Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Teil II: Eingehende Darstellung

Verbundprojekt:	**TI**ME RESOLVED **RA**MAN AND **M**ETABOLIC **I**MAGING **S**PECTROSCOPY **U**NIT zur Detektion, Identifikation und Behandlungskontrolle mikrobieller Aktivität bei chronischer Inflammation und Kanzerogenese
Teilprojekt:	Erforschung und Realisierung eines faserbasierten Endoskops für multispektrales zeitaufgelöstes Fluoreszenz Lifetime Imaging
Förderprogramm:	Photonische Verfahren zur Erkennung und Bekämpfung mikrobieller Belastungen
Förderkennzeichen:	13N15792
Projektlaufzeit:	01.08.2021 – 31.12.2024
Durchgeführt von:	MedFact engineering GmbH Hammerstraße 3 79540 Lörrach
Projektleiter:	Dipl.Ing. Jörg Reinhardt

GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Das diesem Bericht zugrunde liegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) unter dem Förderkennzeichen 13N15792 gefördert.

Die Verantwortung für den Inhalt der Veröffentlichung trägt der Autor.

Autor(en):

Dipl.-Ing. Jörg Reinhardt, MedFact Engineering GmbH

M.Sc. Simeon Pieper, MedFact Engineering GmbH

Inhaltsverzeichnis

1. Ergebnisse des Projekts 4

2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises 11

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten 12

4. Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse 12

5. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt bei anderen Stellen 13

6. Veröffentlichung der Ergebnisse 13

1. Ergebnisse des Projekts

AP4.1: Anforderungsanalyse optischer Pfad, Erforschung des Aufbaukonzepts zur endoskopischen Anwendung

In den Arbeiten zu AP4.1 wurden zunächst die Anforderungen an den optischen Pfad für die endoskopische Anwendung gemeinsam mit den Projektpartnern erarbeitet. So wurden gemeinsam mit Omicron-Laserage (OL) die benötigten Bestandteile des Spektrometer-Systems evaluiert und ihre wechselseitige Kompatibilität geprüft.

Als bedeutende Anforderung wurden hierbei die geeigneten optischen Eigenschaften für die multispektrale Anwendung der optischen Fasern bei möglichst geringem Durchmesser definiert mit dem Ziel der Entwicklung eines möglichst miniaturisierten optischen Systems für die optimale Anwendbarkeit in einem endoskopischen System. Es konnten infrage kommende optische Fasern auf dem Markt identifiziert und bestellt werden, die hinsichtlich Ihrer Eignung näher untersucht und charakterisiert werden sollen.

Die wichtigsten Anforderungen bestehen darin, die für das multispektrale zeitaufgelöste Fluoreszenz Lifetime Imaging geeignete Lichtzuführung sowie eine ebenfalls dafür geeignete Faser des optischen Signalpfades in die vorausgewählten Basisendoskope geometrisch integrieren zu können. Weiterhin wurde als Anforderung festgelegt, dass die Basisendoskope weitestgehend unmodifiziert bleiben, so dass diese nach Projektabschluss durch eine möglichst einfache Adaption über entsprechende Arbeitskanäle mittels der neuen Komponenten umgerüstet und für das neue Imaging Verfahren ertüchtigt werden können.

Auf Basis der Anforderungsanalyse und -festlegung wurde für die Lichtzuführung ein Liquid Light Guide des Herstellers Schott vorausgewählt. Ebenfalls wurden umfangreiche Gespräche, ebenfalls mit dem Hersteller Schott bzgl. der Eignung einer Multifaser geführt, die in der Folge ausgewählt und bestellt wurde.

AP4.2: Spezifikation Basis Endoskopiesystem

Innerhalb der Projektarbeiten zu AP 4.2 wurde mit der Anforderungsanalyse, Identifizierung und Evaluation geeigneter Endoskopiesysteme und der Evaluierung verschiedener Basisendoskope begonnen.

Hierbei wurde in der projektinternen Evaluation zunächst ein HNO-Endoskopiesystem als Basis für die weiteren Entwicklungen favorisiert. Im weiteren Verlauf wurde jedoch innerhalb des Konsortiums der Bedarf eines kleineren Endoskopiesystems als Basis für die weiteren Entwicklungen identifiziert, um an Kleintieren eine anwendungsnahe und realistische Feasibility-Studie im Projektverlauf durchführen zu können.

Zunächst wurde in enger Abstimmung mit dem gesamten Konsortium ein halbstarres Miniaturendoskop spezifiziert, ausgewählt und beschafft. Dieses ist in Abbildung 1 gezeigt.

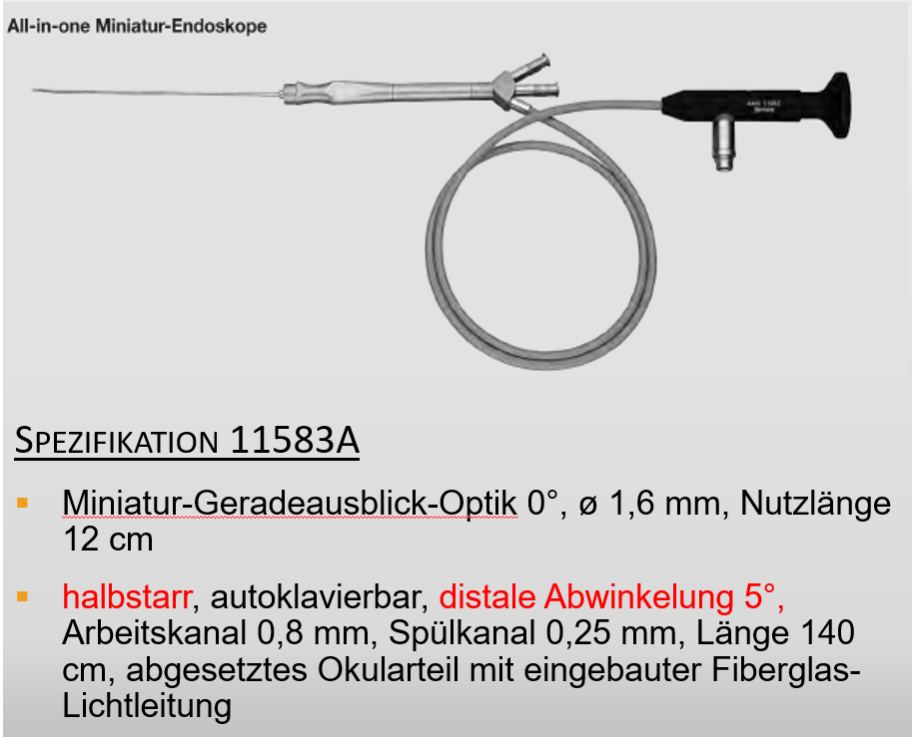

Abbildung 1: Fotografie und zugehörige Spezifikation des halbstarren Basis Endoskopiesystems.

Weitere Betrachtungen und Arbeiten innerhalb des Konsortiums zeigten den Bedarf nach einem flexibleren Basis Endoskopiesystem. In der Folge wurde das in Abbildung 2 dargestellte semiflexible Endoskop spezifiziert, ausgewählt und bestellt.

Abbildung 2: Fotografie und zugehörige Spezifikation des semiflexiblen Basis Endoskopiesystems.

Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass die zukünftigen Projektarbeiten auf die Erarbeitung von Ergebnissen zielen, die es ermöglichen unterschiedliche Endoskopiesysteme über deren Arbeitskanäle mit den Komponenten des neu zu entwickelnden multispektralen Imaging Verfahrens ausrüsten und adaptieren zu können.

AP4.3: Musteraufbau des optischen Pfades und Integration in Basisendoskop

In enger Zusammenarbeit mit dem Projektpartner Omicron Laserage wurde das bereits vorhandene Basis Endoskopsystem über entsprechende Adapter mit dem bereits vorhandenen Lichtleiter und einer Lichtleitfaser angebunden und ausgestattet. Dies ist in Abbildung 3 gezeigt. Diese Arbeiten verliefen erfolgreich und zeigen das vielversprechende Zwischenergebnis, dass eine Adaption von Basis Endoskopen ohne weitgehende Veränderungen an diesen auf Basis der bisherigen Projektergebnissen möglich ist.

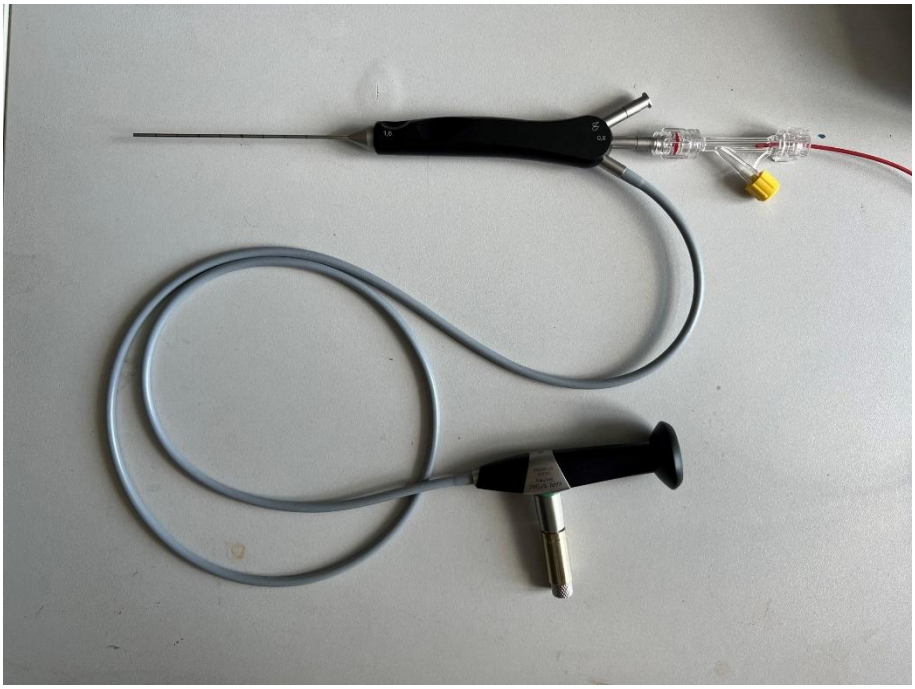

Abbildung 3: Mit Lichtleitfaser und optischer Faser adaptiertes Basisendoskop.

Die Adaption des semiflexiblen Endoskopes sowie die Ausrüstung mit der schlussendlich spezifizierten optischen Arbeitsfaser bei der Basis konnte erfolgreich realisiert werden. Das Verhalten des im Endoskop integrierten Lichtleiters wurde im Anschluss ebenfalls durch den Projektpartner Omicron untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die im Endoskop befindliche Faser vom Okular entkoppelt ist, was für den Projekterfolg relevant ist. Denn im Ergebnis bedeutet dies, dass die Laserenergie über den im Endoskop befindlichen Lichtkanal in das System eingebracht werden kann, der Anwender (Arzt) aber weiterhin und vor allem ohne Gefährdung der Augen die Möglichkeit hat, die Position des Endoskops über das Okular

zu überprüfen. Ein weiterer Vorteil ist, dass die an das Okular gekoppelte Kamera nicht durch Streustrahlung der eingebrachten Laserenergie gestört wird.

Mit Hilfe des Kooperationspartners Photonscore wurde die Adaption des Okulars an das Mikroskop-System realisiert.

AP4.4: Erforschung des Einflusses des Biegewinkels auf die optische Signalleitung

Die FuE-Arbeiten fanden in enger Kooperation mit dem Projektpartner Omicron Laserage statt.

Es wurde ein Testaufbau realisiert und getestet, mit dem die Einflussgrößen des Biegewinkels auf die optische Signalleitung ermittelt werden können. Dieser Nachweis wurde mit dem halbstarren Basis-Endoskop geführt und zeigte, dass das neue Imaging-Verfahren auch unter verschiedenen Biegewinkeln realisierbar ist.

Wie allgemein bekannt ist, haben Lichtleiter aufgrund der Totalreflexion, die zur Signalübertragung genutzt wird, eine Begrenzung hinsichtlich des Biegeradius. Um diese zu evaluieren, wurde eine Lichtquelle, welche verschiedene Wellenlängenbereiche abdeckt, an das Endoskop angepasst und der entsprechende Einfluss des Biegewinkels evaluiert. Dazu wurde der Lichtleiter mit reduziertem Innendurchmesser in einen 360° Kreis gelegt und mit Hilfe einer Ulbrichtkugel im Vergleich zu einer Referenzmessung entsprechend analysiert.

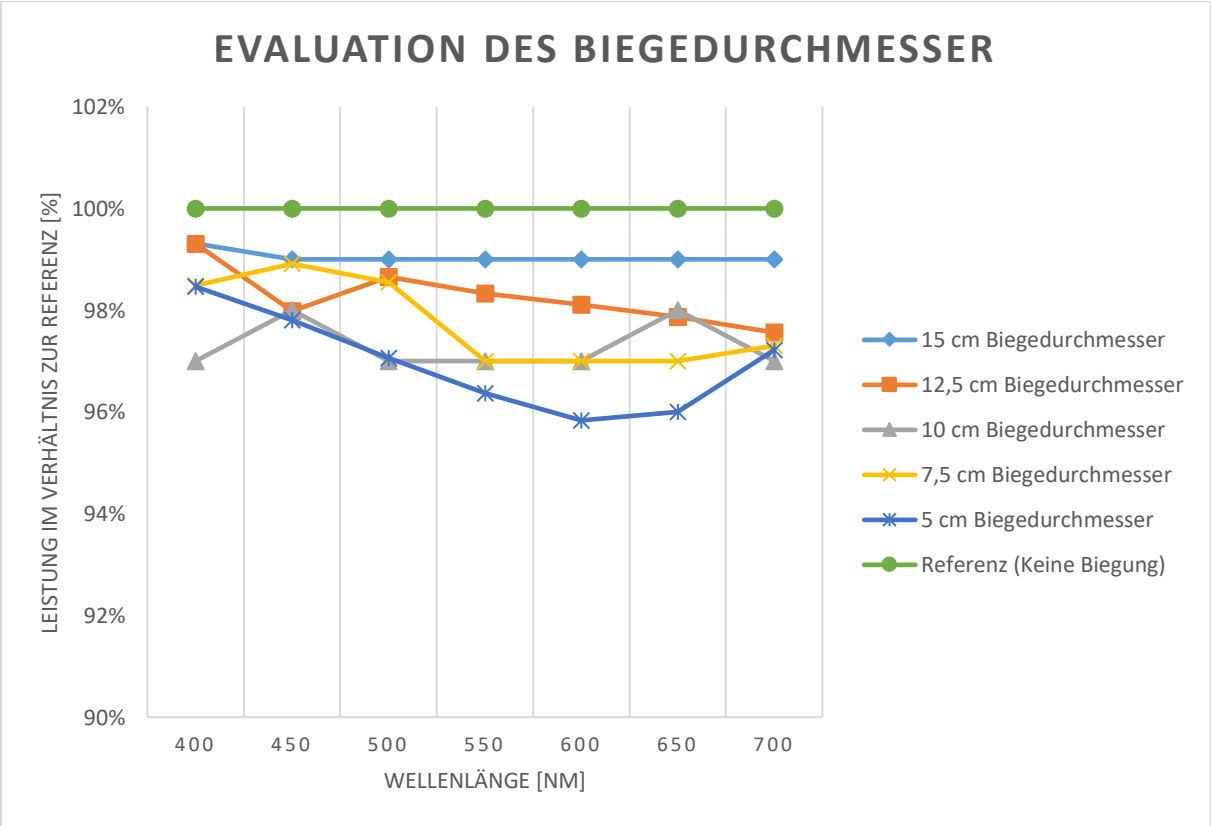

Abbildung 4: Untersuchungen zu Biegedurchmesser und Leistungsübertragung.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der maximale Verlust bei einer Wellenlänge von 600 nm und einem Biegedurchmesser von 2,5 cm nur 4 % beträgt. Der Biegedurchmesser von 2,5 cm ist jedoch kleiner als in der klinischen Anwendung zu erwarten ist, so dass diese Ergebnisse als positiv bewertet werden.

Das Biegen des Lichtleiters kann auch zu einer Bildverzerrung führen. Dies wurde in einem quantitativen Versuch überprüft und auch bei einem Biegedurchmesser von 2,5 cm konnte kein negativer Effekt festgestellt werden.

Weitere Tests wurden mit den Kooperationspartnern mit Laser, LIN-Cam und Mikroskop durchgeführt. Hier konnte festgestellt werden, dass die Leistungsübertragung mit dem Endoskop in ausreichender Qualität erfolgt, um die Bilder entsprechend evaluieren und vermessen zu können.

AP4.5: Erforschung des Miniaturisierungspotential des optischen Pfades

Die Anpassung der Kamerakomponenten sowie die Ankopplung an die Lichtquelle sind abgeschlossen. Das weitere Miniaturisierungspotential wurde evaluiert, wobei das verwendete Mikroskop bereits das Minimum der Möglichkeiten darstellt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass a) derzeit keine kleineren Endoskope mit den erforderlichen Eigenschaften auf dem Markt erhältlich sind und b) eine gewisse Größe des Arbeitskanals erforderlich ist, um den Lichtleiter oder andere für die Anwendung erforderliche Materialien einführen zu können.

AP4.6: Erforschung des Integrationskonzeptes mech. Shutter und Synchronisation für multispektrales, zeitaufgelöstes Imaging, Untersuchung Zusammenspiel mit weißlichtbasierter Bilderfassung

Im Teilarbeitspaket wurden erste Komponenten entwickelt, als Muster gefertigt und dann an Photonscore für die Systemintegration versandt. Dieses erste Integrationskonzept wurde mehrfach adaptiert.

Die für die finale Messung notwendigen Einzelkomponenten und Module wurden beschafft und die Tauglichkeit der einzelnen Module sowie die Kompatibilität überprüft. Die finale Messung des Gesamtsystem ist erfolgt.

AP4.7: Integration des Gesamtsystems und Demonstrator Aufbau

Die von MedFact entwickelte Versuchsbox wurde mit einem x-y-Stellmotor nachgerüstet, um entsprechende Versuche mit dem Bioreaktor unter kontrollierten und reproduzierbaren Bedingungen durchführen zu können. Im Anschluss erfolgten umfangreiche Untersuchungen.

Das Konzept/Design des Demonstrators wurde abgeschlossen und die notwendigen Komponenten für den Nachbau der Demonstratoren wurden beschafft.

Folgende Modifikationen wurden dabei vorgenommen:

- Integration einer Peristaltik Pumpe inkl. Schlauchsystem zur Perfusion des Bioreaktors mit Lösung
- Integration eines Heizmoduls zur kontrollierten Temperierung der Perfusionslösung
- Vervollständigung des Schutzmechanismus zum Schutz des Endoskops vor möglichen Kollisionen mit dem Bioreaktor bei Fehlfunktion des XY-Tisches
- Reduzierung möglicher Fremdlichtquellen im Inneren

Abbildung 5: Darstellung des Demonstrators – Innenansicht.

- Optimieren der Positionsgenauigkeit
- Überprüfung der Langzeitstabilität von Komponenten
- Hinzufügen verschiedener Screening Pattern mit der XY-Stage

- Optimierung der Benutzerfreundlichkeit
- Hinzufügen einer Seriellen Kommunikation zur Ankopplung an die LIN-Cam und Positionsübermittlung
- Verwendung von UV-Beständigen Materialien, Abschirmung von Reflektionsflächen
- UVC-LED streifen zur Oberflächen Desinfektion

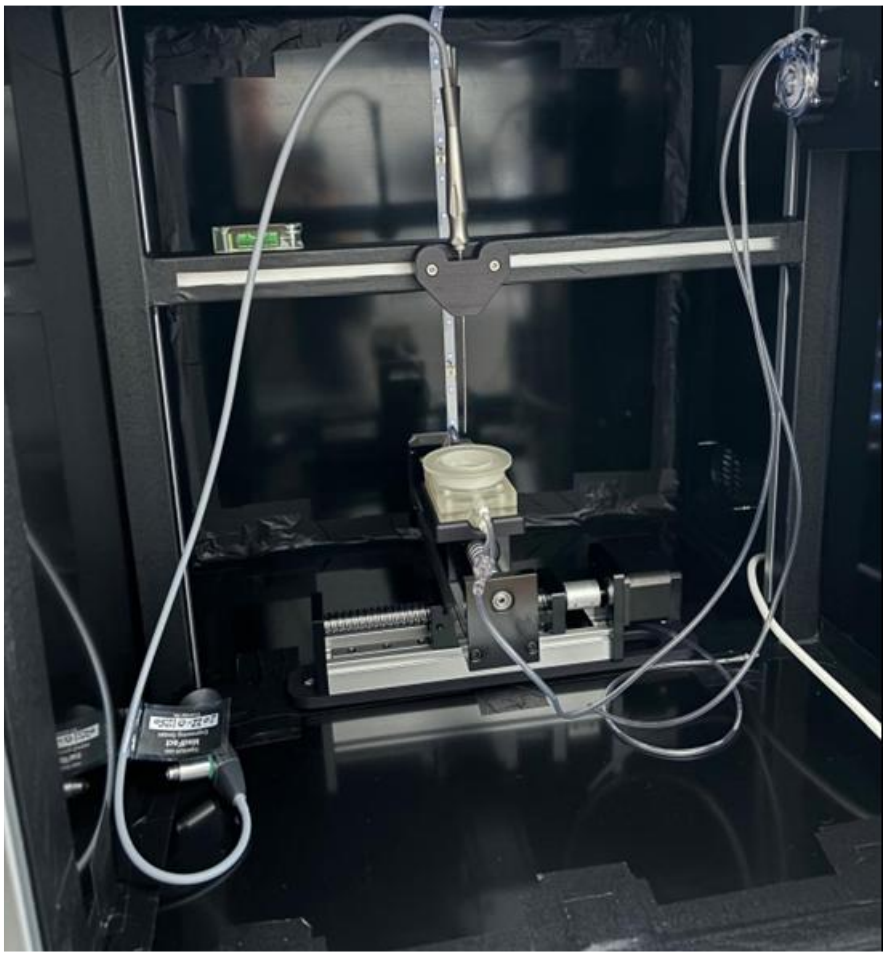

Abbildung 6: Demonstrator Aufbau. Im Bild zu erkennen das im Demonstrator eingespannte flexible Endoskop, welches oberhalb des Bioreaktors aufgehängt ist. Am Bioreaktor (translucentes Plastik Material in der Bild Mitte) sind Schläuche zur Versorgung des Bioreaktors mit Nährlösung angeschlossen, welche für den kontinuierlichen Fluss an eine Peristaltik Pumpe angeschlossen sind. Der Bioreaktor ist auf der X-Y Stage gelagert, Bild Mitte, welche es erlaubt den Bioreaktor in X- und Y-Richtung zum Endoskop zu verfahren, um das im Bioreaktor implantierte Gewebe / Zellkulturen mit dem Endoskop abzutasten und zu screenen.

AP4.8: Untersuchung der Demonstrator Eigenschaften

Als mögliche Störgrößen des Demonstrators auf das Gesamtsystem wurden folgende Punkte identifiziert:

- Fremdlicht
- Kalibrierung, Optimierung und Verbesserung der Regelung für das Heizelement

- Kalibrierung, Optimierung und Verbesserung der peristaltischen Pumpe zur Perfusion des Bioreaktors
- Reduzierung des Rucks der XY-Stufe durch Implementierung einer Hysteresefunktion

Zur Messung der Störgröße Fremdlicht wurde ein Leistungssensor an 10 verschiedenen Positionen im Inneren des Demonstrators positioniert und der Demonstrator mit einer Lichtquelle ausreichender Leistung beleuchtet. Dabei konnte im Inneren nur eine Leistung von maximal 5 nW gemessen werden. Die Abschirmung ist somit ausreichend.

Als weitere Störgröße wurde die Ansteuerung des Heizelementes, welches das Innere des Reaktors erwärmt, evaluiert. Hier konnte nach mehreren Messungen und Austausch des Sensors sowie entsprechender Positionierung des Sensors im Inneren eine optimale Regelung mit einer Abweichung von lediglich ±0,3°C erreicht werden.

Abschließend wurde der Demonstrator in verschiedenen Punkten überarbeitet. Bei den Langzeitversuchen ist aufgefallen, dass es aufgrund der Vibrationen zu Positionsänderungen der Aufhängung kommt. So wurden die X-Y Stage Halterungen überarbeitet, um diese Positionsungenauigkeiten zu reduzieren. Die Endoskop Aufhängung wurde aktualisiert, um das Endoskop leichter einführen, entnehmen und reinigen zu können. Außerdem wurden einzelne Komponenten und elektrische Leiter ausgetauscht, um die UV-Beständigkeit zu erhöhen. Die Kabeldurchführung wurde überarbeitet, um auch im äußeren Bereich eine gute Reinigbarkeit zu ermöglichen. Zuletzt wurden der die Aufhängung des Heizblockes geändert und verschiedene Komponenten neu angeordnet, um Langlebigkeit, Zugänglichkeit und Gebrauchstauglichkeit zu erhöhen.

Zusätzlich zu den gelisteten FuE-Tätigkeiten für die MedFact verantwortlich ist, unterstützt MedFact die Projektpartner in der Eingabe spezifischer Anforderungen mit Bezug auf das Endoskopiesystem sowie der Sichtung und Bewertung von Teilergebnissen. Diese können den Berichten der verantwortlichen Projektpartner entnommen werden.

2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

<u>Materialkosten + sonstige Kosten:</u> Im Projektverlauf zeigte sich, dass kein Spezialaufbau nötig war, weil vorhandene Endoskop-Systeme der Partner durch die Anpassung der über die Firma Storz angeschafften Endoskope mit im 3D-Druck gefertigten Komponenten ergänzt und angepasst wurden. So konnten die bei den Partnern vorhandenen Erfahrungen im Umgang mit dem jeweiligen "Stamm-Endoskop" optimal für das Projekt genutzt werden

Personalkosten: Es entstand deutlich höherer Personalaufwand, um die umfassende Adaption der Endoskope sowie Tests in Bezug auf die Optimierung der Lichtausbeute von unterschiedlichen Fasern im Projekt realisieren zu können.

Reisekosten: Im Laufe des Projektes wurden mehrere Reisen durchgeführt. Diese betrafen hauptsächlich eine Messereise zur Photonic West sowie diverse Projekttreffen und Meetings.

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Die Notwendigkeit der Projektarbeiten ergibt sich daraus, dass bisher keine funktionsabbildenden hybriden diagnostischen Bildgebungssysteme zur beschleunigten klinischen Frühdiagnose mikrobieller Belastungen im Mund-, Hals und Rachenraum existieren. Ziel des Projektes war es, die Leistungsfähigkeit eines solchen innovativen Aufnahmesystems exemplarisch anhand von 3D Gewebemodellen (CF TE) zu evaluieren und mit Gewebeproben aus präklinischen Studien am Tiermodell als auch mit humanem Biopsiematerial aus der UKM HNO in klinischen ex-vivo Studien zu vergleichen. Das Ziel dieses Teilvorhabens war es, neben der Erforschung und Realisierung des optischen Pfades für das multispektrale, zeitaufgelöste TIRA-Verfahren eine Integration der einzelnen Projektkomponenten in endoskopische Technologien zu erarbeiten und zu realisieren.

Die Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten ergibt sich aus der Projektumsetzung. Die geplanten Kosten aus dem Antrag konnten nach der Mittelumwidmung gut eingehalten werden. Die Projektarbeiten wurden zu Beginn des Projektes mit kleinem Sicherheitspuffer aber ansonsten relativ schlank geplant, sodass wir von einem angemessenen Entwicklungsaufwand ausgehen.

4. Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse

Nach erfolgreichem Abschluss des Forschungsvorhabens sollen die Funktionsmuster der endoskopischen Modelle, in möglichst kurzem Zeitraum in Kooperation mit Omicron in Vorserien-Modelle entwickelt werden. Nach einem Jahr sollen zwanzig Endoskopsysteme als erste Prototypen zur Verfügung stehen, wobei zehn zu Demo- und Testzwecken genutzt werden sollen. zehn Systeme werden für Verifizierungs-, Validierungs- und Prüflabor-Muster für Zertifizierungszwecke gebraucht. Nach einem bis zwei weiteren Jahren wird die Möglichkeit geschaffen sein, größere Mengen serientauglich zu produzieren und nach erfolgreicher Zertifizierung auf den Markt zu bringen. Wir gehen davon aus, dass ein Jahr nach Projektende mindestens zwanzig Vorserien-Systeme des Endoskopes erstellt sind und man diese Systeme sowohl für Demo- als auch für Zertifizierungszwecke nutzen kann

5. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt bei anderen Stellen

Während des Vorhabens wurden kontinuierlich auch Recherchen zum Fortschritt bei anderen Stellen durchgeführt. Es konnten keinerlei Projekte oder Produkte recherchiert werden, die der Verwertung der hier entwickelten Lösungen entgegenstehen.

6. Veröffentlichung der Ergebnisse

Es gab unter Mitarbeit von MedFact eine Veröffentlichung mit Erstautorenschaft CTFE Magdeburg. Die genaue Referenz ist dem Sachbericht des Partners zu entnehmen.