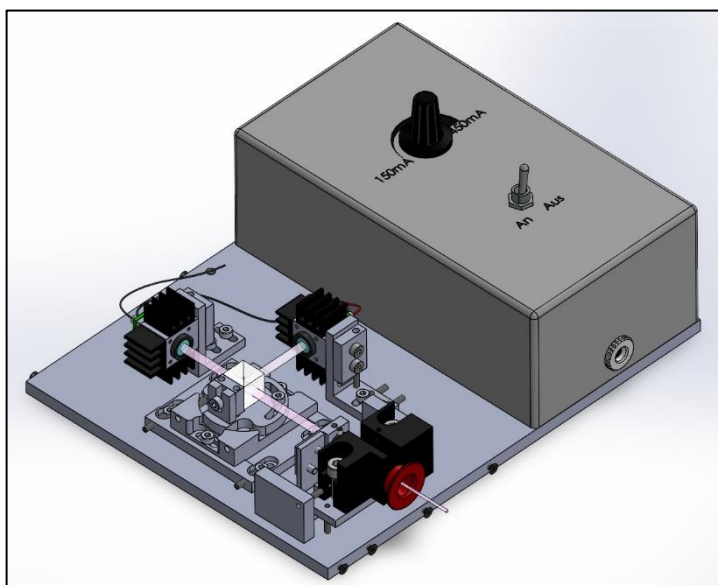


Abb. 4: Konfigurierte Darstellung der UV-Strahlungsquelle für den Gebrauch im Labor (links); Einsatz beim Projektpartner in Lübeck am MLL (rechts).

Die emittierte Leistung wird hierbei über den Betriebsstrom geregelt. Über einen Faseradapter lässt sich die Strahlung mittels Lichtleitfaser (Faserkonfektionierung für

UV-Strahlung) zum gewünschten Applikationsort transportieren. Die UV-Strahlungsquelle wurde gemäß den Projektanforderungen nach Lübeck geliefert und befindet sich dort dauerhaft im Einsatz. Trotz des Projektabschlusses steht die A.R.C. Laser GmbH für technischen Support und wissenschaftliche Fragestellungen für diesen Teil des Projektes nach wie vor zur Verfügung.

Aufbau und physikalische Eigenschaften des "Penta"-Diodenlaser Systems

Für die HNO-Anwendung wurde ein Lasersystem der Wellenlänge 445 nm mit einer Mikropuls-Ansteuerung aufgebaut, um zeitlich kurze Pulse (μs) hoher Leistung zur Steigerung der Effizienz bei der Gewebeabtragung zu erreichen. In diesem Zusammen wurde eine vollständige technische Charakterisierung des Lasers durchgeführt. Abbildung 5 zeigt hierzu den Versuchsaufbau an der Universität in Bonn.

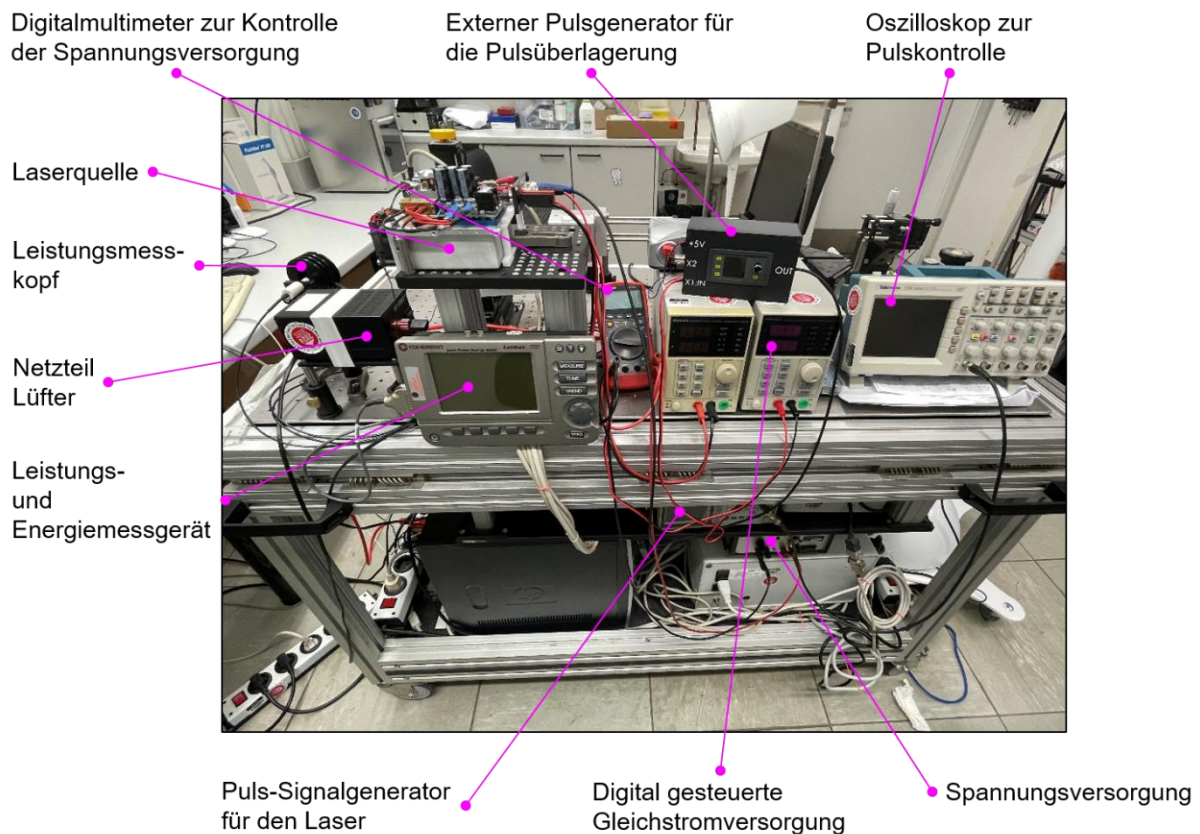


Abb. 5: Versuchsaufbau im Labor des Lasersystems "Penta" mit der Wellenlänge 445 nm.

Leistungsparameter wurden sowohl im CW- als auch im Pulsbetrieb im Bereich μs bis

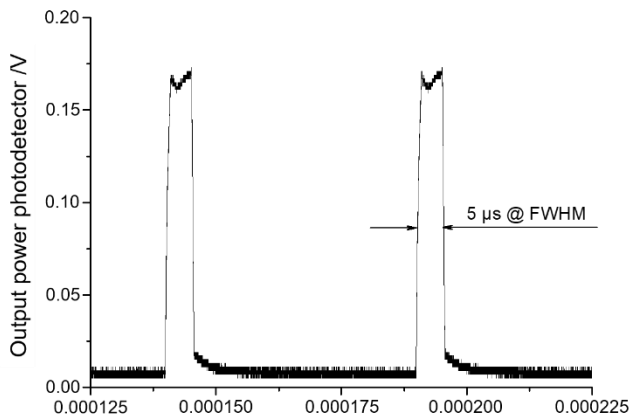


Abb.6: Beispiel des zeitlichen Verhaltens emittierter Laserpulse bei einer Pulsdauer von $5 \mu\text{s}$ (FWHM). Die pulse zeigen eine nahezu rechteckige Form mit Anstiegszeiten im ns-Bereich.

Pulsgenerator entwickelt, der die im kHz-Bereich kontinuierlich emittierten μs -Laserpulse in ms-Pulszüge mit Puls-Wiederholraten $\geq 1 \text{ Hz}$ "zerhackt". Auch dieses System wurde für entsprechende duty-cycles (DC_{train} von 50% und 25%) charakterisiert (Abb. 7).

ms bei duty-cycles von 1% bis 40% (partiell auch bis 90%) erfasst. Leistungen bis 12,7 W im CW-Betrieb und Pulsspitzenleistungen $>30 \text{ W}$ bei Pulsdauern von 5 und $10 \mu\text{s}$ wurden erreicht. Das zeitliche Verhalten der Pulse weist speziell im unteren Mikrosekunden-Bereich ein in der Grundform sauberes Rechteckprofil auf (Abb. 6).

Um die Wärmeakkumulation bei der Gewebeinteraktion zu reduzieren, wurde zusätzlich ein

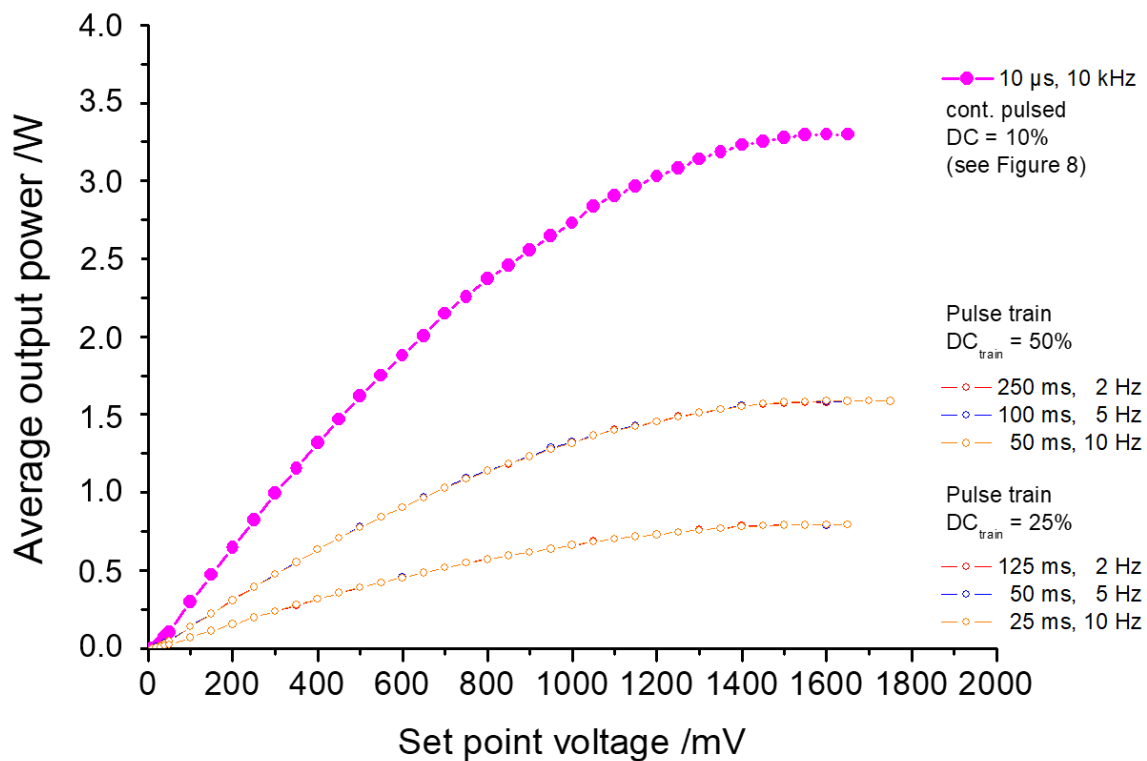


Abb. 7: Darstellung der Emissionsleistung mittels generierter Pulszüge mit den duty-cycles (DC_{train}) von 50% und 25%. Die emittierten Durchschnittsleistungen liegen entsprechend 50% und 25% unterhalb der kontinuierlich gepulst emittierten Durchschnittsleistung, wobei die in den jeweiligen duty-cycles emittierten Pulswiederholraten (2, 5 und 10 Hz) sich nicht innerhalb eines DC_{train} unterscheiden lassen.

Nach Abschluss der technischen Charakterisierung wurden im Rahmen zweier Bachelorarbeiten die Interaktionen der blauen Wellenlänge mit verschiedenen Strahlungsparametern auf unterschiedliche Gewebestrukturen untersucht. Unter dem Einfluss unterschiedlicher Strahlungsparameter für Pulsdauern von 10 μ s, 100 μ s und 1 ms bei duty-cycles von 50%, 25% und 15% und CW, wurde porcines Gewebe (Ohr) mit Bezug auf Schnitttiefe und thermische Schädigungszonen histologisch ausgewertet (chirurgische Schnittführung im Kontakt-Modus, Bachelorarbeit 1). Die Ergebnisse der Gewebeuntersuchungen (ohne Anwendung der Pulszüge) haben gezeigt, dass es bei den generierten Schnitttiefen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem CW- und dem Pulsbetrieb gab. Jedoch konnten Unterschiede bei den thermischen Auswirkungen im Gewebe beobachtet werden. Hier zeigte sich eine Tendenz geringerer thermischer Einflussnahme im μ s-Pulsbetrieb auf das Gewebe im Vergleich zum CW-Betrieb des Lasers (siehe auch Zusammenfassung der Bachelorarbeit 1 am Ende des Abschlussberichts).

Im Rahmen weiterer Untersuchungen (Bachelorarbeit 2) wurde porcines Knorpelgewebe (Ohr) im non-Kontakt Modus (simulierter Gewebeabtrag in 1 mm Abstand zur Gewebeoberfläche) bestrahlt und die Auswirkungen auf Schnitttiefe und thermische Schädigungszonen untersucht. Hier wurden sowohl Linienschnitte (mit μ s bis ms-

Pulse einschl. CW) als auch punktueller Gewebeabtrag (kontinuierlich gepulst im μ s-Bereich) in Kombination extern überlagerter Pulszüge (im ms-Bereich) histologisch ausgewertet.

Die erzeugten Schnitttiefen bei den Linienschnitten lieferten vergleichbare Ergebnisse für CW und gepulsten Betrieb bei einem DC von 50%. Die thermischen Schädigungszonen hingegen waren bei gepulstem Betrieb jedoch deutlich verringert. Beim punktuellen Gewebeabtrag (statisch, ohne Bewegung) zeigte sich eine deutliche Verringerung der Schnitttiefe bei der Erzeugung der Pulszüge im Vergleich ohne Pulsüberlagerung (gepulster Betrieb mit $DC = 10\%$ ohne Pulsüberlagerung $> DC_{train} = 50\% > DC_{train} = 25\%$). Der zeitliche Einfluss der Bestrahlung lieferte keinen signifikanten Unterschied innerhalb eines Pulszuges. Wie bei den Linienschnitten war auch bei dem punktuellen Gewebeabtrag die thermische Schädigung durch die Applikation von Pulszügen abermals reduziert. Hervorzuheben ist, dass durch die Verwendung von Pulszügen beim Gewebeabtrag keine merklich erhöhte thermische Schädigung über die Applikationszeit (2 s, 5 s, 8 s) zu beobachten war. Dieser Sachverhalt ist besonders für die medizinische Anwendung dieser neuen Technologie von Bedeutung, da hier höhere Laserleistungen appliziert werden können, ohne die thermische Schädigung maßgeblich zu vergrößern.

II.2 Zahlenmäßiger Nachweis

Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises sind:

1. Personalkosten (0837): Die Personalkosten lagen in der Endabrechnung höher als veranschlagt (24,2%). Dazu hat sicher beigetragen, dass sich die Folgen der Pandemiesituation auf das Projekt ausgewirkt haben. Nicht durchführbare Absprachen vor Ort, bzw. gemeinsam im Labor, bzw. an den Entwicklungen führten zu Mehrstunden. In der Projektzuständigkeit und Durchführung mussten durch Personalwechsel (Abgang von Hr. Hofmann) sehr viel mehr Stunden geleistet werden, als es ohne den Personalwechsel notwendig gewesen wäre. Neu ins Team kam Hr. Yoganantham und die anderen Mitarbeiter übernahmen zeitweise Arbeitsinhalte und Tätigkeiten die ursprünglich nicht in der Planung ihres Aufwands veranschlagt worden waren.
2. Materialkosten (0813) und sonstige unmittelbare Vorhabenkosten (0850): Diese Kosten vielen sehr viel geringer aus als geplant.
 - Materialkosten (0813): -81,78%
 - sonstige unmittelbare Vorhabenkosten (0850): -100%Material wurde weit weniger in Rechnung gebracht als es veranschlagt worden war. Wir konnten aus unserer Forschungs- und Entwicklungsabteilung Material verwenden, welches in den zurückliegenden Jahren angeschafft worden war und während des Projektzeitraums eingesetzt werden konnte. Diese Teile

können auch nicht für die laufende Produktion Verwendung finden. So waren elektrische und elektronische Bauteile sowie Laserbauteile vorhanden, die mit geringer oder zum Teil auch mäßiger oder größerer Modifikation im laufenden Projekt eingesetzt werden konnten. Ein Unterentwicklungsauftrag wurde nicht wie in der Planung veranschlagt ausgelöst. Das medizinische Laserzentrum Lübeck konnte die Entwicklungsaufgaben und auch die Versuche in einem Umfang übernehmen, bzw. durchführen in enger Abstimmung mit der A.R.C. Laser, so dass keine weiteren Arbeiten als Unterauftrag vergeben werden mussten.

3. Reisekosten (0838) traten entgegen der Planung nur in geringerer Masse auf; hier bewirkte die zeitweise Umstellung der Treffen und Zusammenkünfte auf Online-Meetings im Gegensatz zu Präsenzveranstaltungen in und nach der Pandemiezeit eine deutliche Reduktion der Kosten.

II.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die Notwendigkeit eines 2. Eingriffs nach einer Cholesteatomoperation aufgrund eines Rezidivs ist ein Vorfall, welcher unbedingt vermieden werden sollte. Unser Projektpartner UKSH hat deshalb zusammen mit dem Konsortium es sich zur Aufgabe gemacht die Operation so zu verbessern, dass aufgrund einer modifizierten OP-Technik weniger Rezidive auftreten und das Hörvermögen bestmöglich erhalten, bzw. wiederhergestellt oder verbessert wird. Ein 2. notwendiger Eingriff bringt zusätzliches Trauma, hohe zusätzliche Kosten und eine nicht unerhebliche Belastung und Risiko für den Patienten. Es besteht außerdem das Risiko einer weiteren Hörminderung.

Technische Notwendigkeiten im Projektteil der A.R.C. Laser GmbH waren die Arbeiten zur Emitterkopplung, bzw. Strahlzusammenführung und damit Leistungserhöhung der Quelle, da mit jedem Leistungszuwachs auch die Pulszeit herabgesetzt werden kann und damit eine Verbesserung der Abtragsqualität erreicht werden kann. Singuläre Emitterquellen mit hoher Leistung kann es zwar in Zukunft geben, dennoch ist derzeit nicht mit noch größeren Leistungszuwächsen zu rechnen, da auch die thermische Belastung der Materialien der Quellen bei noch höheren Leistungen dem ungehinderten Zuwachs eine Grenze aufzeigt. Zur Erforschung einer noch besseren Prävention von Rezidiven wurde eine UV-Quelle aufgebaut die neu konzipiert und auf die Anforderungen für die Labormessungen am Medizinischen Laserzentrum Lübeck ausgerichtet wurde. Bei diesem Aufbau konnte auf eine umfassende Gehäuseentwicklung und Bedienoberfläche verzichtet werden, da dieses System noch nicht unter klinischen Bedingungen, sondern nur im Labor zur Bestrahlung von Zellkulturen Verwendung fand.

II.4 Voraussichtlicher Nutzen

Die im Projekt erreichten Ergebnisse haben dazu geführt, dass die klinischen Projektpartner bereits in dieser frühen Phase umfangreiche Erkenntnisse und Ergebnisse gewinnen konnten, die auch publiziert und auf Konferenzen vorgetragen wurden. Auch bei A.R.C. Laser selbst, bzw. in Zusammenarbeit mit unserem Mitarbeiter in Bonn, Hr. Meister entstanden wissenschaftliche Arbeiten, welche die Überlegenheit der erforschten Systeme in Bezug auf die Effizienz und die Schonung des Gewebes darlegten. Ohne die technische Umsetzung und Bereitstellung der Systeme hätten unsere klinischen Projektpartner keine Fortschritte, bzw. Verbesserungen und neue therapeutische Ansätze erproben können. Wie in den Ausführungen der UKSH ersichtlich, ist schon jetzt aufgrund des Einsatzes des Basis-Lasersystems (noch ohne die im Projekt verfolgten Innovationen) eine Tendenz zu besseren klinischen Ergebnissen erkennbar. Dies hat den Weg bereitet und die Voraussetzung geschaffen, dass die klinischen Anwender ein Vertrauen zur Laseranwendung in ihrem Bereich aufbauen konnten und nach einer Zulassung neuer Features, bzw. eines mit den erforschten Details generiertes System schnell in die Anwendung starten können. Für eine erfolgreiche Zulassung wurde dadurch der Weg bereitet, dass sich das UKSH auch einer Studie, bzw. Beantragung eines Ethikantrags zur Durchführung von Operationen mit einem neuen Laser, offen zeigt.

II.5 Fortschritte anderer Stellen

Es gibt derzeit keine weiteren Forschungsgruppen, die in vergleichbarer Weise eine Optimierung der Operation des Cholesteatoms mit dem Laser vorantreiben. Wir haben keine Hinweise, dass es ein Lasersystem gibt oder dass eines entwickelt werden soll, welches die Ergebnisse bei der Operation des Cholesteatoms in der Weise verbessern könnte, wie es im vorliegenden Projekt realisiert wurde.

II.6 Veröffentlichungen

Die Ergebnisse der Anwendung wurden von unseren Projektpartnern (UKSH, MLL) publiziert. Mit A.R.C. Laser, bzw. durch die Universität in Bonn und Hr. Meister entstand folgende Publikation:

Liu, Z.; Lu, Y.; Lange, B.; Meister, J. Technical Characterization of a High-Power Diode Laser at 445 nm for Medical Applications: From Continuous Wave Down to Pulse Durations in the μ s-Range. Appl. Sci. 2025, 15, 1041.

<https://doi.org/10.3390/app15031041>