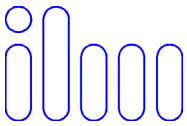
Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Teil II

Mobiler Notrufsensor mit integrierter quantitativer Gewebewasserbestimmung

(AquaHumana)

Vorhabenbezeichnung: **Mobiler Notrufsensor mit integrierter quantitativer Gewebewasserbestimmung**	
Akronym: **AquaHumana**	Zuwendungsbescheid/Aktenzeichen: **13GW0392C**
Zuwendungsempfänger: **Insion GmbH** **Weipertstr. 8-10** **74076 Heilbronn**	Fa. Insion
ILM **Helmholtzstraße 12** **89081 Ulm**	
Libify Technologies GmbH **Rüdesheimerstr. 11** **80686 München**	Fa. Libify
Agaplesion Bethesda Klinik, Geriatrie der Universitätsklinik, Ulm **89073 Ulm** **Zollernring 26**	Agaplesion Betehsda Klinik, Geriatrie der Uni-Klinik,Ulm
Laufzeit des Vorhabens: **1. Mai 2020 bis 28. Februar 2025**	

Durchgeführte Arbeiten

Im Teilprojekt des ILM wurde das spektroskopische Verfahren zur absoluten Bestimmung des Wassergehalts entwickelt und ein Labormuster aufgebaut, mit dem Testmessungen durchgeführt wurden. Das Teilprojekt wurde in die Arbeitsschwerpunkte

a) Entwicklung einer Monte-Carlo-Simulation für die theoretische Beschreibung der Messung,
b) Konzeption und Aufbau eines Labormusters,
c) Algorithmus-Entwicklung zur Lösung des inversen Problems,
d) Entwicklung von Gewebe-Phantomen,
e) Evaluation des miniaturisierten Funktionsmusters

unterteilt. In Abbildung 1: Projektstrukturplan AquaHumanaAbbildung 1 ist der Projektstrukturplan (PSP) dargestellt, in dem die ursprünglich geplanten Arbeiten dargestellt sind. Die übergeordneten Arbeitspakete strukturieren grob das Projekt und bezeichnen die Arbeitsschwerpunkte des Teilvorhabens. Untergeordnet sind die Arbeitspakete aufgeführt, die zur Bearbeitung der einzelnen Arbeitsschwerpunkte geplant waren.

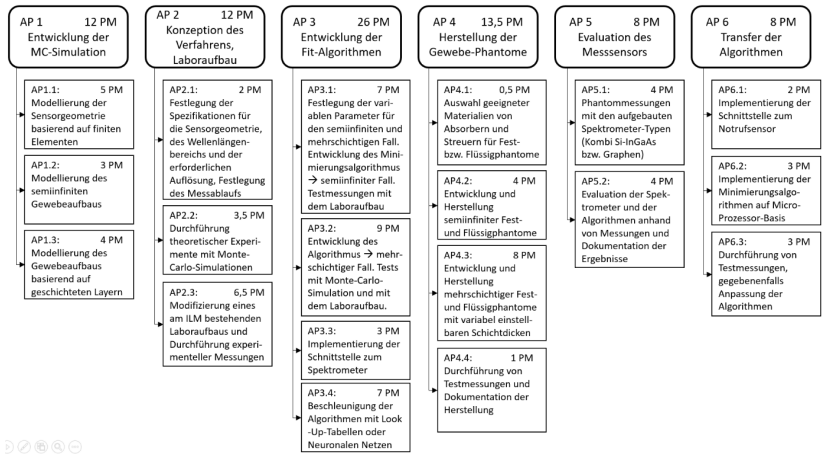


Abbildung 1: Projektstrukturplan AquaHumana.

AP 1 Entwicklung der Monte-Carlo-Simulation

Ziel des AP 1 war zum einen die Implementierung des Sensors in eine Monte-Carlo-Simulation unter Berücksichtigung der Sensorgeometrie, der optischen Eigenschaften der Materialien, aus denen der Sensor aufgebaut wurde sowie der Beleuchtungs- und Detektionscharakteristik. Zum anderen sollte der Gewebeaufbau für zwei unterschiedliche Annahmen, semiinfinit bzw. geschichteter Gewebeaufbau, in die Monte-Carlo-Simulation implementiert werden.
Der Sensor wurde in eine Zylindervolumen basierte Monte-Carlo-Simulation implementiert. Dabei wurden die optischen Eigenschaften, der Absorptionskoeffizient μ_a, der effektive Streukoeffizient μ_s' und der Brechungsindex n der involvierten Sensor-Materialien berücksichtigt. Zudem wurde die Außengeometrie des Sensors und die exakten Abstände zwischen den Austrittspositionen des Lichts und der Detektionsposition modelliert. Für die optische Charakterisierung der Schnittstelle zwischen Messkopf und Gewebe wurde eine dünne Schicht (100 µm) in das Modell eingeführt. Diese Schicht repräsentiert das Matching-Material (Luft, Ultraschallgel oder Wasser). Im Anschluss an diese Schicht wurde das Gewebe modelliert. Die Ausdehnung in die positive z-Richtung für die Betrachtung des Gewebes als homogenes Material (semiinfinites Modell) wurde auf 50 mm festgelegt. In Abbildung 2 ist schematisch die Modellierung des Sensorkopfes, der Schnittstelle zwischen Sensorkopf und Gewebe und des homogen angenommenen Gewebes als Volumenmodell dargestellt.

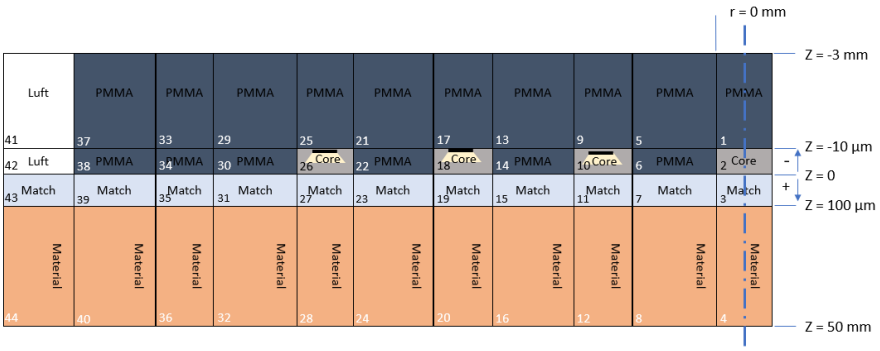


Abbildung 2: Modellierung des Sensors und des homogen angenommenen Gewebes.

Die in der 2D-Darstellung zu sehenden farbigen Flächen, repräsentieren jeweils Querschnittsflächen von ineinander geschichteten Zylindern unterschiedlicher Materialien. Die Ausdehnung in z-Richtung definiert die Höhe der involvierten Materialien. Ausgehend von der Rotationsachse der Zylinder (r = 0, gestrichelte Linie), ist die Ausdehnung der involvierten Materialien in r definiert. Den verschiedenen Volumina werden jeweils die entsprechenden optischen Eigenschaften zugewiesen. Diese werden dann bei der Propagation der einzelnen Photonen berücksichtigt. Da die Lichtpfade der Photonen umkehrbar sind, werden die Photonen über Volumen 2 in die positive z-Richtung propagiert und über Volumen 10, 18 und 26 detektiert. Im Sensor sind die Lichtwege umgekehrt. In Tabelle 1 sind die optischen Eigenschaften der verschiedenen Materialien aufgeführt.

Tabelle 1: Optische Eigenschaften der bei der Messung involvierten Materialien.

Material	**µa / mm^{-1}**	**µs‘ / mm^{-1}**	**g**	**n**
Luft	0	0,00001	1,0	1,0
PMMA	10	0,00001	0,9	1,56
Core	0	0,00001	1	1,54
Match	0	0,00001	1	1,41
Gewebe (seimiinfinite)	0,0001 .. 1	0,2 .. 5,0	0,63	1,4

In Abbildung 3 ist schematisch die Modellierung des Sensors und des Gewebemodells, als geschichteter Aufbau angenommen, dargestellt. Die einzelnen Material-Ringe repräsentieren dabei die verschiedenen Gewebeschichten Epidermis direkt unter dem Matching-Material, die Dermis, die Fettschicht und den Muskel. Die Ausdehnung der Epidermis ist bei den Simulationen mit 100 µm festgelegt, die der Dermis mit 1 mm. Die Fettschicht ist variabel einstellbar. Die Muskelschicht endet bei 50 mm.

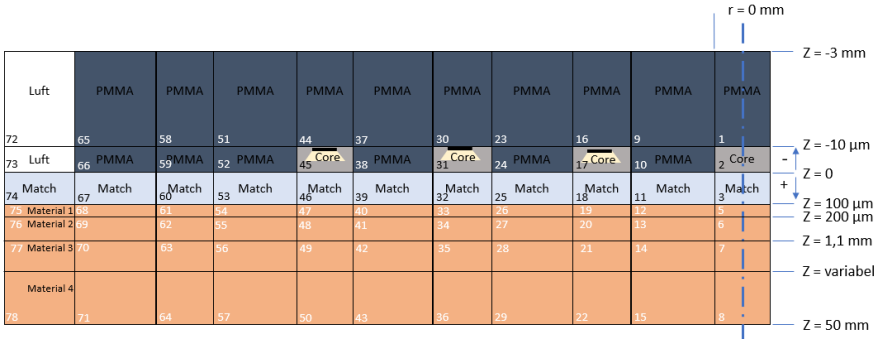


Abbildung 3: Modellierung des Sensors und eines mehrschichtig angenommenen Gewebes.

Die optischen Eigenschaften jeder einzelnen Gewebeschicht sind beliebig einstellbar.
Mit den oben beschriebenen Modellen und der Implementierung der Modelle in eine Monte-Carlo-Simulation, können nun Photonenpfade unter Berücksichtigung der Effekte (Absorption, Streuung, Reflexion, Transmission), die bei der Lichtausbreitung im Gewebe vorkommen können, berechnet werden. Die Berechnung ist sowohl für den semiinfiniten Fall als auch für den mehrschichtigen Fall möglich.

AP 2 Konzeption des Verfahrens und Aufbau Labormuster

Ziel des AP 2 war die Konzeption des Verfahrens zur absoluten Bestimmung des Gewebewassergehalts und die Umsetzung des Verfahrens über die Entwicklung und den Aufbau eines Labormessplatzes.

Als Lösungsansatz für die Bestimmung des absoluten Wassergehalts im Gewebe, wurde die spektral und ortsaufgelöste Remissionsmessung verfolgt. Bei dem Verfahren wird in einem definierten Abstand vom Detektionsort das Gewebe in Kontakt mit dem Sensorkopf über eine breitbandige Lichtquelle beleuchtet und das remittierte Licht spektralaufgelöst über ein Spektrometer detektiert. Basierend auf Monte-Carlo-Simulationen, wurden zwei, für die Konzeption des Sensorkopfes maßgebliche, Aspekte untersucht. Erstens der Wellenlängenbereich und zweitens der Abstand vom Detektionsort zum Beleuchtungsort. In Abbildung 4 sind, basierend auf den in AP 1 entwickelten Modellen, Monte-Carlo-Simulationen für verschiedene Gewebezustände (unterschiedlicher Wassergehalt bzw. Fettgehalt) und verschiedene Fettschichtdicken, bei unterschiedlichen Abständen vom Detektions- zum Beleuchtungsort, dargestellt.

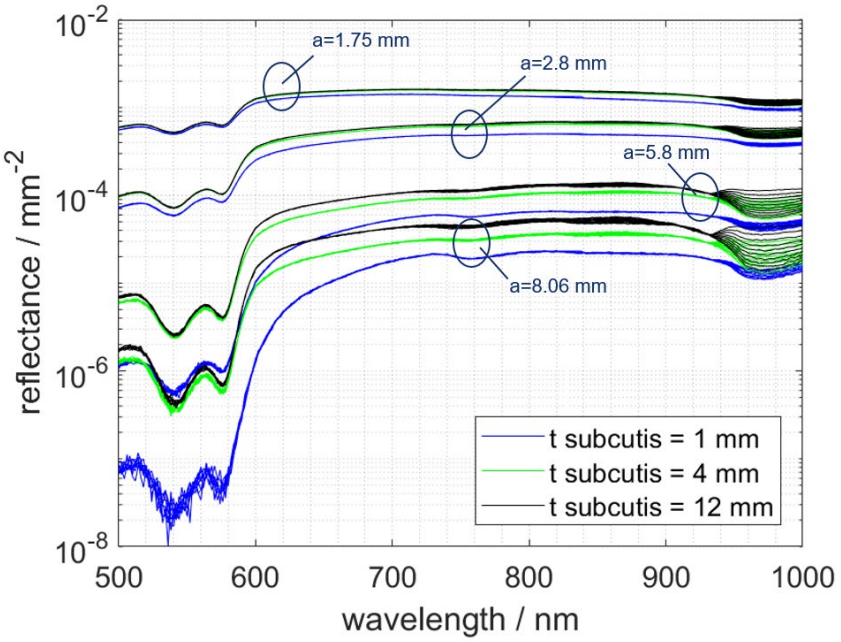


Abbildung 4: Monte-Carlo-Simulationen mit mehrschichtigem Gewebemodell. Variiert wurden die Schichtdicke in der dritten Schicht und das Verhältnis von Fett zu Wasser in dieser Schicht. Mit a ist der Abstand zwischen Detektor und Lichtquelle bezeichnet.

Aus diesen Simulationen wurden zwei wesentliche Merkmale für die Umsetzung in der Sensorkopfgeometrie abgeleitet. Erstens zeigt sich abhängig vom Wassergehalt im Wellenlängenbereich von ca. 850 nm bis 1000 nm die größte Varianz im simulierten Remissionsspektrum. Zweitens zeigt der Detektionsabstand von 5,8 mm einen guten Kompromiss zwischen Signalstärke und Varianz im Remissionsspektrum. Ein dritter Aspekt, der bei der Festlegung des Detektionsabstandes in Betracht gezogen wurde, war die Anforderung, die Baugröße des Sensorkopfes im miniaturisierten Funktionsmuster möglichst klein zu halten.
Für die Durchführung von Testmessungen und für die Etablierung eines Evaluationsprozesses des Sensors, der später im Projekt für die Evaluation des miniaturisierten Sensors angewandt werden konnte, wurde am ILM ein Labormuster in großem Maßstab aufgebaut. Die Gehäuse für den Sensorkopf und die Hardware wurden im 3D-Druck hergestellt. Zudem wurde das Design der Hardware zur Ansteuerung der LEDs entwickelt und die Platinen gefertigt. Zur Aufnahme der Spektren wurden das Standard- Spektrometer der Fa. INSION eingesetzt. Für die Ansteuerung des Spektrometers wurde eine Komplettlösung der Fa. Licht GmbH, basierend auf einem Raspberry PI, verwendet. Die entwickelte Hardware zur Ansteuerung der LEDs wurde mit der Hardware zur Datenakquise der

Spektraldaten fusioniert. Die Elektronik, das Spektrometer mit Raspberry Pi und der Sensorkopf wurden in ein Gehäuse integriert und zusätzlich eine Manschette für die Applikation des Sensorkopfes mit Klickmechanismus konstruiert und ebenfalls im 3D-Druck gefertigt. In Abbildung 5 ist das Labormuster mit Sensorkopf und Applikator (orange) sowie die Hardware zu sehen.

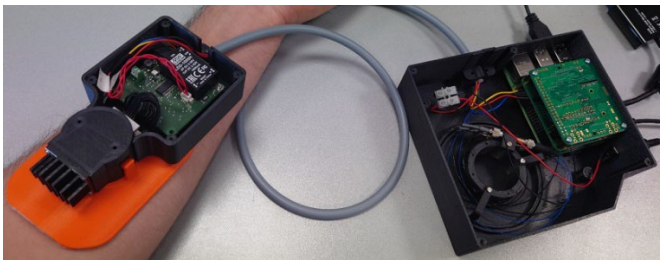


Abbildung 5: Labormuster mit Sensorkopf und Applikator (orange) sowie die Hardware.

Abbildung 6: Unterseite des Sensorkopfes mit Faserenden der Lichtleitfaser-Stümpfe.

In Abbildung 6 sind die Faserstümpfe zur Lichtleitung zu sehen. Zentral ist der Faserstumpf, über den das Licht detektiert wird, positioniert. Über die anderen Faserenden wird Licht, in verschiedenen Abständen zur zentralen Detektion, ausgekoppelt und das Gewebe beleuchtet.

AP 3 Entwicklung der Algorithmen

Ziel des AP 3 war die Entwicklung von Fit-Algorithmen zur absoluten Bestimmung des Gewebewassergehalts basierend auf der Annahme, dass die Gewebestruktur homogen ist. Bei diesem Ansatz wird davon ausgegangen, dass die im Gewebe vorkommenden Absorber und Streuer homogen verteilt sind. Für diesen homogenen Ansatz wurden zwei Algorithmus-Varianten entwickelt. Zusätzlich wurde ein zweiter Ansatz untersucht, bei dem der Gewebeaufbau mehrschichtig angenommen wurde. Bei diesem Ansatz wird der Wassergehalt in der Fettschicht bestimmt. Die optischen Eigenschaften der anderen Schichten werden konstant mit Werten aus der Literatur bzw. aus eigenen am ILM durchgeführten Messungen vorgegeben.
Für die Entwicklung der Fitalgorithmen wurden Vorwärtssimulationen bei Annahme eines mehrschichtigen (4 Schichten: Epidermis, Dermis, Subcutis, Muskel) Gewebeaufbaus für den Wellenlängenbereich von 500 nm – 1000 nm (Si-Technologie) durchgeführt (siehe Abbildung 4 oben). Dabei wurden die Remissionsspektren für 4 verschiedene Beleuchtungsabstände vom Detektionsort berechnet. Bei den verschiedenen Simulationen wurden die Parameter Schichtdicke und Wassergehalt in der dritten Schicht (Subcutis) variiert.
Basierend auf diesen Simulationen wurden für den homogenen Lösungsansatz zwei Fitalgorithmen entwickelt. Bei Variante 1 wird nur ein Beleuchtungsabstand ausgewertet. Dieser sollte möglichst weit entfernt vom Detektionsort angeordnet sein. Bei Variante 2 werden zwei Beleuchtungsabstände berücksichtigt. Ein Beleuchtungsabstand, der möglichst nah am Detektionsort angeordnet ist, und einer, der möglichst weit entfernt davon ist.
Im Folgenden ist der Algorithmus für Variante 1 skizziert:

- Berechnung eines Remissionsspektrums mit der entwickelten Monte-Carlo-Simulation für einen definierten Beleuchtungsabstand unter Annahme bestimmter optischer Eigenschaften $\mu_a(\lambda)$ und $\mu_s'(\lambda)$ bei Annahme eines semiinfiniten Gewebeaufbaus.
- Die Absorptionseigenschaften $\mu_a(\lambda)$ werden über eine gewichtete Summe der Hauptabsorber, mit den jeweiligen Volumenkonzentrationen als Gewicht, eingestellt.
- Die effektiven Streueigenschaften $\mu_s'(\lambda)$ werden über die Koeffizienten *a* und *b* des Potenzgesetzes der Form $\mu_s'(\lambda) = a^* \lambda^{-b}$ eingestellt.
- Anfitten des berechneten Remissionsspektrums an die Messung bei Anwendung von Startparametern für die Volumenkonzentration und Koeffizienten *a* und *b.*
- Variation der Volumenkonzentrationen.
- Variation der Koeffizienten *a* und *b* des Potenzgesetzes.

- Wieder anfitten.
- Ergebnis ist die Volumenkonzentration von Wasser bei bestem Fit mit minimiertem quadratischem Fehler zwischen Messung und berechnetem Remissionsspektrum.

Nachfolgend ist der Algorithmus für Variante 2 skizziert:

- Auswertung der optischen Eigenschaften $\mu_a(\lambda)$ und $\mu_s'(\lambda)$ mittels invertierter Lookup-Tabelle (LUT), die mit der Monte-Carlo-Simulation bei Annahme eines semi-infiniten Gewebeaufbaus vorberechnet wurde. In der Lookup-Tabelle sind für beliebige Parameterkombinationen aus μ_a und μ_s' die berechneten Remissionswerte für zwei verschiedene Beleuchtungsabstände abgespeichert.
- Durch Invertierung der LUT und Interpolation zwischen den diskreten Parameterkombinationen aus μ_a und μ_s' der verschiedenen Abstände, wird das Absorptionsspektrum $\mu_a(\lambda)$ berechnet.
- Anfitten des Absorptionsspektrums $\mu_a(\lambda)$ über eine gewichtete Summe der in diesem Wellenlängenbereich (850 -1000 nm) dominierenden Hauptabsorber, Fett, Wasser und Oxy-Hämoglobin, mit den jeweiligen Volumenkonzentrationen als Gewicht.
- Ergebnis ist die Volumenkonzentration von Wasser bei bestem Fit mit minimiertem quadratischem Fehler zwischen dem mit der LUT berechnetem Absorptionsspektrums $\mu_{a_LUT}(\lambda)$ und dem mit der Linearkombination (LK) berechnetem Absorptionsspektrum $\mu_{a_LK}(\lambda)$.

Beide Algorithmus-Varianten wurden für die Annahme eines homogenen Gewebeaufbaus umgesetzt und bei Messungen an Mehrschichtphantomen angewandt. Für diese Messungen wurde ein mehrschichtiges Phantom hergestellt, bei dem die Dicke der mittleren Schicht und der Wassergehalt in dieser Schicht variabel einstellbar sind. Siehe dazu die Beschreibung in Kapitel AP 4.
Das Labormuster wurde zunächst an einem Kalibrations-Phantom, von dem die optischen Eigenschaften bekannt sind, kalibriert. Anschließend wurde das Labormuster an Test-Phantomen mit unterschiedlichen optischen Eigenschaften evaluiert. Zu diesem Zeitpunkt des Projektes wurden die Phantome mit Epoxid-Harz als Matrix-Material, Rußpartikel als Absorber und TiO_2-Partikeln als Streuer hergestellt. Im weiteren Verlauf des Projektes (AP 4) wurden Phantome aus anderen Materialien, insbesondere Silikon, entwickelt und für die Kalibration und Evaluation verwendet.
In Abbildung 7 links ist das Kalibrations-Phantom (KPRot) dargestellt. Rechts daneben in Abbildung 8 sind die Evaluations-Phantome, unterteilt in die Klassen KP1 bzw. KP2, dargestellt.

Abbildung 7: Kalibrations-Phantom.

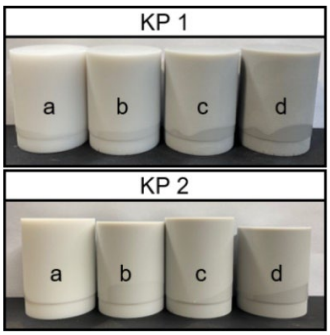


Abbildung 8: Evaluations-Phantome mit unterschiedlichen Streu- und Absorptionseigenschaften.

Die beiden Phantomklassen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Streueigenschaften. Alle Phantome in der Klasse KP1 haben im Vergleich zur Klasse KP2 einen um ca. Faktor drei geringeren effektiven Streukoeffizienten. In Abbildung 9 sind die optischen Eigenschaften aller Phantome dargestellt. Die Evaluations-Phantome innerhalb der Klassen KP1 bzw. KP2 weisen unterschiedliche Absorptionseigenschaften auf. Der Absorptionskoeffizient der Phantome mit den Bezeichnungen a, b, c, d unterscheidet sich um ca. Faktor 100. Die Werte liegen im Bereich der optischen Eigenschaften von Gewebe.

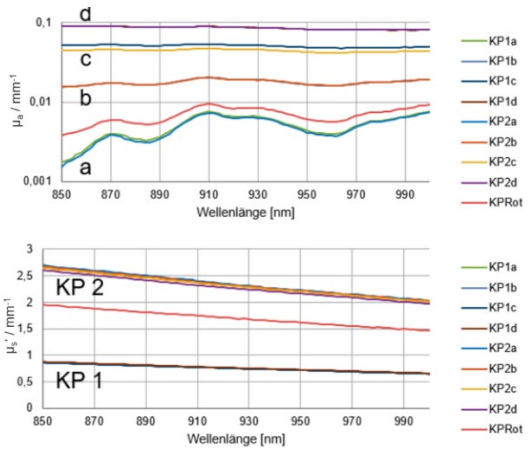


Abbildung 9: Optische Eigenschaften des Kalibrations-Phantoms und der Evaluations-Phantome.

Bei den Messungen wurde der Sensor auf die obere Fläche, mit Ultraschallgel als Kontaktmedium, aufgesetzt. Zunächst wurde die Kalibrationsmessung an KPRot durchgeführt und die Kalibrationsmatrix über berechnete Remissionswerte aus Monte-Carlo-Simulationen, bei denen die optischen Eigenschaften des Kalibrations-Phantoms angewandt wurden, für jeden Abstand und für jede Stützstelle über den Wellenlängenbereich von 850 nm – 1000 nm berechnet.
Mit der Variante 2 des homogenen Fit-Algorithmus wurden die optischen Eigenschaften aus den Evaluationsmessungen an den Evaluations-Phantomen bestimmt. In Abbildung 10 sind die Ergebnisse der Evaluation dargestellt. Die mit dem Algorithmus bestimmten optischen Eigenschaften, stimmen gut mit den tatsächlichen Werten überein. Dargestellt sind die Ergebnisse für die Anwendung der Abstände 1 (1,75 mm) und 3 (5,8 mm).

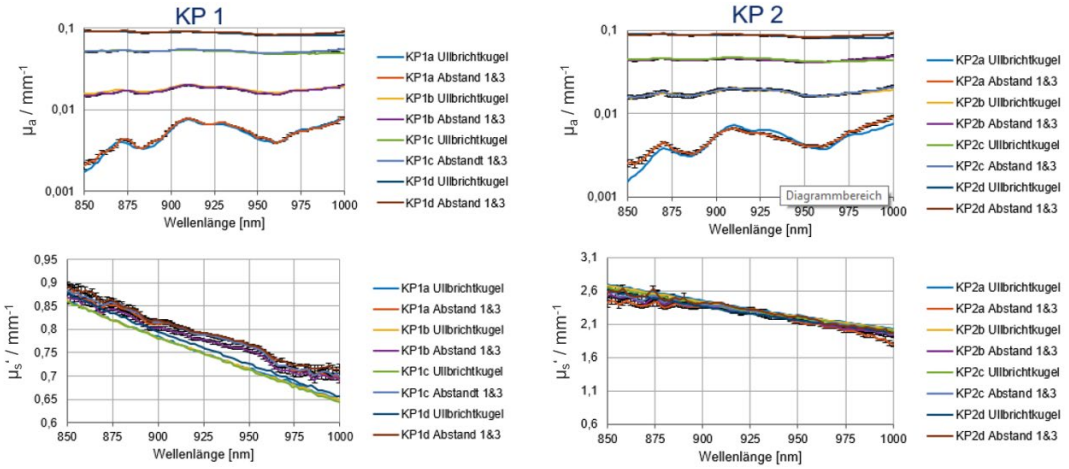


Abbildung 10: Ergebnisse der der Bestimmung der optischen Eigenschaften $\mu_a(l)$ unmd $\mu_s'(l)$

Die Ergebnisse zeigen, dass es mit der beschriebenen Kalibrationsmethode und den entwickelten Algorithmen möglich ist, die optischen Eigenschaften von streuenden Medien absolut zu bestimmen. Für die Evaluation wurde der entwickelte Algorithmus (Variante 2) für den homogenen Fall angewandt. Das Labormuster wurde im späteren Verlauf des Projektes mit neu hergestellten Epoxid-Harz-Phantomen evaluiert. Das Ergebnis konnte bestätigt werden (siehe AP 5).

Basierend auf der beschriebenen Kalibration des Labormusters wurden Messungen an einem mehrschichtigen Phantom durchgeführt. Das Phantom war aus drei Schichten aufgebaut. Die oberste und die unterste Schicht wurden aus Epoxid-Harz hergestellt. Aus der jeweiligen Epoxidharz-Masse wurden zusätzlich Phantome in Form von dünnen Scheiben hergestellt. Die optischen Eigenschaften der jeweiligen Phantom-Scheiben wurden wieder mit einem Ulbrichtkugel-Messsystem exakt gemessen und in die Monte-Carlo-Simulation implementiert. Die mittlere Schicht wurde als Fett-Emulsion hergestellt. In den Abbildungen 11 - 13 ist das mehrschichtige Phantom zu sehen.

Abbildung 11: Unterste Schicht mit variablem Aufsatz. Die Höhe des Aufsatzes definiert die Dicke der Fettschicht.

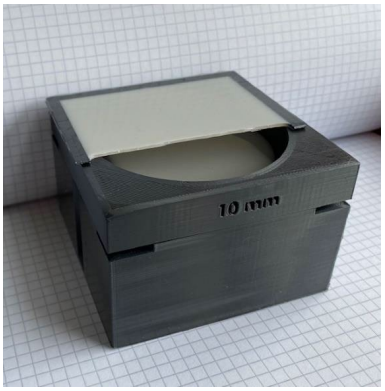


Abbildung 12: Die oberste Schicht des mehrschichtigen Phantoms bildet die optischen Eigenschaften der Epidermis und Dermis ab. Die Dicke ist 1,4 mm.

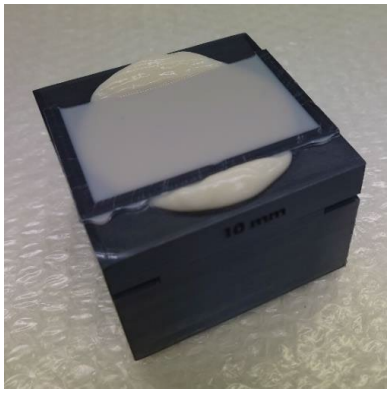


Abbildung 13: Mehrschichtiges Phantom mit aufgefülltem Hohlraum. Der Hohlraum ist mit einer Fett-Emulsion gefüllt.

Die oberste Schicht ist 1,4 mm dick. Die Schicht dazwischen ist sowohl hinsichtlich der Höhe als auch der optischen Eigenschaften variabel einstellbar. Die untere Schicht ist 40 mm dick.
Drei verschiedene Schichtphantome wurden hergestellt. Für die oberste bzw. unterste Schicht wurden optische Eigenschaften eingestellt, die im Wellenlängenbereich von 950 nm – 1000 nm im Bereich der optischen Eigenschaften der Dermis bzw. des Muskels liegen. Die zweite Schicht wurde als Fett-Wasser-Gemisch in das Phantom integriert. Der Wassergehalt wurde in drei Stufen mit 15 %, 30 % und 45 % und die Schichtdicke mit 4 mm, 10 mm und 20 mm variiert. Die unterste Schicht ist 40 mm dick.
Die Messungen wurden mit beiden Varianten des homogenen Algorithmus ausgewertet. Zielparameter war der Wassergehalt in der zweiten Schicht. In Abbildung 14 und Abbildung 15 sind die Ergebnisse der Auswertungen dargestellt. Die absoluten Abweichungen lagen bei Variante 1 im Bereich von 20 %-35 %. Bei Variante 2 etwas höher. Dies ist zu erwarten, da in diesem Fall die Annahme eines homogenen Mediums eine stake Vereinfachung im Vergleich zum tatsächlichen Aufbau des Phantoms darstellt. Trotz der starken Vereinfachung zeigt sich, dass der Verlauf der Soll-Werte des Wassergehalts mit beiden Varianten gut übereinstimmt.

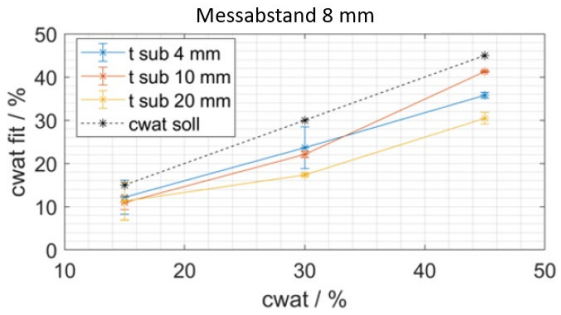


Abbildung 14: Absolute Bestimmung des Wassergehalts in der zweiten Schicht bei Annahme eines homogenen Mediums mit der Algorithmusvariante 1.

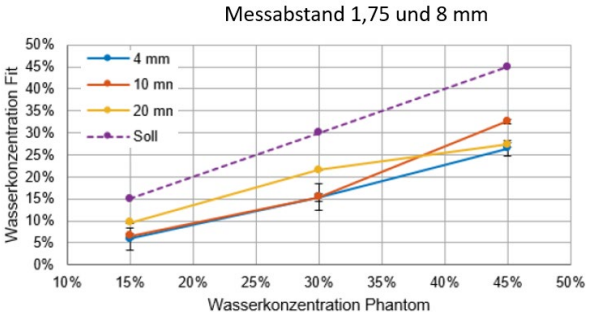


Abbildung 15: Absolute Bestimmung des Wassergehalts in der zweiten Schicht bei Annahme eines homogenen Mediums mit der Algorithmusvariante 2.

Lösungsansatz für den mehrschichtigen Fit

Ausgehend von den oben beschriebenen Ergebnissen wurde ein mehrschichtiger Lösungsansatz untersucht, bei dem aus den Remissionsmessungen zunächst die Schichtdicke der Subcutis bestimmt wird. Basierend auf dieser Vorkenntnis wird dann das im homogenen Algorithmus angenommene homogene Gewebemodell an den ‚realen Gewebeaufbau' angepasst und für die theoretischen Vorwärtsrechnungen innerhalb des Fitalgorithmus verwendet. Der Algorithmus wurde so entwickelt, dass nur die optischen Eigenschaften der Fettschicht bestimmt werden. Für die Parameter der anderen Schichten wurden physiologische Werte für die Volumenkonzentrationen der Hauptabsorber (Wasser, Fett und Oxy-Hämoglobin) vorgegeben. Die Streuung in diesen Schichten wurde ebenfalls vorgegeben.

Für die synthetische Datenerzeugung wurden zunächst 100 Remissionsspektren mit der Monte-Carlo-Simulation bei Annahme eines mehrschichtigen Gewebemodells berechnet. Dabei wurde angenommen, dass das Gewebe aus mehreren, übereinander liegenden Gewebeschichten aufgebaut ist und jede einzelne Schicht unterschiedliche optische Eigenschaften und unterschiedliche Schichtdicken aufweist. Die Absorptions- und Streueigenschaften wurden für alle vier Schichten (Epidermis, Dermis, Subkutis, Muskel) innerhalb physiologischer Grenzen zufällig gewählt. In Tabelle 2 sind typische Werte für μ_a und μ_s' aufgeführt, die die physiologischen Werte für die in den einzelnen Gewebeschichten dominierenden Hauptabsorber repräsentieren.

Tabelle 2: Typische Volumenkonzentrationen für in den einzelnen Gewebeschichten vorkommenden Hauptabsorber.

	c_physio	c_min	c_max	Blut-Sauerstoff-sättigung Gewebe/pulsatil	Dicke t / mm Abhängig von Messstelle
Epidermis					
Wasser	0.005	0.0001	0.5		0.1
Melanin (Eumelanin und Pheomelanin)	0.02				
Hämoglobin	0.005 (70/30)	0.0005	0.5		
Dermis					1.0
Wasser	0.7	0.4	0.9		
Hämoglobin	0.006	0.0006	0.02	0.8/98	
Subkutis					0 – 15
Wasser	0.2	0.05	0.5		
Hämoglobin (Durchblutung bei Fettleibigkeit 3-6-fach erhöht)	0.006	0.0007	0.04	0.8/98	
Muskel					Semiinfinit
Wasser	0.7	0.4	0.9		
Hämoglobin	0.018	0.01	0.12	0.8/0.98	

Die Dicken der einzelnen Gewebeschichten wurden ebenfalls aus der Literatur entnommen bzw. aus eigenen Ultraschallmessungen bestimmt. Die Epidermis wurde dabei mit einer Dicke t = 0.1 mm und die Dermis mit t = 1 mm in der Monte-Carlo-Simulation als Konstante implementiert. Die Dicke der Fettschicht wurde in der Monte-Carlo-Simulationen zufällig im Bereich von 1 – 15 mm mit 1 mm Auflösung variiert. Die Gesamtdicke des modellierten Gewebes wurde auf 40 mm festgesetzt. Die Dicke der Muskelschicht wurde bei den Simulationen auf t = 40 mm - ($t_{epidermis}$ + t_{dermis} + $t_{subcutis}$) festgelegt.

Entwicklung eines linearen Regressionsmodells zur Bestimmung der Fettschichtdicke

Zunächst wurde ein lineares Regressionsmodell der Form $Y' = \Theta^T X$ entwickelt. Y‘ bezeichnet dabei die abhängige Variable Y, Θ die Koeffizienten der Linearkombination und X die unabhängigen Variablen, die aus den Remissionswerten berechnet werden. Das Regressionsmodell oder auch der ‚predictor‘ wird so optimiert, dass $\Sigma(\Theta^T X_i - Y_i)^2$, mit i = 1 bis n, minimiert wird. Für die Entwicklung des linearen Regressionsmodells wurden 100 Vorwärtssimulationen bei Annahme eines vierschichtigen Gewebemodells durchgeführt. Die optischen Eigenschaften für jede Schicht und die Schichtdicke der Subcutis wurden per Zufallszahl aus einem vorher definierten Wertebereich vor jeder Monte-Carlo-Simulation gezogen. Das effektive Streuspektrum wurde für jede Schicht vorgegeben. In Abbildung 16 sind die berechneten Werte der Remissionskurven für den Detektionsabstand von 10 mm dargestellt.

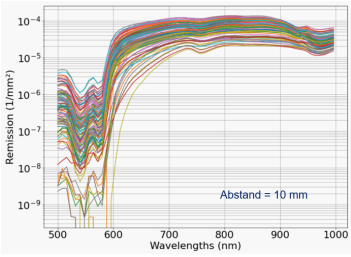


Abbildung 16: Mit der Monte-Carlo-Simulation berechnete Remissionsspektren bei Annahme eines vierschichtigen Gewebemodells. Die optischen Eigenschaften der dritten Schicht wurden für jede Simulation zufällig gewählt.

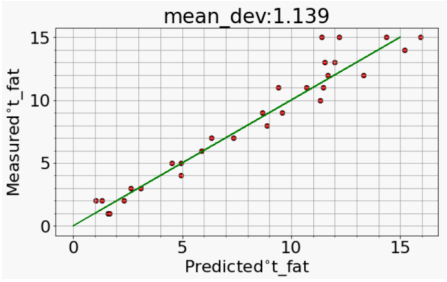


Abbildung 17: Ergebnis des mit den Simulationen trainierten Neuronalen Netzes zur Bestimmung der Fettschichtdicke.

Für das Training des Modells wurde der Datensatz in 70 Trainingsdaten und 30 Testdaten unterteilt. Nach dem Training wurde das Modell anhand der k-folds cross-validation-Methode validiert und schließlich an den 30 Testdatensätzen evaluiert. In Abbildung 17 ist das Ergebnis der Anwendung des

trainierten Regressionsmodells auf den Testdatensatz zu sehen. Der r2-score beträgt 0.873. Mit diesem Modell besteht nun die Möglichkeit das Gewebemodell bzw. Schichtdicke der Subcutis anhand der Remissionsmessung zu definieren und dieses Gewebemodell dann in dem mehrschichtigen Fit anzuwenden.

Mehrschichtiger Fit-Algorithmus

Für die Entwicklung des mehrschichtigen Fit-Algorithmus wurden zunächst 16 verschiedene Gewebemodelle in die Monte-Carlo-Simulation implementiert. Die Gewebemodelle unterscheiden sich lediglich in der Schichtdicke der dritten Schicht, welche die Subcutis repräsentiert. Die Schichtdicke nimmt von Modell zu Modell ausgehend von 0 mm um 1 mm zu. Die optischen Eigenschaften μ_a und μ_s' für die Epidermis, Dermis und die Muskelschicht wurden festgehalten und als Konstanten in der Monte-Carlo-Simulation implementiert. Zielparameter, die über den Fit-Algorithmus bestimmt werden sollen, sind μ_a und μ_s' der dritten Schicht. Um die verschiedenen Gewebemodelle in einen schnellen Minimierungsalgorithmus zu integrieren, wurde für jedes Gewebemodell eine Look-Up-Tabelle (LUT) berechnet. In den verschiedenen LUTs sind die Remissionswerte bei vordefinierten μ_a- und μ_s'-Kombinationen für die Subcutis abgespeichert. Für jede Schichtdicke der Subcutis ist nun eine LUT verfügbar, die abhängig vom identifizierten Gewebeaufbau, der über die Anwendung des oben beschriebenen Regressionsmodells bestimmt wird, im mehrschichtigen Fit-Algorithmus dynamisch verwendet werden kann. Anhand der LUTs ist es möglich, bei Annahme eines mehrschichtigen Gewebemodells, für beliebige μ_a- und μ_s'-Kombinationen in der Subcutis Remissionsspektren zu berechnen. Diese LUTs sind in einem Minimierungsalgorithmus (Levenberg-Marquardt-Algorithmus) implementiert. Diese Implementierung wurde mittels theoretischer Experimente getestet.

In Abbildung 18 und Abbildung 19 sind anhand der erzeugten LUTs theoretisch berechnete Remissionskurven für verschiedene Dicken der Subcutis und den Messabstand von 8 mm dargestellt. Die Remissionskurven sind etwas verrauscht. Dies liegt an der relativ geringen Anzahl von Photonen (5 mio), die für die Berechnung der Remissionswerte berechnet wurden.

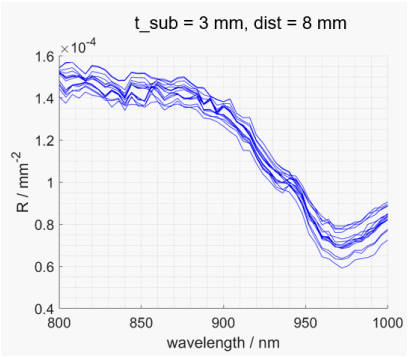


Abbildung 18: Berechnete Remissionskurven mit LUT korrespondierend mit dem Gewebemodell bei der die Fettschichtdicke mit 3 mm angenommen wurde.

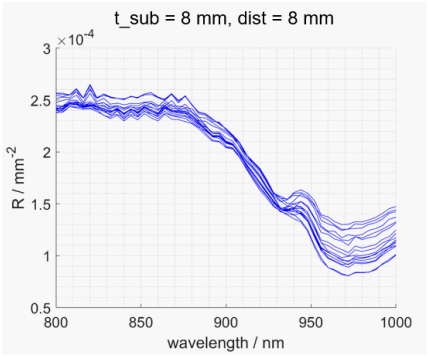


Abbildung 19: Berechnete Remissionskurven mit LUT, korrespondierend mit dem Gewebemodell bei der die Fettschichtdicke mit 8 mm angenommen wurde.

Es sind 16 Vorwärtsrechnungen zu sehen, wobei in der Subcutis der Wassergehalt c_{wat} von 0,2 ... 0,5 in 0,05-steps variiert wurde. Der effektive Streukoeffizient μ_s' wurde über eine Potenzfunktion mit zwei Koeffizienten für jede Berechnung vorgegeben.

Für die anderen 3 Schichten wurden die physiologischen Werte aus Tabelle 2 für die Berechnung ausgewählt.

In Abbildung 20 sind die Ergebnisse der Anwendung des mehrschichtigen Fit-Algorithmus zur Bestimmung des Wassergehalts in der Subcutis dargestellt. Zu sehen sind Test-Ergebnisse für zwei verschiedene Schichtdicken, 3 mm und 8 mm bei jeweils zwei verschiedenen Messabständen. Die bestimmten Werte für den Wassergehalt stimmen sehr gut mit den Ist-Werten überein. Des Weiteren wurde untersucht, wie gut der Fit-Algorithmus noch funktioniert, wenn das Ergebnis aus der Bestimmung der Fettschichtdicke von der Realität um 1 mm abweicht. Dies würde bedeuten, dass im Fit-Algorithmus für die Bestimmung des Wassergehalts eine ‚falsche' LUT verwendet wird. In Abbildung 21 sind die Ergebnisse dargestellt. Es zeigt sich, dass bei kleinen Fettschichtdicken die Abweichung von

den Referenzwerten mit zunehmendem Wassergehalt größer werden. Bei größeren Fettschichtdicken ist die Übereinstimmung mit den Referenzwerten wieder sehr gut.

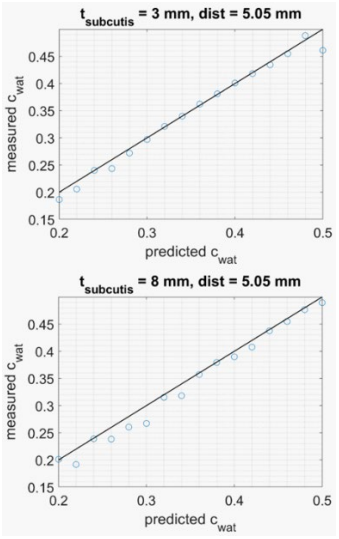


Abbildung 20: Test-Ergebnisse für die Bestimmung des Wassergehalts in der Subcutis für die Schichtdicken 3 mm und 8 mm. Die für die Fits jeweils angewandte LUT wurde über das Neuronale Netzt zur Fettschichtdickenbestimmung ausgewählt.

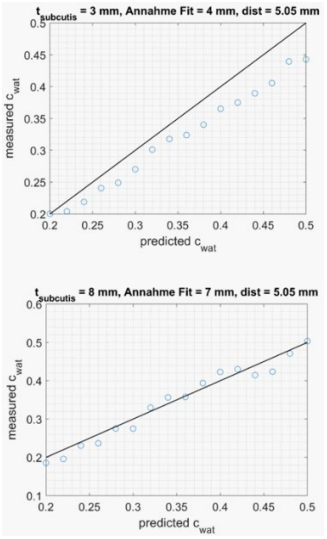


Abbildung 21: Test-Ergebnisse für die Bestimmung des Wassergehalts in der Subcutis für die Schichtdicken 3 mm und 8 mm. Bei den Fits wurde bewusst jeweils eine falsche LUT gewählt, um den Einfluss der Fett-Schichtdicke auf die Bestimmung des Wassergehalts zu untersuchen.

Aus diesen Tests wurde abgeleitet, dass die Messung am Probanden möglichst an Körperstellen, wo sich dickere Fettschichten befinden und sich Körperwasser ansammelt, durchgeführt werden sollte. Des Weiteren wurde anhand der Ergebnisse aus den Messungen an dem Mehrschichtphantom (siehe Abbildung 14 und 15) entschieden, dass im Rahmen des Projektes die Variante1 des Algorithmus für die Auswertung der Messungen in der Klinik angewandt wird. Bei der 1-Abstands-Variante ist es vorteilhaft, wenn die Auswertung der Messung bei einem Abstand von 5 mm-8 mm durchgeführt wird.

AP 4 Herstellung von Gewebe-Phantomen

Ziel des AP 4 war die Herstellung von homogenen und mehrschichtigen Phantomen, mit denen die Kalibration und Evaluation des Labormusters sowie des miniaturisierten Sensors durchgeführt werden können. Des Weiteren wurden die mehrschichtigen Phantome verwendet, um unter möglichst realitätsnahen Bedingungen hinsichtlich Gewebeaufbau und optischer Gewebeeigenschaften Testmessungen durchzuführen. Im Rahmen des Projektes wurde die Eignung dreier verschiedener Matrix-Materialien, Epoxid-Harz, Intralipid und Silikon, für die Herstellung von Gewebe-Phantomen untersucht. Für die spezifische Einstellung der gewünschten Absorptionseigenschaften wurden verschiedene anorganische sowie organische Absorber-Materialien zur Verwendung in Kombination mit den verschiedenen Basis-Materialien getestet. Zur Einstellung bestimmter Streueigenschaften wurden für Fest-Phantome (Epoxid-Harz und Silikon) PMMA-Microsphären sowie TiO_2-Partikel verwendet. In den untersuchten Flüssigphantomen Intralipid bzw. Fett-Creme wirken fein verteilte Fett Tröpfchen als Streuer.

Kalibrations- und Evaluations-Phantome

Für den Abgleich des Labormusters zum Zeitpunkt des ersten Meilensteins wurden neun verschiedene semiinfinite Festphantome mit Epoxid-Harz als Matrix-Material hergestellt. Ein Kalibrations-Phantom (KPRot) und acht weitere Phantome, die zur Evaluation des Labormusters verwendet wurden (siehe AP 3). Für die Durchführung von Testmessungen mit dem kalibrierten Labormuster an mehrschichtigen Phantomen, wurde zunächst ein Konzept entwickelt, nach welchem die Mehrschichtphantome für die Messungen zum Halbzeitmeilenstein hergestellt wurden. In den Abbildungen 11-13 (AP 3) ist das Mehrschichtphantom dargestellt. Durch diesen hybriden Aufbau kann die Komplexität des Gewebeaufbaus abgebildet werden. Die oberste dünne Schicht repräsentiert dabei die Epidermis und

Dermis als eine Schicht. Der befüllbare Hohlraum bildet die Subcutis des menschlichen Gewebes ab. Die unterste Schicht simuliert das Gewebevolumen unterhalb der Subcutis, beispielsweise Muskelgewebe, Knochen oder Knorpel. Des Weiteren kann auf diese Weise die Subcutis aus den gleichen Stoffen nachgebildet werden (Fett und Wasser), die auch in menschlichem Gewebe vorkommen. Diese Hybridphantome wurden für die Messungen zum Halbzeitmeilenstein verwendet (siehe Beschreibung AP 3).

Weiterentwicklung der Mehrschicht-Phantome

Im weiteren Verlauf des Projektes hat sich gezeigt, dass die Nachbildung der Subcutis in Form einer Fett-Emulsion Schwierigkeiten hinsichtlich folgender Aspekte mit sich bringt:

- reproduzierbare Homogenisierung der Fett-Emulsion aufwendig.
- hohe Varianz hinsichtlich der Einstellung gewünschter Streueigenschaften über die Fett-Emulsion.
- Langzeit-Stabilität der Fett-Emulsion eingeschränkt.

Um diese Nachteile zu adressieren, wurden mehrere Lösungsansätze sowohl für die Weiterentwicklung von Mehrschichtphantomen auf Basis von Fett-Wasser-Gemischen als auch für die Entwicklung mehrschichtiger Phantome auf Basis von Epoxid-Harz verfolgt. Dabei stand die Abbildung der optischen Gewebeeigenschaften im Bereich von 700-1000 nm bzw. bis 1400 nm anhand von Absorbern und streuenden Materialien sowie das Stabilitätsverhalten der Phantome im Fokus der Untersuchungen. Zudem wurde verstärkt an Lösungsansätzen zur kontrollierten Realisierung verschiedener Schichtdicken gearbeitet.
Ein Schwerpunkt der Untersuchungen lag auf der Entwicklung stabiler und reproduzierbarer Fett-Wasser-Phantome. Verschiedene Emulgatoren, Fette und Herstellungsverfahren wurden untersucht. Als Emulgatoren wurden Glycerinstearat, Sojalecithin, Bienenwachs, kommerzielles Geliermittel, Olivem 900, Xanthan und Agar-Agar untersucht. Als Öle wurden Sonnenblumenöl, Sojaöl und Schweinefett verwendet. Der Einsatz von Ultraturrax, Laborrührer, Magnetrührer, Ultrasonotrode und eines handelsüblichen Handrührers zur Dispergierung von Öl in Wasser bzw. Wasser in Öl wurde untersucht. Die besten Ergebnisse, bezogen auf Stabilität und Homogenität, wurden mit Schweinefett und dem Emulgator Agar-Agar erzielt. Zunächst wurde Wasser mit 3 Massenprozent Agar-Agar vermischt. Das Agar-Agar wurde 10 Minuten lang bei 80 °C im Wasser gelöst. Gleichzeitig wurde das Fett auf 80 °C erhitzt. Das Fett wurde unter Rühren mit einem Rührfisch tropfenweise in das siedende Wasser gegeben. Bei Änderung der Wasserkonzentration änderte sich jedoch auch die Dispergierbarkeit, Stabilität und Streuung der Emulsion.

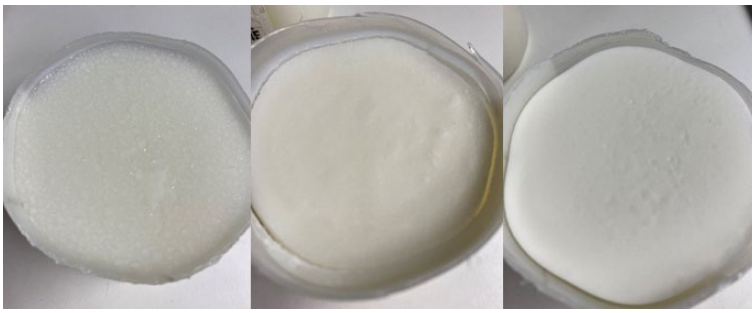


Abbildung 22: 75, 65 und 55 % Wasser-Schweinefett Phantome (von links nach rechts) auf Agar-Agar-Basis. Zu erkennen sind im mittleren und rechten Bild homogene Phantome, aber unterschiedlicher Streuung (erkennbar an der Helligkeit der Phantome). Bei dem linken Foto sind Fettaugen zu erkennen, das Phantom ist inhomogen.

Abbildung 22 zeigt beispielhaft eine Konzentrationsreihe von 55, 65 und 75 % Wasser. Man erkennt, dass die Tropfen unterschiedlich groß sind. Das bedeutet, dass die entstehende Streuung

unterschiedlich ist. Darüber hinaus weicht die über die Fett-Emulsion erzielten Streueigenschaften sehr stark von den Streueigenschaften von menschlichem Gewebe ab.
Im Rahmen des Projektes konnte der Homogenisierungs-Prozess nicht so weit entwickelt werden, dass gewünschte optische Eigenschaften reproduzierbar in Form einer Fett-Emulsion hergestellt werden konnten.

Der zweite Schwerpunkt lag auf Untersuchungen zur Entwicklung von Phantomen auf Epoxid-Harz-Basis. Die Abbildung der Wasserabsorption in Epoxidharz sollte mit Hilfe von absorbierenden anorganischen bzw. organischen Pigmenten erfolgen. Untersucht wurden zunächst verschiedene Rußpartikel. Diese absorbieren relativ konstant von 400 bis > 1000 nm. Es zeigte sich, dass damit eine breitbandige Absorption im NIR-Bereich gut eingestellt werden kann. Die in Abbildung 23 gezeigten Phantome wurden mit Rußpartikeln unterschiedlicher Konzentration hergestellt.

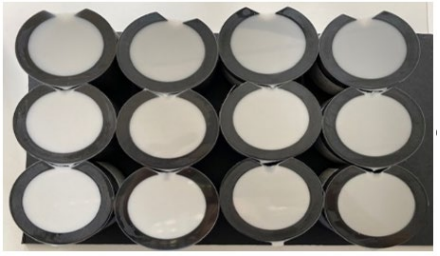


Abbildung 23: Phantome aus Epoxid-Harz mit Rußpartikeln als Absorber. Die Phantome in einer Reihe haben die gleichen Streueigenschaften. Von links nach rechts nimmt die Absorption zu.

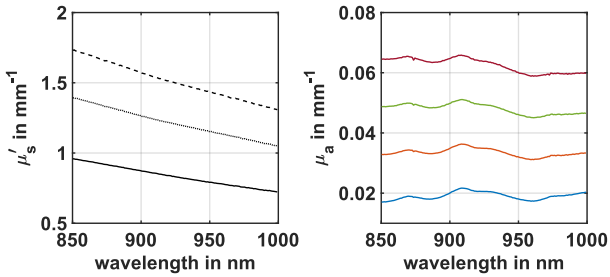


Abbildung 24: Optische Eigenschaften der links dargestellten Phantome.

Diese Phantome können gut zur Kalibrierung und Evaluation verwendet werden. In Abbildung 24 sind die optischen Eigenschaften zu sehen, die für die Phantome zur Evaluation des Sensors eingestellt wurden. Als Fazit kann gesagt werden, dass die Epoxid-Harz-Phantome für die Kalibration und Evaluation des Sensors mit Rußpartikeln als Absorber und Titandioxid-Partikeln als Streuer gut geeignet sind.

Für die Herstellung der mehrschichtigen Phantome wurde die in Abbildung 25 abgebildete Spannvorrichtung konstruiert.

Abbildung 25: Spannvorrichtung für die Herstellung von Epoxid-Harz-Phantomen.

Abbildung 26: Mehrschicht-phantom mit dünner Epoxid-Harz Schicht auf semiinfinites Phantom aufgelegt.

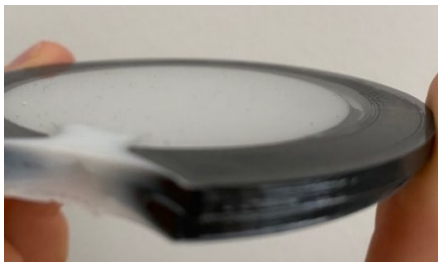


Abbildung 27: Zwei Epoxid-Harz Schichten übereinander vergossen. Nach Aushärtung der unteren Schciht wird die obere Schicht vergossen und ausgehärtet.

Zwischen zwei Polypropylenplatten werden beliebige 3D-Druckformen eingespannt. Diese werden von oben befüllt und ausgehärtet. Dabei können die optischen Eigenschaften mit streuenden und absorbierenden Partikeln nach Wunsch eingestellt werden. In der Abbildung 26 und Abbildung 27 sind zwei Anwendungsmöglichkeiten gezeigt. Zum einen können verschiedene Scheiben gegossen und übereinandergelegt werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit, eine weitere Schicht direkt auf eine vorhandene, ausgehärtete Scheibe zu gießen. Dies hat den Vorteil, dass die Scheiben direkt ineinander übergehen, ohne dass eine Luftschicht an der Kontaktfläche zwischen den Schichten entsteht.

Untersuchung von Farbstoffen als Absorber

Neben den Rußpartikeln wurden Cyaninfarbstoffe untersucht. Die Gefahr der Agglomeration, die bei Rußpartikeln auftreten kann, besteht bei diesen Stoffen nicht. Allerdings haben die Farbstoffe Nachteile hinsichtlich der Langzeitstabilität im Vergleich zu den Rußpartikeln. Die Farbstoffe können schmalbandig im NIR-Bereich absorbieren. Ihre Absorptionskurve in Methanol ist in Abbildung 28 dargestellt. Die Absorption bei 940 nm (grüne Kurve) und der Verlauf der Absorptionskurve von NIR-Absorber 1 (rote Kurve) im Bereich der Wasserabsorption, passen gut zu den lokalen Absorptionsmaxima von Fett bzw. Wasser.

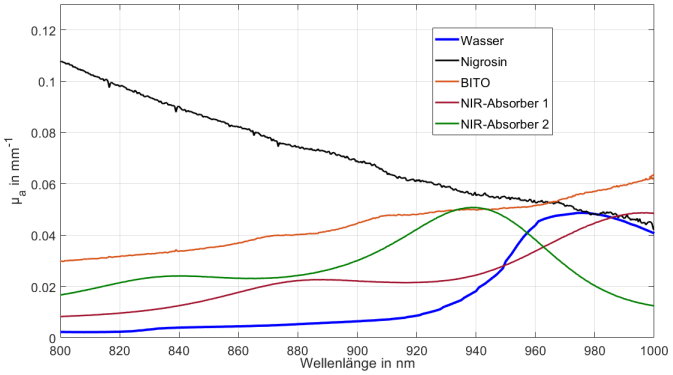


Abbildung 28: Absorptionsspektren unterschiedlicher Farbstoffe zur Abbildung der Wasser- bzw. Fettabsorption im NIR-Bereich.

Bei Versuchen, diese Farbstoffe in Epoxidharz einzubinden ergab sich, dass sie in die Matrix integriert werden können. Allerdings zeigten die Farbstoffe in Epoxid-Harz ein anderes Absorptionsverhalten. Die Erhöhung der Absorption im Bereich um 940 nm (NIR-Absorber 2) bzw. um 970 nm-1000 nm (NIR-Absorber 1) war nicht mehr sichtbar. Um die Möglichkeit der Verwendung dieses Farbstoffes nicht auszuschließen, wurden Versuche mit Polyurethan anstelle von Epoxid-Harz durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Farbstoffe in Polyurethan zwar stabil sind, allerdings bildeten sich bei der Herstellung der Polyurethanphantome Luftblasen. Dieser Ansatz wurde deshalb nicht weiterverfolgt. Stattdessen wurde die Integration der Farbstoffe in Silikon untersucht.

Untersuchung zur Herstellung von Phantomen mit Silikon als Matrix-Material

Silikon hat im Vergleich zu Epoxid-Harz zwei Vorteile. Zum einen ist der Unterschied des Brechungsindizes von Silikon im Vergleich zu menschlichem Gewebe nur sehr gering. Epoxid-Harz hat einen Brechungsindex von ca. 1,5 im Bereich von 700 nm. Silikon hingegen weist einen deutlich geringeren Brechungsindex von 1,41 in diesem Wellenlängenbereich auf. Dies bildet die optischen Eigenschaften des Gewebes besser ab, wodurch realitätsnahe Gewebephantome hergestellt werden können. Zum anderen verändern sich die optischen Eigenschaften der Epoxid-Harz-Phantome durch Reaktion mit dem Umgebungslicht oder durch UV-Strahlung mit der Zeit. Dies hat zur Folge, dass Referenzmessungen mit demselben Phantom, die über einen längeren Zeitraum (mehrere Monate) durchgeführt werden, nicht konsistent sind. Aus diesen Gründen und basierend auf den oben beschriebenen Untersuchungen mit unterschiedlichen Farbstoffen, wurde Silikon als weiteres Matrix-Material untersucht. Nach Test verschiedener Silikone wurde das Silikon Elastosil 4641 der Fa. Wacker aufgrund seiner mechanischen Eigenschaften, der Aushärtezeit und der guten Verfügbarkeit ausgewählt. Die Dispergierung der Nanopartikel und Pigmente ist im Vergleich zu Epoxidharz zwar aufwendiger, jedoch ist die Nachbearbeitung im Vergleich zu Epoxidharz deutlich vereinfacht. In Abbildung 31 sind neun Phantome mit unterschiedlichen optischen Eigenschaften dargestellt. Das Silikon kann direkt in vorgefertigte Formen gegossen werden und muss nicht nachbearbeitet werden. Für die Herstellung der Phantome wurde ein Würfel aus Plexiglas, siehe Abbildung 30, hergestellt, in den das angemischte Silikon gegossen wird. Um die optischen Eigenschaften des Würfels zu bestimmen, wurden zusätzlich Scheiben mit 1, 2 und 4 mm Dicke gegossen, siehe Abbildung 29.

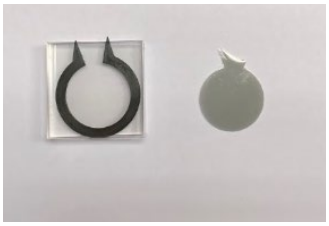


Abbildung 29: Dünne Silikonscheiben, deren optische Eigenschaften mit dem Ulbrichtkugel-Messsystem vermessen und als Soll-Wert bei der Evaluation verwendet wurden.

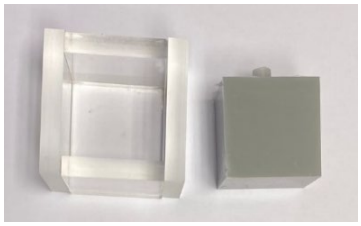


Abbildung 30: Gussform aus Plexiglas für die Herstellung der Silikon-Phantome. Die Phantome haben die Form eines Würfels mit Kantenlänge 50 mm.

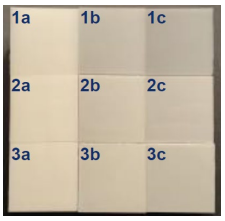


Abbildung 31: Silikon-Phantome mit verschiedenen Streueigenschaften zunehmend von oben nach unten. Die Absorption der Phantome nimmt von links nach rechts zu.

Die optischen Eigenschaften werden mit einem hausinternen Ulbrichtkugel-Messsystem bestimmt. In Abbildung 32 sind die Streu- bzw. Absorptionseigenschaften (Abbildung 33) der Silikon-Phantome dargestellt.

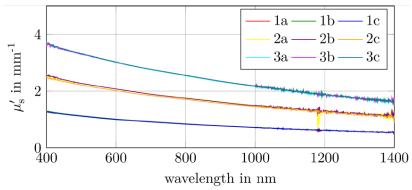


Abbildung 32: Reduzierte Streuspektren der Silikon-Phantome.

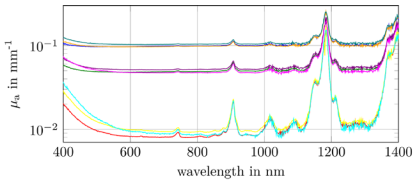


Abbildung 33: Absorptionsspektren der Silikon-Phantome.

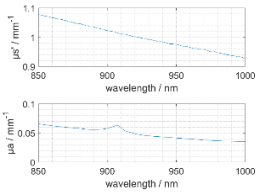


Abbildung 34: Reduziertes Streu- und Absorptions-spektrum des Kalibrations-Phantoms 1b.

In Abbildung 34 sind die optischen Eigenschaften im Wellenlängenbereich von 850 bis 1000 nm des Phantoms 1b dargestellt. Dieses Phantom wurde als Kalibrations-Phantom für die Kalibration des miniaturisierten Sensorsystems verwendet.

AP5 Evaluation des Labormusters bzw. des miniaturisierten Messsensors

Mit den in Abbildung 23 gezeigten Phantomen wurde an dem Labormuster das Kalibrations- und Evaluations-Verfahren nochmals durchgeführt und getestet. Die über die entwickelten Fit-Algorithmen ermittelten optischen Eigenschaften wurden mit den Referenzwerten, die mit dem Ulbrichtkugel-Messsystem ermittelt wurden, verglichen.

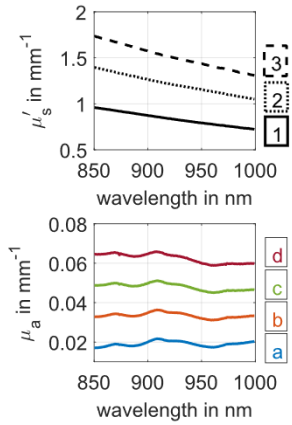


Abbildung 35: Optische Eigenschaften der Epoxid-Harz-Phantome.

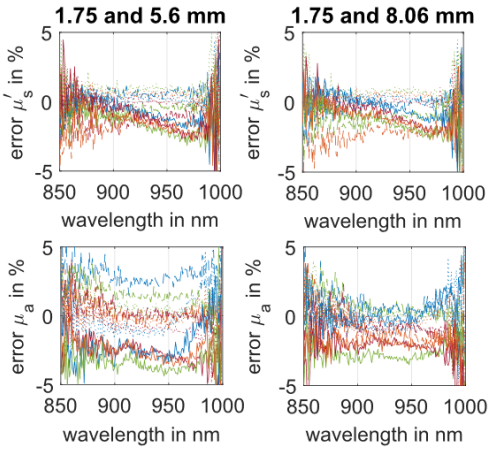


Abbildung 36: Ergebnis der Evaluation des Labormusters.

Abbildung 35 zeigt die optischen Eigenschaften der Epoxidphantome, die als Referenzwerte dienen. Abbildung 36 zeigt die Ergebnisse der Lösung des inversen Problems mit dem semiinfiniten Algorithmus der Variante 2 für zwei verschiedene Abstandskombinationen. Der Test des Fit-Algorithmus wurde mit

Variante 2 (siehe AP 3) durchgeführt. Dabei wurden wieder unterschiedliche Messabstände für die Auswertung kombiniert. Jede Messung wurde dreimal durchgeführt. Abstandskombination 1 verwendet für die Auswertung die Abstände 1,75 und 5,8 mm, Kombination 2 die Abstände 1,75 und 8,06 mm. Phantom 2a diente hier als Kalibrations-Phantom. Die am wenigsten abweichende Ergebnisse werden durch die Kombination von 1,75 und 8,06 mm erzielt. Die Kombination mit den Messabständen 1,75 und 2,8 mm weist größere Fehler. Im Allgemeinen zeigt die Verwendung des Messabstandes von 2,8 mm anstatt von 1,75 mm als kleinerer Abstand in der Kombination eine schlechtere Übereinstimmung. Die kleinsten Abweichungen in der Bestimmung von μ_a und μ_s' zu den Referenzwerten ergeben sich mit der Abstandskombination 1,75 mm und 8,05 mm. Die Abweichungen für μ_a und μ_s' liegen im Bereich von ± 2 %. Die Ergebnisse liegen im Rahmen der anvisierten Abweichung von ca. 3 % in μ_s' und ca. 8 % in μ_a. Im Wellenlängenbereich ab ca. 985 nm zeigen sich für die Bestimmung von μ_s' größere Abweichungen. In diesem Wellenlängenbereich ist sowohl die Emission der Lichtquelle als auch die Effizienz des Spektrometers vermindert, sodass das Signal-zu-Rausch-Verhältnis relativ niedrig ist. Dies ist prinzipiell eine bekannte Schwierigkeit beim Einsatz der Si-Technologie für diesen Wellenlängenbereich. Allerdings hat sich bei der Auswertung der Messungen in der Klinik gezeigt, dass die Auswertung von 850 bis ca. 980 nm ausreichend ist, um den Wassergehalt zu bestimmen.

Evaluation miniaturisierter Sensoraufbau

In AP 5 wurde in engem Austausch mit der Fa. Insion über mehrere Iterationsschritte ein miniaturisierter Sensorkopf für die klinischen Messungen optimiert und evaluiert. Dafür wurden drei Sensorköpfe mit integrierter LED-Platine und Insion-Spektrometer sowie der Hardware zur Datenakquise von der Fa. Insion an das ILM für Test- und Evaluationsmessungen gesendet. In Abbildung 37 sind die drei Sensorköpfe dargestellt.

Abbildung 37: Drei von der Fa. Insion aufgebaute miniaturisierte Sensorköpfe.

Die Testmessungen hatten zum Ziel, eine Messmodus zu identifizieren, mit dem möglichst stabile Messungen durchgeführt werden können.

Zunächst wurde der Temperaturdrift analysiert. Dabei wurde der Einfluss unterschiedlicher Pausenzeiten zwischen aufeinanderfolgenden Messungen untersucht. Die Messungen wurden an einem Silikon-Phantom durchgeführt. Bei den Testmessungen war der Sensor kontinuierlich, ohne zwischen den Messungen abgesetzt zu werden, auf dem Phantom positioniert. Vier verschiedene Pausenzeiten (1 s, 5 s, 10 s und 20 s) zwischen den einzelnen Messungen wurde getestet. In den Abbildungen 38 - 41 sind die Testmessungen für unterschiedliche Pausenzeiten dargestellt.

Die einzelnen Kurven repräsentieren zeitlich aufeinanderfolgende Messungen, ermittelt bei dem Detektionsabstand 6 mm. Bei der Anwendung einer Pausenzeit von 1 s zwischen den einzelnen Messungen, ist deutlich eine spektrale Verschiebung zu erkennen. Das Maximum der einzelnen Remissionsspektren wandert von ca. 945 nm (erste Messung) hin zu ca. 955 nm (letzte Messung). Mit zunehmender Pausenzeit zwischen den Einzelmessungen reduziert sich die spektrale Verschiebung. Eine Pausenzeit von 10 s zwischen aufeinanderfolgenden Messungen hat sich als günstig erwiesen und wurde in dem für die klinischen Messungen implementierten Messmodus berücksichtigt.

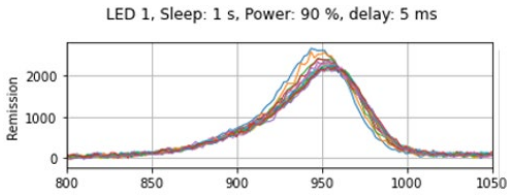


Abbildung 38: Messung bei Abstand 6 mm mit 1 s Pause zwischen den einzelnen Messungen.

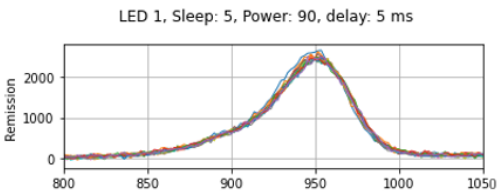


Abbildung 39: Messung bei Abstand 6 mm mit 5 s Pause zwischen den einzelnen Messungen.

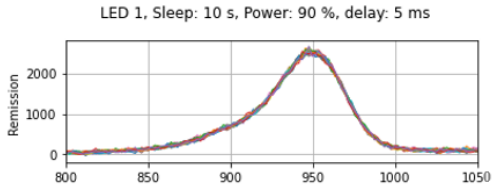


Abbildung 40: Messung bei Abstand 6 mm mit 10 s Pause zwischen den einzelnen Messungen.

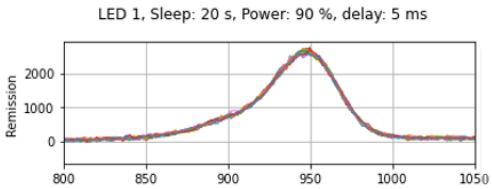


Abbildung 41: Messung bei Abstand 6 mm mit 20 s Pause zwischen den einzelnen Messungen.

Als zweites wurde die Einkoppeleffizienz der drei verschiedenen Sensorköpfe untersucht. Dafür wurden mit jedem Sensorkopf Messungen an allen 9 Silikon-Phantomen, die unterschiedliche Absorptions- und Streueigenschaften aufweisen, durchgeführt. In den Abbildungen 42-44 sind Messungen dargestellt. Es zeigte sich, dass Sensorkopf 2 im Vergleich zu Sensorkopf 1 eine etwas bessere Lichtkopplung aufweist. Die Lichtkopplung bei Sensorkopf 3 war zu gering, um geeignete Messungen durchführen zu können.

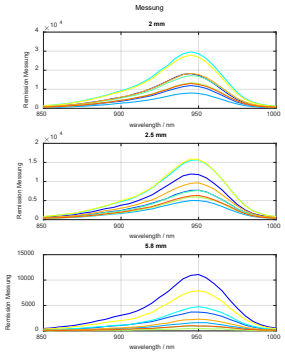


Abbildung 42: Remissionsmessungen mit Sensor 1 an Silikon-Phantomen.

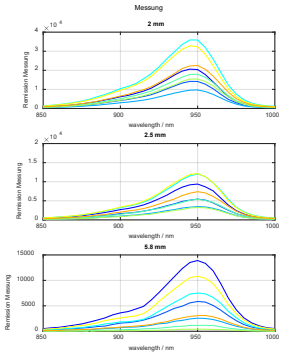


Abbildung 43: Remissionsmessungen mit Sensor 2 an Silikon-Phantomen.

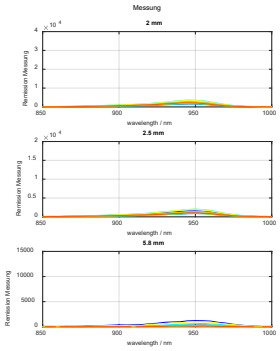


Abbildung 44: Remissionsmessungen mit Sensor 3 an Silikon-Phantomen.

Ein weiterer Schwerpunkt war die Monte-Carlo-Simulation auf die exakten Abstände der miniaturisierten Sensorköpfe anzupassen. Mit der angepassten Monte-Carlo-Simulation wurde wieder eine LUT mit abgespeicherten Remissionswerten für zu erwartende μ_s'- und μ_a-Kombinationen berechnet. Diese LUT wurde für die Auswertung der Probandenmessungen eingesetzt. Für die Evaluation des Sensorkopfes 2 wurden Messungen an den einzelnen Phantomen durchgeführt. In Abbildung 45 sind die Kalibrationsfaktoren im Vergleich zu den berechneten Kalibrationsfaktoren aus der Messung an Phantom 1b dargestellt. Die Messungen der Reihe 3 mit sehr hohem Streukoeffizient sind nicht in dem Plot dargestellt, da der zu erwartende Wertebereich für μ_s' deutlich niedriger ist.
Das Signal zu Rausch-Verhältnis wird durch Mittelung von 5 aufeinanderfolgenden Einzelmessungen verbessert. Folgender Messmodus ist aus den oben beschriebenen Untersuchungen und Testmessungen schließlich umgesetzt worden:

- Jede LED wird nacheinander an bzw. ausgeschaltet.
- Eine Einzelmessung besteht aus eine Hellmessung und einer anschließenden Dunkelmessung.
- Von jeder Hellmessung wird die dazugehörige Dunkelmessung abgezogen.
- Eine vollständige Messung besteht aus 5 Einzelmessungen.
- Zwischen jeder Einzelmessung wird eine Pause von 10 s eingehalten.
- Aus den 5 Einzelmessungen wird ein mittleres Spektrum berechnet sowie die Standardabweichung berechnet.

- Die absolute Kalibration erfolgt bisher mit der Kalibrationsmessung an Phantom 1b.

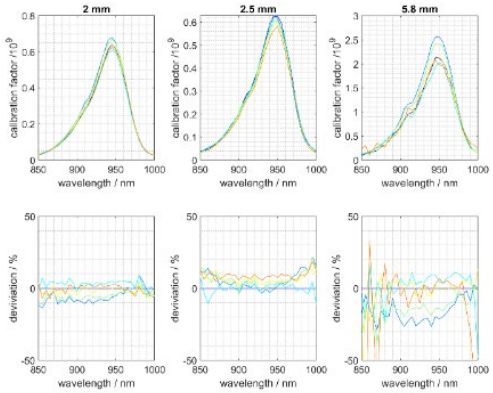


Abbildung 45: Ergebnis der Evaluation des miniaturisierten Sensors an den Silikon-Phantomen 1a-2c.

AP 6 Transfer der Algorithmen

Ziel im AP 6 war es die robuste Umsetzung des semiinfiniten Fit-Algorithmus der Variante 1. Insbesondere wurde dabei angestrebt, Funktionen zu entwickeln und zu implementieren, mit denen automatisch durchgeführte Messungen auf Plausibilität geprüft werden können und die Abhängigkeit der Fit-Ergebnisse von den gewählten Fit-Startparametern reduziert werden kann. Die Implementierung wurde abgeschlossen und ist für die Auswertung der Messungen angewandt worden. Die Umsetzung des Algorithmus auf Microprozessor-Basis kann basierend auf dieser Implementierung durchgeführt werden.
In den Abbildungen 46 und 47 sind exemplarisch zwei Auswertungen von im Rahmen der Patientenstudie durchgeführten Patientenmessungen, dargestellt.

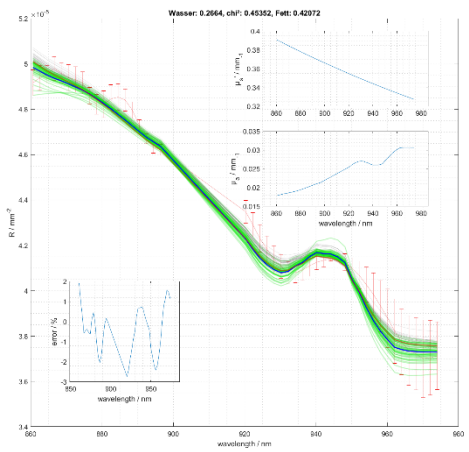


Abbildung 46: Klinische Messung am Patient. Im Inlet oben ist das reduzierte Streuspektrum und das Absorptionsspektrum aus den über den Algorithmus bestimmten Volumenkonzentrationen berechnet. Im Inlet links unten ist die Abweichung der Messung zur berechneten Remissionskurve bei bester Übereinstimmung dargestellt.

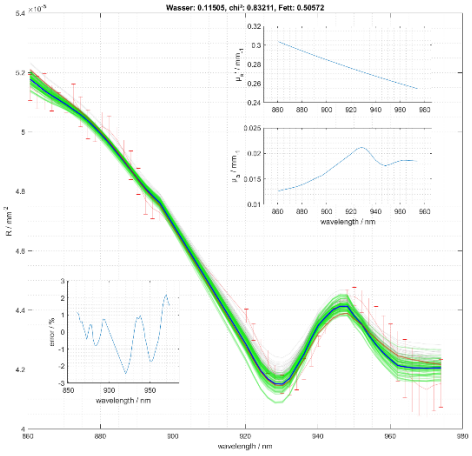


Abbildung 47: Im Vergleich zur linken Messung ist der Fett-Peak bei 930 nm im berechneten Absorptionsspektrum deutlich stärker ausgeprägt. In der Messung zeigt sich der hohe Fettgehalt über den Einbruch der Intensität des Messignals bei 930 nm. Im Titel sind die Konzentrationen für Fett und Wasser und für den chi²-Wert jeweils angegeben.

Der Wassergehalt ist in der Bildüberschrift angegeben. Die rote Kurve zeigt den Mittelwert aus den 5 Einzelmessungen. Die Balken zeigen die Standardabweichung aus diesen 5 Einzelmessungen. Bei dieser Auswertevariante wurden nur 90 % der gemessenen Werte für den Fit verwendet. Diese Werte wurden zufällig aus den Messwerten innerhalb der Standardabweichung gezogen. Auf diese Weise wurden aus einer Messung 50 (oder beliebig viele) Messungen erzeugt. Für jeden Fit der so erzeugten Messungen, wurden zufällig gewählte Startparameter für die zu fittenden Parameter innerhalb von physiologischen

Grenzen gezogen. Die grünen Kurven zeigen das mit den gefitteten Ergebnisparametern berechnete Remissionsspektrum der synthetisch erzeugten Messungen und zufällig gezogenen Startparametern. Die dunkelrote Kurve zeigt das mittlere Remissionsspektrum aus den 50, mit den Fitparametern berechneten Remissionsspektren. Die blaue Messkurve zeigt das berechnete Remissionsspektrum mit den Ergebnisparametern bei minimalem chi²-Wert. Die Ergebnisparameter bei minimalem chi²-Wert werden für die Bestimmung des Wassergehalts herangezogen.
Ein weiterer Schwerpunkt in der letzten Phase des Projektes war die Zusammenführung und Fertigstellung des Messsystems für die Messungen in der Agaplesion Klinik. Dafür wurde eine GUI in enger Absprache mit der Fa. Insion und der Agaplesion Klinik entwickelt. Die Eingabe der medizinischen Parameter sowie der Patientendaten und die Schnittstelle zum Sensor wurden implementiert. In Abbildung 48 ist die Bedienoberfläche zu sehen.
Über die Bedienelemente „Sensor verbinden“ bzw. „Messung starten“ wird automatisch die Verbind zu dem Sensorsystem aufgebaut bzw. die Messung gestartet und der Messprozess mit dem oben beschriebenen Messmodus ausgelöst.

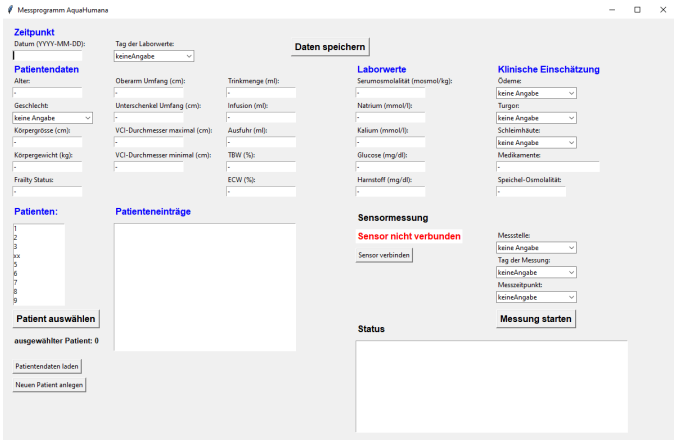


Abbildung 48: Graphical User Interface (GUI), über die die Messung gesteuert wurde und Patientdaten eingegeben wurden.

Abbildung 49: Messsystem, mit dem die klinischen Messungen in der Agaplesion Bethesda Klinik in Ulm durchgeführt wurden.

Für die robuste Handhabung des Sensorsystems im klinischen Alltag wurde das Sensorsystem am ILM vorbereitet und zusammengebaut. Der Sensorkopf und die Hardware wurden jeweils in ein 3D-Druck Gehäuse eingehaust. Die Verbindung zwischen Sensorkopf und Hardware wurde am ILM überarbeitet und robust aufgebaut. Die Hardware wird über ein USB-Kabel mit dem Bedien-Tablet verbunden. In Abbildung 49 ist das gesamte Sensorsystem mit Sensorkopf und Hardwaregehäuse gezeigt. Mit diesem Sensorsystem wurden die Messungen in der Bethesda Agaplesion Klinik in Ulm durchgeführt.

Ergebnisse Klinische Messungen

Es wurden insgesamt 840 Messungen an 20 Patienten in der Agaplesion Bethesda Klinik in Ulm durchgeführt. Pro Patient wurden 3 Messungen pro Tag (morgens, mittags und abends) an 7 Messtagen durchgeführt. Insgesamt wurde an 6 verschiedenen Messstellen gemessen. Unterschenkel links/rechts, Unterarm links/rechts und Clavicula links/rechts. Neben den Messungen mit dem entwickelten Sensor-System, wurden medizinische Parameter sowie Patienten beschreibende Daten erhoben und in einer Datenbank anonymisiert gespeichert. Die Patientenpopulation umfasste Frauen und Männer im Alter zwischen 62 und 94 Jahren. Bei allen Patienten lag eine Störung des Wasserhaushaltes entweder als Wassereinlagerung in Extremitäten oder als Dehydratation vor. Zwei wesentliche Fragestellungen sollten über die Analyse der Messungen adressiert werden:

1) Sind die absoluten Werte für die Gewebewasserkonzentration plausibel und vergleichbar mit Werten, die über Referenzmethoden, wie ECW (Extracellular water) oder TBW (Total Body Water), gemessen werden?
2) Kann eine Korrelation des mit dem aus der Sensormessung bestimmten absoluten Wassergehalt und einem relevanten medizinischen Parameter gefunden werden?

Zu 1): Die Auswertung der klinischen Messungen zeigt, dass die absoluten Werte für die Wasserkonzentration plausibel sind und sinnvolle Ergebnisse darstellen. Dies zeigt sich vor allem, wenn die bestimmten Wasserkonzentration abhängig von den BMI- (Body Mass Index) Quantilen aufgetragen werden. In Abbildung 50 sind die gemessenen absoluten Wasserwerte dargestellt, in Abbildung 51 die Werte aus der TBW-Messung.

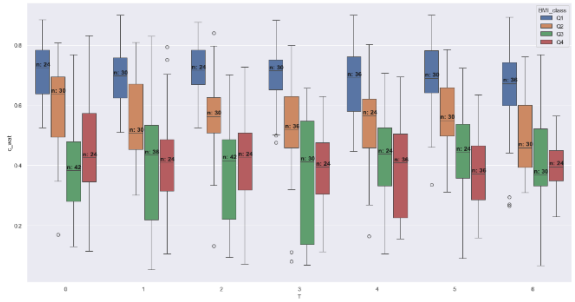


Abbildung 50: Mit dem Sensor bestimmte Wasserkonzentrationen aus den klinischen Messungen, aufgeteilt in BMI-Quantile.

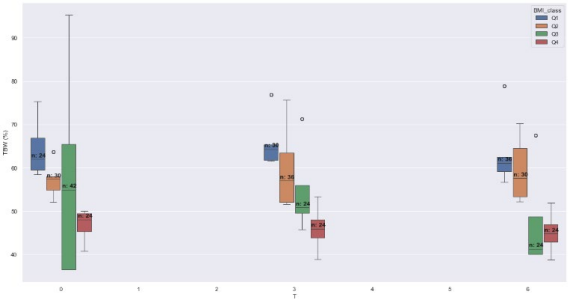


Abbildung 51: Werte aus den TBW-Messungen. Diese Messung wurde pro Patient nur jeden dritten Tag durchgeführt.

Bei Patienten mit kleinem BMI zeigen sich höhere absolute Werte für den Wassergehalt (ca. 70 % - 75 %) im Vergleich zu Patienten mit hohem BMI, bei denen die Werte ca. bei 50 % liegen. Der in der Studie ebenfalls gemessene Parameter TBW zeigt vergleichbare absolute Werte.

Zu 2): Bei der Auswertung des Verlaufs des Wassergehalts über die sieben Messtage zeigt sich, dass bei fast allen Patienten eine Korrelation zu einem medizinischen Parameter gefunden wurde. Am häufigsten zeigt sich eine Korrelation mit der ECW-Messung. Bei Patienten mit sehr geringem BMI zeigt sich (links oben und rechts oben in Abbildung 52) die geringste Übereinstimmung. In Abbildung 52 sind die ECW-Messungen (gelb) und die absoluten Wasserwerte, die mit dem Sensorsystem bestimmt wurden, dargestellt. Blau markiert zeigt den gleitenden Mittelwert der Messpunkte, gefiltert mit einem Fensterbreite von 3. Die roten Messpunkte markieren den Mittelwert aus der Morgen-, Mittag- und Abend-Messung. Der ECW-Wert wurde aller drei Tage am Morgen gemessen.

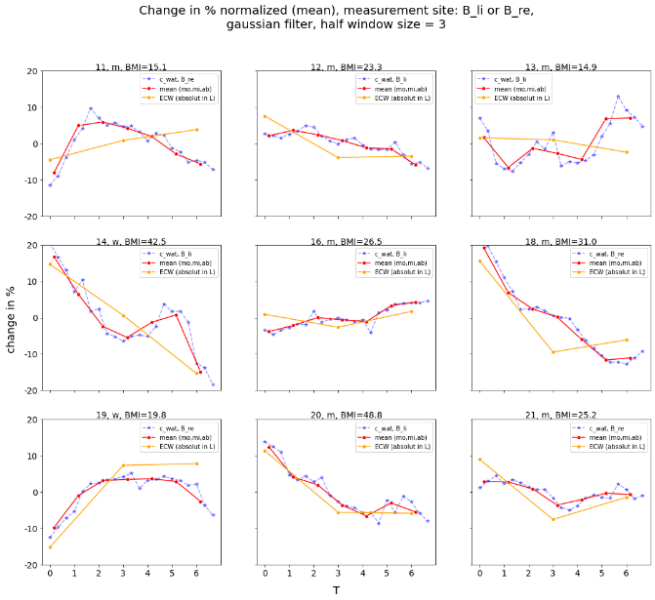


Abbildung 52: Die Blau markierte Kurve zeigt den gleitenden Mittelwert des absoluten Wassergehalts mit einem Fensterbreite von 3. Die roten Messpunkte markieren jeweils den Mittelwert aus der Morgen-, Mittag- und Abend-Messung. In gelber Farbe ist der gemessene ECW-Wert dargestellt. Dieser wurde nur alle drei Tage am Morgen gemessen. Die Kurven sind jeweils auf den Mittelwert normiert.

Fazit

Alle Arbeitspakete wurden in angemessenem Umfang bearbeitet. Die im Antrag formulierten Ziele im Teilprojekt ILM wurden erreicht. Darüber hinaus wurde das Sensorsystem am ILM für den Einsatz im klinischen Umfeld robust aufgebaut und die Schnittstelle von Sensor zu Anwendern realisiert, sodass die klinische Machbarkeitsstudie durchgeführt werden konnte.

Die Auswertungen zeigen, dass das Verfahren geeignet ist, den absoluten Wassergehalt im Gewebe zu monitoren.

Es zeigen sich Korrelationen zu medizinisch relevanten Parametern, die zur Therapie-Kontrolle bei Patienten mit starker Ödembildung herangezogen werden.

In der klinischen Messstudie wurden 3 Messungen am Tag durchgeführt und der Sensor bei jeder Messung neu an die Messstelle appliziert. Diese Vorgehensweise bringt Nachteile hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Messung mit sich. Eine kontinuierliche Messung bei einmaliger Applikation des Sensors hat großes Potential zur Verbesserung der Messqualität und bringt zusätzlich Entlastung für das medizinische Personal.

Trotz dieser Vorgehensweise sind vielversprechende Ergebnisse aus dem Projekt hervorgegangen.

Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

In der Tabelle sind die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises aufgeführt.

Der größte Teil der Mittel (ca. 95 %) wurde für Personalkosten, die zur Bearbeitung der beschriebenen Arbeiten notwendig waren, aufgewandt.

Notwendigkeit und Angemessenheit

Nutzen und Verwertbarkeit (konkrete Planung für die Zukunft im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans)

Fortschritt bei anderen Stellen

Unseres Wissens ist bis zum jetzigen Zeitpunkt kein optischer Sensor auf dem Markt, mit dem nichtinvasiv der absolute Wassergehalt in subkutanem Gewebe bestimmt werden kann.

Veröffentlichungen

1) Der Prozess zur Herstellung Silikon-basierter Gewebephantome wurde in Biomedical Optics Express **11**, 6561-6572 (https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1364/BOE.533481) veröffentlicht.
2) Es ist geplant, die Ergebnisse aus den klinischen Messungen bis Ende des Jahres 2025 zu publizieren.
3) Zusätzlich ist geplant, das entwickelte Verfahren ebenfalls bis Ende des Jahres 2025 zu publizieren.