



MEDIZINISCHES LASERZENTRUM LÜBECK

Gemeinnützige Forschungs- und Entwicklungs GmbH

MLL-GmbH, Peter-Monnik-Weg-4, D-23562 Lübeck

Schlussbericht

OCT-optimierte Lasertherapie von Basalzellkarzinomen zum Teilvorhaben (OCTOLAB)

Zuwendungsempfänger:	Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH
Förderkennzeichen:	13GW0499C
Teilprojektleiter:	Prof. Dr. Gereon Hüttmann
Laufzeit des Vorhabens:	01.07.2021 bis 31.08.2024 (nach Verlängerung)

Der vorliegende Bericht ist zur Veröffentlichung bestimmt. Ggf. vertrauliche Ergebnisse/Informationen werden im Erfolgskontrollbericht dargestellt.

Inhaltsverzeichnis

1	Kurze Darstellung.....	3
1.1	Aufgabenstellung	3
1.2	Planung und Ablauf des Vorhabens	3
1.3	Wesentliche Ergebnisse.....	4
1.4	Zusammenarbeit mit anderen Stellen.....	5
2	Eingehende Darstellung	5
2.1	Erzielte Ergebnisse im Einzelnen	5
2.2	Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	17
2.3	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit	17
2.4	Voraussichtlicher Nutzen.....	17
2.5	Bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens.....	18
2.6	Veröffentlichungen der Ergebnisse.....	18
3	Zitierte Literatur	18

1 Kurze Darstellung

1.1 Aufgabenstellung

Das Verbundprojekt „OCT-optimierte Lasertherapie von Basalzellkarzinomen“ hatte zum Ziel mittels nichtinvasiver und KI-gestützter OCT Diagnostik Basalzellkarzinome zu diagnostizieren, die räumliche Ausdehnung dieser zu bestimmen und damit schlussendlich eine Entscheidungshilfe zu bieten, ob diese BCC mittels koagulierender Lasertherapie direkt behandelt werden können. Im Anschluss soll dies auch die Kontrolle des Therapieerfolges ermöglichen. Partner MLL war verantwortlich für die Auswahl und Weiterentwicklung der OCT-Technologie, der Systemintegration und der technischen Umsetzung und Unterstützung der klinischen Erprobung.

Stand von Wissenschaft und Technik

Die optische Kohärenztomographie (OCT) wurde erstmalig 1991 von der Gruppe um Fujimoto beschrieben. Klinisch eingesetzte OCT-Geräte besitzen zurzeit Messgeschwindigkeiten von 17.000 bis 100.000 A-Scan, was 7,5 bis 500 Mega Voxel/s entspricht. Die axiale Auflösung der zurzeit verfügbaren Geräte liegt bei ca. 5 μm , die laterale Auflösung bei 15 bis 20 μm . Das Haupteinsatzgebiet der OCT ist zurzeit die ophthalmologische Diagnostik. Neben der Ophthalmologie war die Dermatologie eines der ersten Anwendungsfelder für die OCT, wo sie heute als ein diagnostisches Tool, z.B. zur Erkennung von Basalzellkarzinomen (BCCs) eingesetzt wird. Hier sind heute zwei OCT-Geräte für dermatologische Anwendungen auf dem Markt verfügbar (VivoSight, Michelson Diagnostics, UK und LC-OCT, DAMAE Medical, Frankreich). Das Vivosight System ist ein Swept-Source OCT Gerät, welches mehrere A-Scans mit verschiedenen Fokustiefe simultan misst, um eine hohe laterale Auflösung über die gesamte darstellbare Tiefe zu erzielen. Das DAMAE Medical ist ein line-field time-domain OCT-System mit mikroskopischer Auflösung.

1.2 Planung und Ablauf des Vorhabens

Die wissenschaftlich-technischen Arbeiten waren in 7 Arbeitspaketen aufgeteilt und über einen Zeitraum von 36 Monaten geplant.

Zeitplan

MLL AP-Nr.	Arbeitspakete-Benennung	Q1 M1-3	Q2 M4-6	Q3 M7-9	Q4 M10-12	Q5 M13-15	Q6 M16-18	Q7 M19-21	Q8 M22-24	Q9 M25-27	Q10 M28-30	Q11 M31-33	Q12 M34-36
MLL AP 1	Anforderungsprofil und Schnittstellendefinitionen mit Kooperationspartnern erstellen	2,25											
Meilenstein 1	Schnittstellen sind definiert												
MLL AP 2.1	Entwicklung OCT-Gerät		1,30	1,25	1,75	1,75	1,15	0,75					
Meilenstein 2.1	OCT-Gerät ist entwickelt												
MLL AP 2.2	Bilddatensammlung		0,35										
MLL AP 2.3	Entwicklung der KI-Komponente		0,35										
MLL AP 2.4	Training der KI-Komponente								0,75				
Meilenstein 2.4	KI-Komponente ist integriert												
MLL AP 3	Prototypenentwicklung		0,25	1,00	0,50	0,50	1,10	1,50	1,50	2,25			
Meilenstein 2.4	Prototyp ist gebaut												
MLL AP 4	Evaluierung des Systems										2,25	2,25	2,25
Meilenstein 4	Überprüfung im klinischen Einsatz												

Die Projektdurchführung erstreckte sich über einen Zeitraum vom 01.07.2021 bis zum 31.08.2024. Wegen Verzögerungen durch die COVID-19 Pandemie, längerer Krankheitszeiten (>30 Tage), sowie Elternzeit und unvorhergesehenen langen Lieferzeiten für eine Hardwarekomponente war eine zuwendungsneutrale Verlängerung der ursprünglich bis zum 30.6.2024 geplanten Projektlaufzeit nötig.

1.3 Wesentliche Ergebnisse

Wesentliche Aufgabe dieses Teilprojektes war die Entwicklung des kombinierten OCT/Lasertherapie-Applikators und der Weiterentwicklung der OCT-Technologie zur gleichzeitigen OCT Bildgebung und Lasertherapie mit großem Messbereich und Messtiefe. Im Projekt konnte ein leichtes, der klinischen Anwendung angepasstes Handstück aufgebaut werden, welches es ermöglicht zeitgleich OCT-Messungen und Laserbehandlungen durchzuführen, wodurch eine Kombination aus Tumordiagnostik und -Therapie ermöglicht werden soll. Zusätzlich wurde eine Fokusverlängerung auf Faserbasis geprüft und verschiedene Verfahren wie mirror tunneling, photonic jet, Multifokusgenerierung durch Phasenmasken und Besselstrahlen zunächst in der Literatur evaluiert und schlussendlich die Multifokusgenerierung durch Phasenmasken experimenteller erprobt. Hierbei zeigte sich schlussendlich eine gute Umsetzbarkeit einer >2-fachen Fokusverlängerung im Laboraufbau.

Verschiedene neue Methoden zur Systemcharakterisierung mittels Phantomen der Modellaugenmanufaktur konnten erprobt werden.

1.4 Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Alle Projektarbeiten wurden in enger Absprache und zu großen Teilen gemeinschaftlich mit den Partnern durchgeführt. Eine Zusammenarbeit mit anderen Stellen fand nicht statt.

2 Eingehende Darstellung

2.1 Erzielte Ergebnisse im Einzelnen

Im Folgenden werden die in den einzelnen Arbeitspaketen erzielten Ergebnisse ausführlich dargestellt:

AP1 Anforderungsprofil und Schnittstellendefinition (Q1, 2,25 PM)

Anforderungsprofil

BCCs, welche mit Lasertherapie behandelt werden könnten, müssen lokal begrenzt sein, d.h. ihre laterale Ausdehnung sollte kleiner 8mm betragen und in ihre Tiefenausdehnung sollte mit OCT bestimmbar sein. Um die Randbereiche ebenfalls begutachten zu können, soll das laterale FOV deshalb 10x10 mm betragen und die OCT-Bildgebung eine Messtiefe von mehr als 1 mm erreichen. Die Messzeit sollte so kurz wie möglich, maximal 1 min sein. Es wurde eine laterale Auflösung von 25 µm angestrebt.

Das Handstück umfasst die Scanmechanik und das Objektiv für die OCT, als auch die Optik für den Behandlungslaser und soll modular aufgebaut sein, um verschiedene Konfigurationen testen zu können. Zusätzlich sollte das Gewicht möglichst reduziert werden, deshalb wurde ein Gewicht von unter 500 g für die mechanischen Komponenten festgelegt.

Softwareschnittstellen

Die Datenübergabe an das OCT-Subsystem soll innerhalb des ThorImage SDK umgesetzt werden. Dieses ist für die Ansteuerung der Scanner und für die Bildaufnahme und Verarbeitung zuständig. Die Übergabe von Bilddaten an die KI-Schnittstelle kann über diverse Daten- und Bildformate umgesetzt werden. Für die Evaluation der KI sollen diese zunächst als Grauwertbilder im TIFF-Format bereitgestellt werden.

AP 2.1 Entwicklung OCT-Gerät (Q2-Q9, 7,95 PM)

Bildgebungsparameter

Zu Beginn des Projektes wurden Vergleichsmessungen mit zwei OCT-Komplettsystemen der Firma Thorlabs (siehe Tabelle 1) und dem Vivosight™ von Michaelson Diagnostics aufgenommen. An drei verschiedenen Probanden mit den Thorlabs Geräten mehr als 15 dreidimensionale Aufnahmen (C-Scans) und ebenso viele zweidimensionale Aufnahmen über Zeit (BM-Scans)

aufgenommen und miteinander verglichen. Da die Daten des Michaelson Diagnostik Gerätes nicht als Rohdaten vorlagen, konnte hier kein quantitativer Vergleich gezogen werden. Für die anderen Systeme wurde der Abschwächungskoeffizient, der sich aus der Kombination von Streu- und Absorptionskoeffizient ergibt, bestimmt, wobei sich zeigte, dass mit dem 1300 nm System eine etwa doppelte so große Messtiefe erreicht wird (Abbildung 1). Zusätzlich gaben die klinischen Partner an, dass sie mit dem 1300 nm System ein subjektiv deutlich klareres Tiefenbild mit einer besseren Sichtbarkeit der relevanten Schichten in Epidermis und Dermis vergleichbar mit dem kommerziellen System erhalten. Es wurde eine möglichst hohe axiale Auflösung gefordert, wobei die laterale Auflösung eher zu vernachlässigen sei. Aus diesem Grund wurde für das OCT eine Wellenlänge von 1300 nm ausgewählt. Da die Bildgebung aus wenigen Einzelbildern bestehen sollte bei einer maximal 4000 Scanpunkten pro Bild und keine hohen Volumenraten gefordert sind, wurde ein kostengünstigeres Spectral-Domain OCT System mit höherer Sensitivität bevorzugt und beschafft (Thorlabs TEL221, Tiefenmessbereich 3,5mm; axiale Auflösung 5,5 μm , bis 76kHz Punktmessrate). In zwei weiteren dezidierten Projekttreffen wurden die Anforderung an Ergonomie und Bildqualität diskutiert und Anfang 2023 der erste und Mitte 2023 der zweite Prototyp für Feedback hinsichtlich Handhabung und Bildqualität der Hautklinik Augsburg zur Verfügung gestellt.

Für eine größere Flexibilität des Einsatzes des Therapielasers wurden die Strahlengänge von OCT und Behandlungslaser geometrisch getrennt und der Behandlungslaser unter dem Objektiv geführt. Damit der Behandlungsort permanent einsehbar ist, wurden ein Arbeitsabstand größer 35 mm und eine Objektivlinse mit 50 mm Brennweite gewählt, wodurch sich eine laterale Auflösung etwa 25 μm ergibt.

	Telesto	Ganymede	Vivosight
<i>Zentralwellenlänge [nm]</i>	1300	930	1305
<i>Bandbreite [nm]</i>	150		150
<i>Axiale Auflösung [μm]</i>	12,3	5,68	10
<i>Strahldurchmesser FWHM [μm]</i>	7,6	4,7	7,5
<i>Abschwächungskoeffizient [mm^{-1}]</i>	3,0	6,3	3,0

Tabelle 1 Parameter der verwendeten OCT Systeme

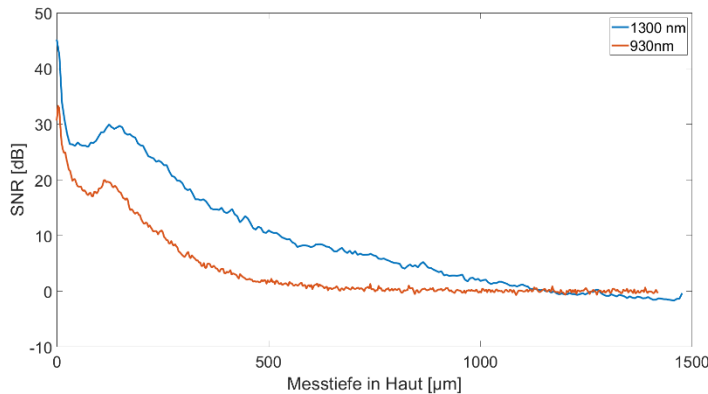


Abbildung 1: Signalverlust über die Messtiefe für einen gemittelten B-Scan, der an der gleichen Hautstelle bei 930 nm und 1300 nm gemessen wurde.

Fokusverlängerung

In der OCT sind axiale und laterale Auflösung nicht gekoppelt, d.h. die axiale Auflösung wird nicht vom gewählten Objektiv, sondern vom detektierten Spektrum bestimmt. Die Tiefenschärfe ergibt sich allerdings weiterhin aus der Rayleighlänge, welche von der lateralen Auflösung bzw. dem Strahldurchmesser des Gaußstrahls im Fokus abhängt. Die Rayleighlänge bestimmt den Abfall des SNR über den Messbereich und führt auch zu einem Verlust von lateraler Auflösung außerhalb des Fokus. Durch eine Fokusverlängerung soll die Tiefenschärfe und der maximal mögliche Messbereich verbessert werden. Durch die Wahl unserer Abbildungsoptik und den Messbereich des von uns gewählten OCT-Systems ermöglichen bereits Messungen im gesamten Messbereich. Das vorrangige Ziel ist also die Erhaltung der lateralen Auflösung über den Messbereich und bestenfalls eine Erhöhung des SNR.

Der klassische Ansatz für eine Fokusverlängerung ist die Nutzung sogenannter Besselstrahlen

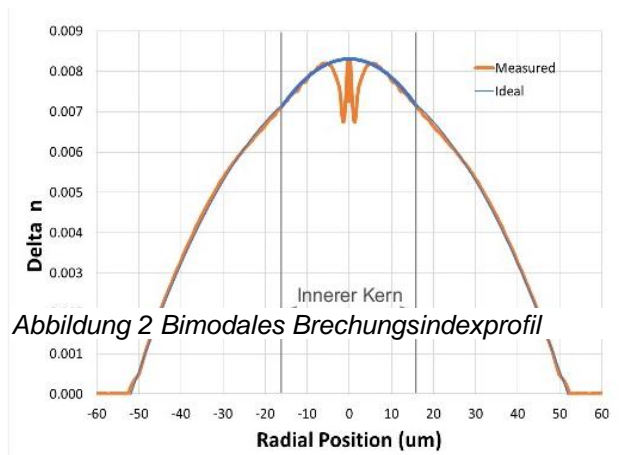


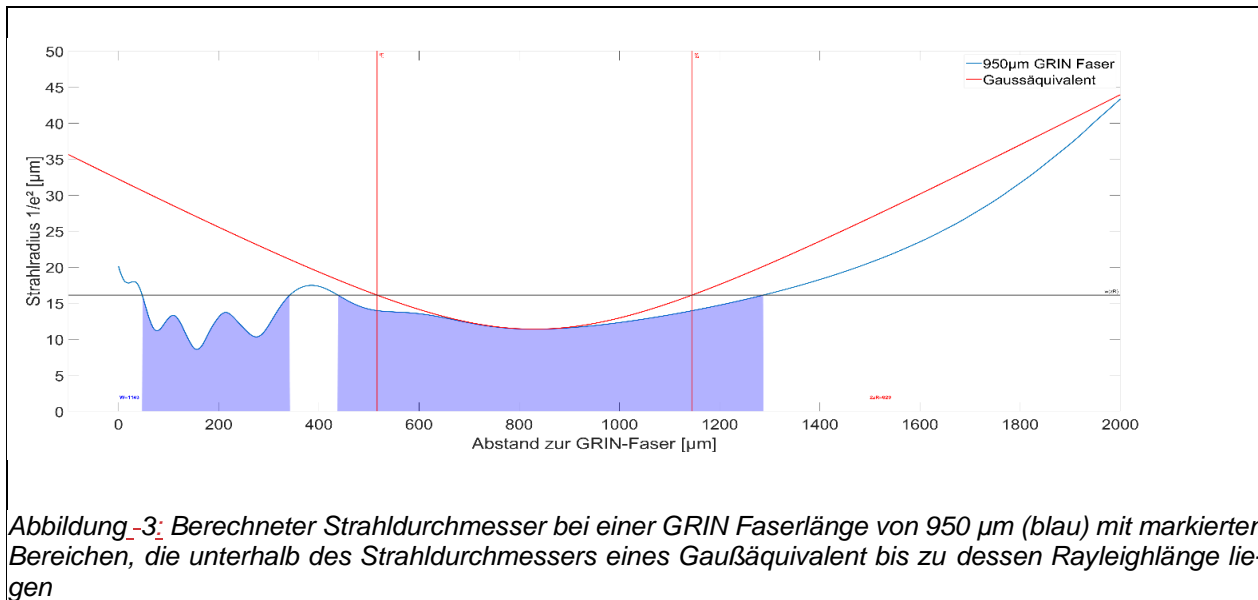
Abbildung 2 Bimodales Brechungsindexprofil

durch Axicons, welche zwar eine Verlängerung der Messtiefe ermöglichen, allerdings durch ausgeprägte Seitenbänder auch einen Verlust an Sensitivität mit sich bringen. Um diesen SNR-Verlust zu verringern wurden faserbasierte Lösungen mit Pseudo-Besselstrahl-Optiken untersucht. Hierzu wurde eine speziell entwickelte Gradientenindex (GRIN) Faser mit bimodalem Brechzahlprofil verwendet (Abbildung 2), welche Strahlanteile radial unterschiedlich bricht und somit mehrere Fokuspunkte erzeugen kann.

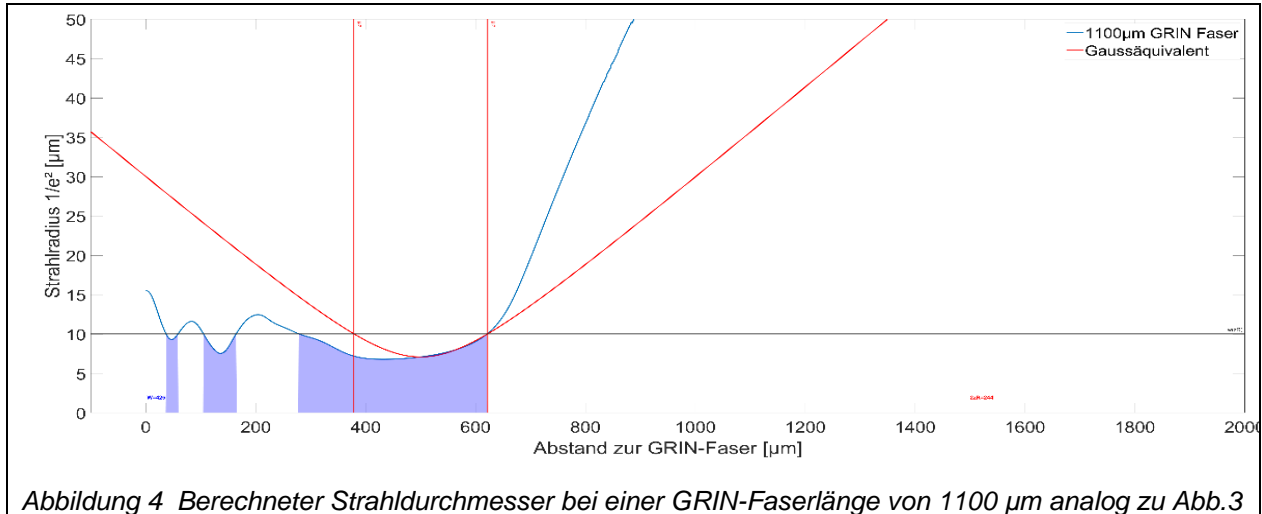
Zur Simulation wurde eine eigene Implementierung der Split-Step Strahlpropagationmethode [1] weiterentwickelt, welche das gefittete Gradientenindexprofil der GRIN-Linse als Eingangsparameter nutzt. In der Simulation wird ausgehend von der Strahltaile innerhalb der strahlführenden SMF28 Singlemodefaser in Mikrometerschritten zunächst die Strahlausbreitung innerhalb der GRIN Faser und anschließend innerhalb von 2 mm Luft simuliert. Dieses kann dann mit dem

Gaußstrahl verglichen werden, der analog bei gleichem Fokusbereich entstehen würde (Gaußäquivalent).

Laut Simulation kann eine etwa 1,8-fache Fokusverlängerung am Faserausgang für die OCT genutzt werden. Je nach GRIN-Faserlänge ergibt sich dann z.B. bei 950 μm Schnittlänge ein flacheres Profil als das Gaußäquivalent (Abbildung 3) womit bei ausreichender Sensitivität und Messbereich auch aus größeren Tiefen noch ein Signal gemessen werden kann. Oder es ergibt sich bestenfalls eine Rechteckfunktion, wie näherungsweise bei 1100 μm Schnittlänge (Abbildung 4), wodurch Signale aus Tiefen, die außerhalb des Messbereiches liegen, geblockt werden können. Somit kann auch mehr Energie in dem Bereich von Interesse deponiert und somit ein höheres SNR im definierten Messbereich erreicht werden.



Abbildung_3: Berechneter Strahldurchmesser bei einer GRIN Faserlänge von 950 μm (blau) mit markierten Bereichen, die unterhalb des Strahldurchmessers eines Gaußäquivalent bis zu dessen Rayleighlänge liegen



In den Laborversuchen konnte die reine Faserperformance verifiziert und nach Abbildung durch die Objektivlinse mit 50 mm Brennweite eine 2.3-fache in x bzw. 2.7-fache Fokusverlängerung in y-Richtung (Abbildung 5) realisiert werden, sodass die Auflösung über die gesamte Messtiefe

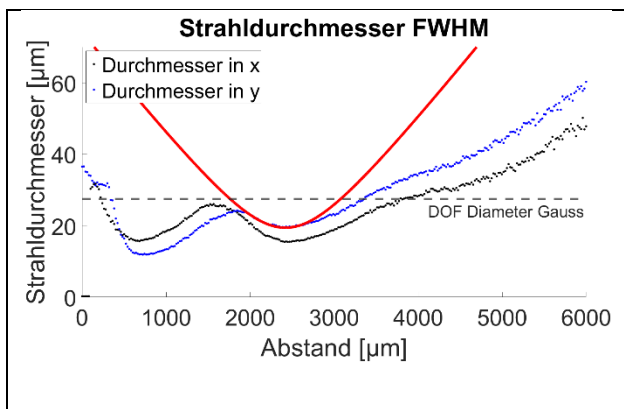
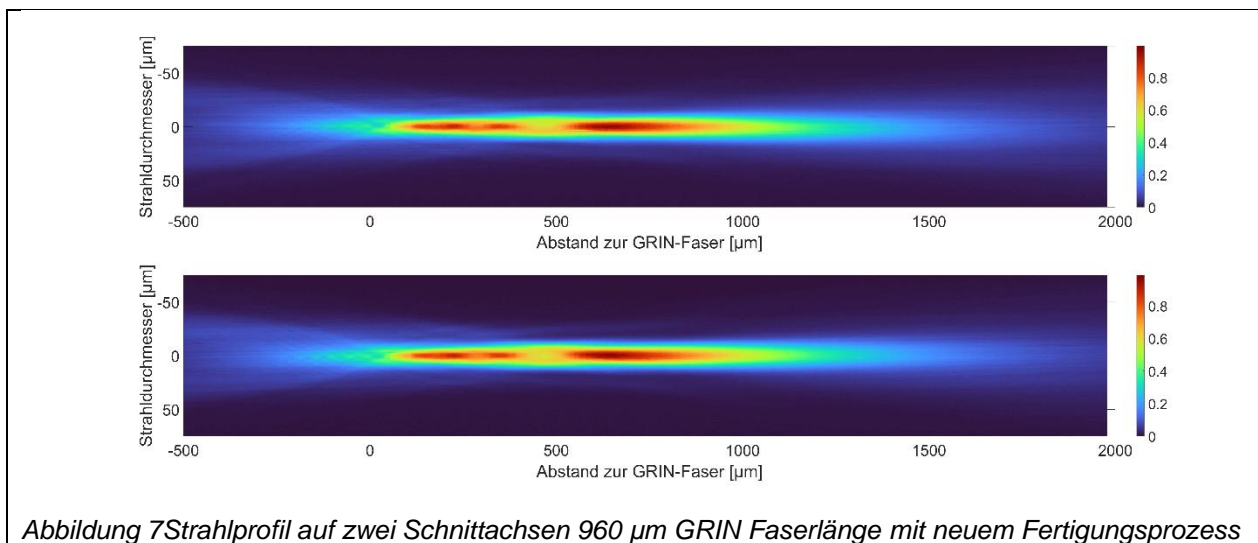
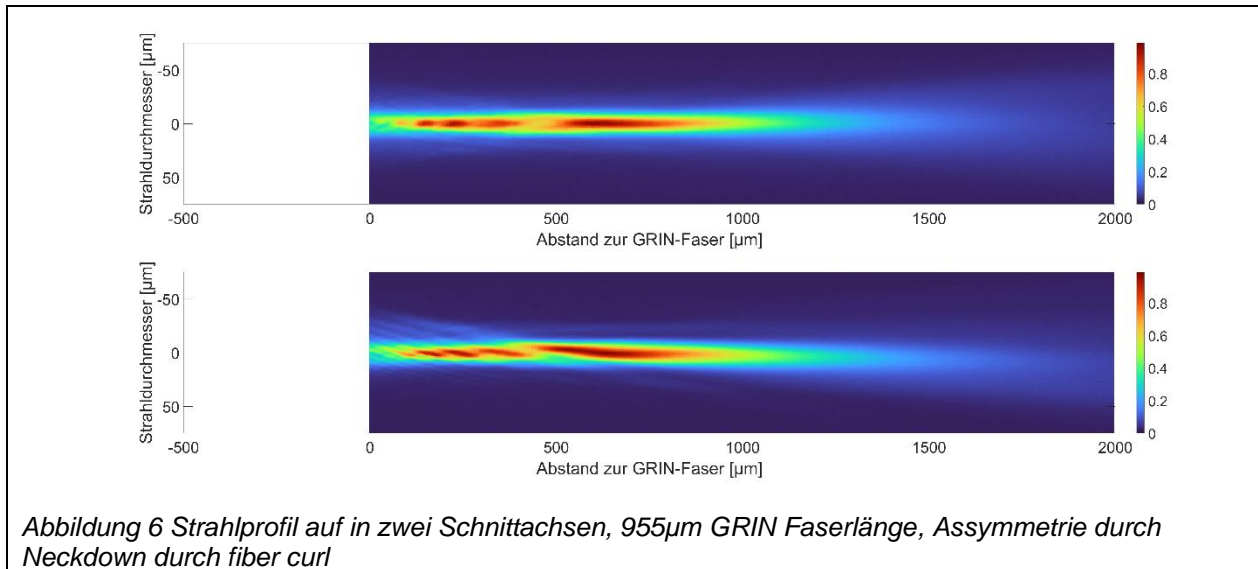


Abbildung 5 Demonstration der erreichbaren Fokusverlängerung nur mit Faser (Mitte) und nach Abbildung mit Linse mit 50 mm Brennweite (Rechts) – die Kurven zeigen den Strahldurchmesser in der Fokusregion im x (schwarz)- und y (blau)-Schnitt zusammen mit dem Gaußäquivalent

konstant gehalten werden kann. Wie an den Unterschieden der Strahlprofile in x- und y-Orientierung zu sehen ist (siehe Abb. 5 und 6), sind in den ersten Versuchen Herstellungsfehler im Spleißprozess durch exzessives Faserbiegung (fiber curl) und entsprechende Verformungen im Spleißbereich (neckdown) aufgetreten, wodurch die optische Achse des austretenden Strahls nicht mehr kollinear mit der Faserachse war. Dies machte eine einfache Justierung unmöglich und hätte durch die benötigte Optomechanik des Handstück unnötig vergrößert. Daher wurde in den Prototypen die Fokusverlängerung nicht integriert. Da der Ansatz aber sehr vielversprechend erschien, wurden diese Fertigungsprobleme adressiert und schlussendlich gelöst (Abb. 7).



Software

Eine Software zur Rekonstruktion der aufgenommenen OCT-Daten und eine Schnittstelle für die KI wurde in Python auf Basis des von der Firma Thorlabs zur Verfügung gestellten SDKs realisiert worden.

AP 2.2 Bilddatensammlung (Q2 0,35 PM)

Bisher wurde die KI mit OCT-Bildern des klinischen Vivosight Systems trainiert, trotz der Möglichkeit die Bilder anzupassen (Kontrast, Skalierung), sind die Auflösungen zwischen Vivosight-OCT und dem für dieses Projekt realisiertem OCT unterschiedlich. Aus diesem Grund wurde dem Partner UKA frühzeitig ein OCT-Gerät mit einem kommerziellen Handstück mit der anvisierten Auflösung zur Verfügung gestellt, um die Nutzbarkeit des OCT-Systems im Projektkontext zu verifizieren. Zusätzlich wurden direkt zu Projektbeginn 15 3D-Datensätze und 15 2D+Zeit Datensätze

aufgenommen vom Partner UKA gelabelt und dem Partner MIA zu Verifikation des Trainings auf Basis der Vivosight Daten zur Verfügung gestellt.

AP 2.3 Entwicklung der KI-Komponente (Q2 0,35 PM).

Aufgrund des geplanten Trainings der KI auf Basis der klinischen Daten des Vivosight-Gerätes wurde von MIA eine Ähnlichkeitsprüfung der Bilddaten durchgeführt. Hierbei zeigt sich, dass die Histogramme der verschiedenen Systeme unterschiedlich sind. Um dieses Problem zu lösen, wurde eine Histogrammanpassung entwickelt. Um Vergleichsmessungen aufnehmen zu können, wurde ein Ethikantrag gestellt und ein Prototyp zur Verfügung gestellt mit dem Trainings-/Testdaten aufgenommen wurden.

AP 2.4 Training der KI Komponente (Q8, 0,75 PM)

Im Verlaufe dieses Prozesses wurde festgestellt, dass eine Vergleichbarkeit der Auswertung über mehrere Ärzte nur möglich ist, wenn die Bilddaten im 32 bit TIFF-Format übergeben werden, um keinerlei Veränderungen am Wertebereich vorzunehmen, sodass während Aufnahme und Auswertung dieselben Freiheitsgrade in der Wahl des Kontrastes existieren. Die Aufnahme der OCT-Bilder erfolgte mit einem Prototyp, der auf einem kommerziell verfügbaren Handstück basiert.

AP 3 Prototypenentwicklung (Q2-Q9, 8,60 PM)

Insgesamt wurden in einem iterativen Prozess zusammen mit allen Partnern mehrere Funktionsmuster für das Handstück aufgebaut.

Die ersten Messungen erfolgten auf Basis von kommerziellen Handstücken (siehe AP 2.1). Im Anschluss dessen wurden verschiedene Möglichkeiten für die Strahlführung der einzelnen Komponenten diskutiert (Abbildung 10):

Option a:

OCT und Behandlungs- und Pilotlaser (B+P) werden vor der Scanoptik über einen dichroitischen Spiegel kombiniert, dies hat den Vorteil, dass alle Strahlen auf einer optischen Achse liegen und unabhängig vom Abstand exakt den gleichen Punkte bestrahlen und eine kompakte Realisierung möglich ist. Dies ist allerdings nicht tolerabel für den Patienten, da so der Behandlungslaser durch die begrenzte Scannerspiegelgröße dieselbe Spotgröße hat wie der OCT Strahl und somit im Extremfall mehrere tausend Einzelpulse des Behandlungslaser mit entsprechendem Schmerzreiz appliziert werden müssten.

Option b:

Der y-Galvo wird mit einem dichroitischen Spiegel versehen, sodass B+P direkt auf die Probe appliziert werden können. Dieser Ansatz wurde zunächst verworfen, da kein kommerzieller Spiegel verfügbar war und die Zoomoptik für den Behandlungslaser durch die verschiedenen Durchmesser der zu behandelnden BCC Größen eine hohe Komplexität aufgewiesen hätte.

Option c:

Hier wird die Kamera für das Auflichtbild über einen dichroitischen Galvanometerspiegel eingekoppelt, sodass VIS-Kamera und OCT auf einer optischen Achse liegen. Dadurch kann das Sichtfeld der OCT leicht justiert werden. Der Behandlungslaser wird schräg eingekoppelt, sodass dieser mit einem eigenen optischen System realisiert werden kann. Hierdurch können für den Behandlungslaser beliebige Wellenlängen verwendet werden, da keine Abhängigkeit von

dichroitischen Komponenten für den B+P existiert.

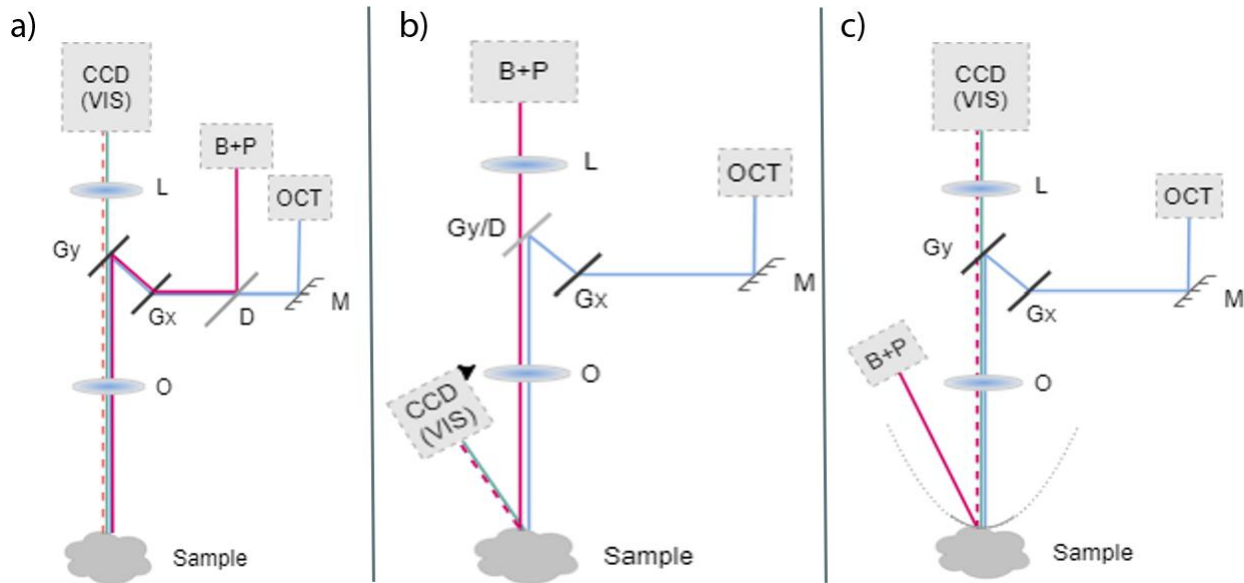


Abbildung 8: Mögliche Strahlführungen: a) OCT+B+P werden über einen dichroitischen Spiegelkombinierten und scannen gemeinsam die Haut ab; b) B+P wird über einen dichroitischen Galvospiegel direkt auf die Probe abgebildet; c) Der OCT Arm und der B+P Arm sind separiert

Nach Diskussion mit dem Partner HLS und Vorversuchen mit dem Partner UKA wurde nur die Option c weiterverfolgt.

Für diese Option wurden 3 Prototypen erstellt und erprobt, zunächst nur zur Realisierung einer OCT-Bildgebung, im Anschluss ein erster kombinierter Prototyp (Außenmaße 65 x 200 x 130 mm³, Gewicht ohne Laseroptik ca. 600 g) und zum Ende der finale Prototyp inklusive Laseroptik (Außenmaße 65 x 250 x 160 mm², Gesamtgewicht ca. 700 g). Der Grundkörper besteht aus Ringstrukturen aus Aluminium und dient als Kühlkörper für die galvanometrischen Scanner und beherbergt die gesamte Optik und Optomechanik. Das OCT-Interferometer ist im Handstück untergebracht und besteht aus einem Faserstrahlteiler, mit Kompensationsfaser um den Längenunterschied zwischen Proben- und Referenzarm auszugleichen und somit den Justageaufwand zu reduzieren und entsprechende Optomechanik einzusparen. Der Referenzarm besteht aus einem Kollimator mit Asphäre und einer Asphäre-Spiegelkombination. Der Probenarm ist ähnlich einfach gehalten – über einen einstellbaren Umlenkspiegel auf einem Festkörpergelenk wird der Strahl in die Scanoptik geleitet. Die Drehachsen der Scanspiegel wurden auf 10,35 mm zusammengeführt, die Scanebene befindet sich auf dem Pivotpunkt der Spiegel und die rückwärtige Brennebene der Scanlinse wurde in die Mitte zwischen beiden Spiegeln gelegt, um Bildfeldfehler zu reduzieren. Der y-Galvospiegel ist dichroitisch und transmittiert Wellenlänge bis 900 nm, darüber hinaus reflektiert dieser, sodass der OCT Strahl gescannt wird, aber die VIS-Kamera auf der gleichen optischen Achse, wie die OCT betrieben werden kann. Die Abbildung erfolgt über einen einfachen Achromat mit 50 mm Brennweite und realisiert ein Gesichtsfeld (FOV) größer 12 mm (Abbildung 11). Der Applikator ist kompatibel zum Telesto OCT-System der Fa. Thorlabs und über das ThorImage SDK angesteuert (Abbildung 12).

Strahlführung für Behandlungs- und Pilotlaser (B+P) wird über eine Schiene aufgesteckt und kann beliebige Spotgrößen zwischen 2 und 12 mm realisieren, wobei hier durch eine Rastung nur ganzzahlige Größen zwischen 5 und 11 genutzt werden können. Zur Optimierung der Behandlung

wurde ein rechteckiges Strahlprofil („Top-Hat“) im Zielbereich realisiert. Die Zoomoptik ist über einen galiläischen Strahlaufweiter ohne Zwischenfokus realisiert, um Beschädigungen der Linselemente durch kurze Laserpulse zu vermeiden (Abbildung 14).

Aufgrund des getrennten Strahlenganges ist die technische Definition des gemeinsamen Fokuspunktes zwischen OCT und Behandlungslaserstrahlenganges komplexer, vor allem da sich die Haut je nach Lokalisation und Patient unterschiedlich in den Aufsetzabstandshalter hineinwölbt. Um einen festen Abstand zum Gewebe und einen guten Blick auf die Behandlungsstelle sicherzustellen, wurde als Freiformbauteil ein Aufsetzabstandshalter komplett in gestaltet. Dieser wurde aus Hygienegründe aus Edelstahl 1.4301 gefertigt (Abbildung 13).

Dieser Auflagering beinhaltet auch die LED-Beleuchtung für das Auflichtbild mittels der VIS-Kamera, die die Hautoberfläche in einem Bildfeld größer 12 mm abbildet.

Um eine Anwendung an möglichst vielen Körperstellen zu gewährleisten, wurde nicht nur das Gewicht reduziert, sondern auch auf möglichst gute Sichtbarkeit des Behandlungsfeldes und einer Nutzbarkeit mit verschiedenen Griffpositionen geachtet. Dieser Konstruktion lagen Diskussionen mit dem Partner UKA zu Grunde.

Schlussendlich wurden, um die elektrische Sicherheit zu gewährleisten, alle Punkte bei denen metallische Objekte das Gehäuse durchstoßen mithilfe von PEEK- oder POM-Adaptoren elektrisch entkoppelt. Das Gerät erfüllt somit die IEC 61010 wurde aber bereits nach den Anforderung der 60601 konstruiert. Zusätzlich wurde ein Laserschutzgutachten für das OCT-Modul erstellt. Dieses ist ein System der Laserklasse 1M. Aufgrund von Verzögerung durch externe Fertiger und ein defektes Bauteil konnte der finale Prototyp erst am 10.6.2024 an den Partner UKA übergeben werden. Bei der Übergabe erfolgte auch eine Einweisung an alle betreffenden Ärztinnen und Ärzte, sowie die Übergabe der Bedienungsanleitung.

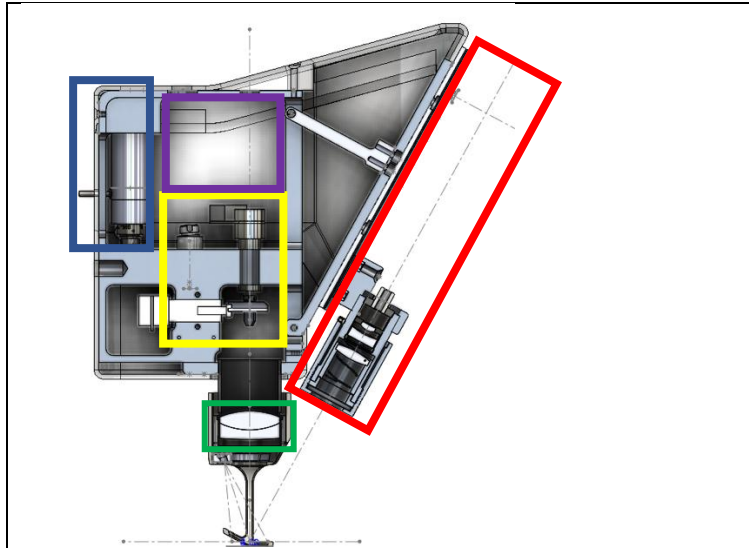


Abbildung 9: Schnittansicht des Handstück; rot: Zoomoptik B+P, grün: Objektivlinse, gelb: Scannereinheit Probenarm, blau: Referenzarm OCT, lila: Bauraum für Kamera (nicht sichtbar)



Abbildung 10: OCT Gesamtsystem

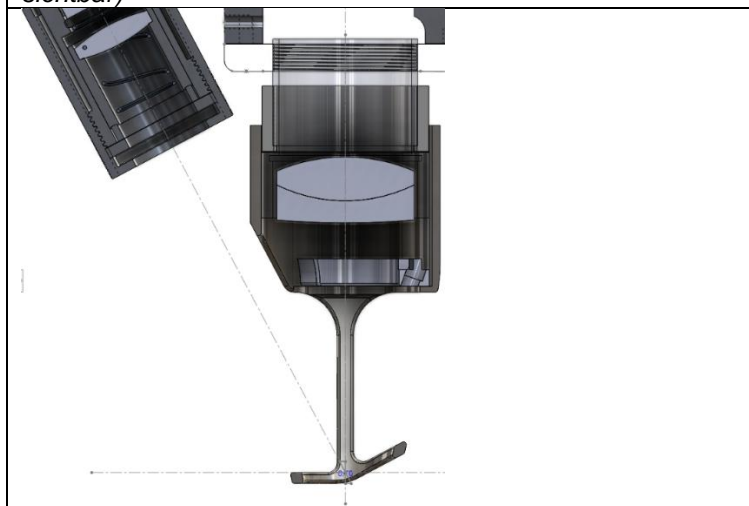


Abbildung 11: Schnitt durch das OCT+VIS Objektiv und die Zoomoptik für B+P



Abbildung 12: Schnittansicht durch Zoomoptik auf Schlitten

AP 4 Evaluierung des Systems (Q10-Q12, 6,75 PM)

Die erste Systemevaluierung basierten auf qualitativen Bildabschätzungen durch den Partner UKA. Die Ergebnisse waren für die klinische Anwendung zunächst nicht hinreichend, sodass in mehreren Iterationen das Handstück optimiert wurde und der schlussendlich Bildeindruck der OCT-Aufnahmen mit dem des Vivosight OCT-Gerätes vergleichbar war. Ein quantitativer Vergleich war aufgrund der nicht verfügbaren OCT-Rohdaten vom Vivosight System nicht möglich. Um die Systemparameter des realisierten OCT-Systems zu bestimmen, wurden verschiedene

eigene als auch Phantome von der Modellaugenmanufaktur eingesetzt. Mithilfe eines „Multilayerphantoms“ bestehend aus einer gewissen Anzahl parallelen 100 µm dicker Schichten hinter einer Linse mit 10 mm Brennweite konnten simultan der Abfall des SNR über die Messtiefe (Roll-off) gemessen, die NA und die laterale Auflösung über den maximal abbildbaren Objektdurchmesser (hier 2.9 mm) durch die Phantomlinse abgeschätzt und die Sensitivität bestimmt werden. Zur Bestimmung des Roll-off wurde an die Amplitudenmaxima der einzelnen Schichtübergänge eine Funktion angefitet (Abbildung 15):

$$A(z) = A_{\text{rolloff}}(z) + A_{\text{focus}}(z) = \{ \text{sinc}(z - z_{\text{roll}}) * c \} + \left\{ 10 * \log^{10} \left[\frac{1}{1 + \left(\frac{z - z_{0,ph+ng}}{\delta z_{ph+ng}} \right)^2} \right] \right\} ;$$

Mithilfe des Phantoms ergab sich somit ein Rolloff von 7,32 dB/mm, eine NA von etwa 0,0409 und eine Sensitivität von 99.14 dB.

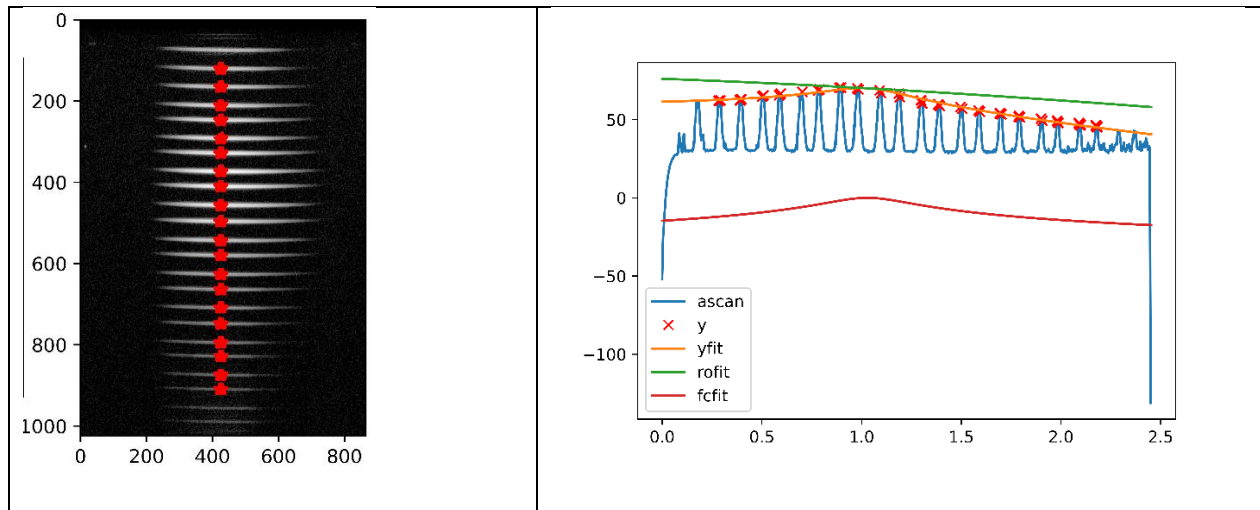


Abbildung 13 Links: B-Scan des Multilayerphantoms mit den detektierten Schichten (rot); Rechts: Profil entlang der roten Punkte - mit Fit kombiniertem fit (yfit) durch die ermittelten Maxima

Zur genauen Bestimmung der lateralen Auflösung wurde ein Phantom bestehend aus 200-400 nm großen Silberpartikeln eingebettet in Epoxidharz eingesetzt (Abbildung 16). Diese sind kleiner als die Auflösung und geben somit dreidimensional abgetastet jeweils die Punktspreizfunktion des Systems orts aufgelöst wieder. Daraus ergab sich eine laterale Auflösung von 23,3 µm FWHM.

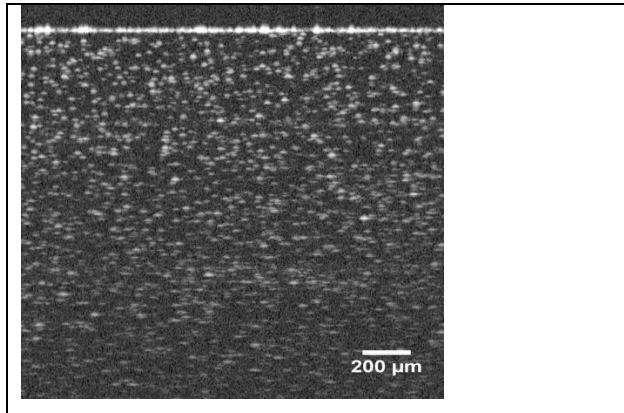


Abbildung 14 Phantom zur Bestimmung der lateralen Auflösung

Darüber hinaus wurde ein qualitativer Vergleich zwischen Vivosight und dem entwickelten Funktionsmuster durchgeführt. Das Funktionsmuster verfügt über ein doppelt so großes laterales Bildfeld und über eine etwas kleinere Eindringtiefe als das Vivosight.

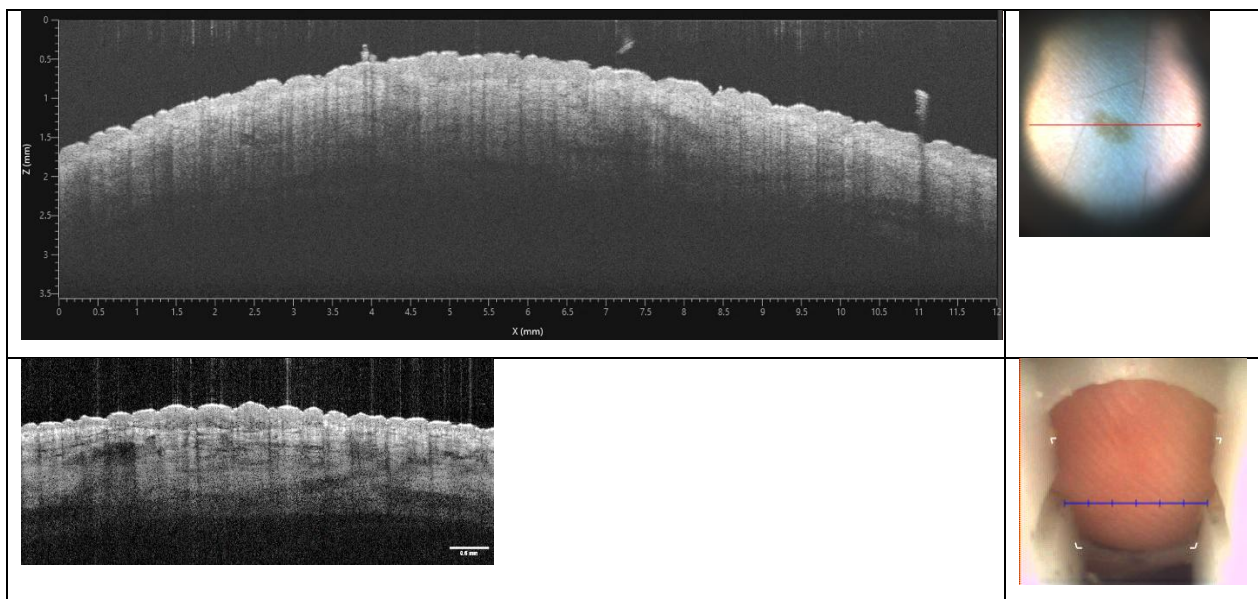


Abbildung 15 Oben: Aufnahme eines Nävus mit dem im Projekt entwickelten Funktionsmuster; Unten: derselbe Nävus aufgenommen mit dem Vivosight System

Der OCT-Prototyp wurde in Verbindung mit dem Behandlungslaser erfolgreich getestet. Hierzu wurde sowohl Schweineschwarte als auch spezielles Laserpapier mit verschiedenen Laserparametern bestrahlt. Es wurde gezeigt, dass es möglich ist, die Wirkung der Laserbestrahlung auf das Gewebe live zu verfolgen. Bei Bestrahlung eines 5 mm Spot mit 8.2 J über 5 ms bei 1064 nm konnte die kurzzeitige Verdickung der oberen Hautschichten durch den Energieeintrag gemessen werden und der korrekten Durchmessers des bestrahlten Bereichs bestätigt werden.

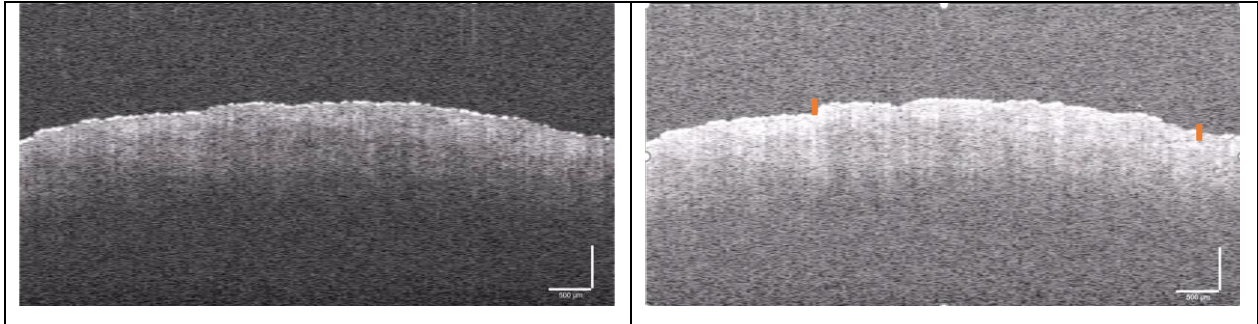


Abbildung 16 Schweineschwarte vor (links) und während Bestrahlung (rechts) mit Markierungen der Gewebeverdrickung (rot)

Für die klinische Evaluation des entwickelten OCT-Handstücks wurde ein Ethikantrag gestellt und entsprechende Prüfungen, sowie Schulungen durchgeführt (siehe AP3).

2.2 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die Fördermittel wurden für die Deckung von Personalkosten, Sachkosten und der Anschaffung von Geräten genutzt. Insbesondere wurden folgende Gegenstände mit Investitionsvolumen über 5 T€ beschafft:

Tabelle 2: Verwendung der Geräte mit einem Investitionsvolumen über 5 T€

Bezeichnung	Verwendung
Thorlabs Telesto OCT System	OCT Base-Unit, welche für alle Experimente und anschließend für die klinische Studie verwendet wurde.

2.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die während der Projektlaufzeit erzielten Ergebnisse wären ohne die Förderung dieses Projektes nicht entstanden, da das Medizinische Laserzentrum Lübeck ohne Grundfinanzierung alle Forschungs- und Entwicklungsarbeit durch Drittmittel finanziert. Da aufgrund der Vorversuche ein günstigeres OCT System erworben wurden und zum Erreichen der Projektziele höherqualifiziertes Personal eingesetzt wurde, wurden Mittel entsprechend umgewidmet. Dadurch konnten zusätzlich Verbrauchsmittel eingespart werden.

2.4 Voraussichtlicher Nutzen

Innerhalb des Projektes konnte erfolgreich ein neues System zur kombinierten Diagnostik und Lasertherapie von Basaliomen erstellt werden. Mit diesem System sind erstmal klinische Studien zu einem neuen minimal invasiven Therapiekonzept möglich. Damit haben die

Projektergebnisse einen unmittelbaren wissenschaftlichen Nutzen für den Projektpartner UKA. Dem Projektpartner HLS steht ein Funktionsmuster als Basis für eine Produktentwicklung zur Verfügung.

Das Medizinische Laserzentrum Lübeck konnte Erfahrung in der Darstellung der Haut mittels OCT sammeln, welche bereits Grundlage für weitere Drittmittelanträge war (Volkswagen Stiftung: "Change! Research Groups" initiative,- Optical coherence tomography optimized laser therapy used for non-melanoma skin cancer in a closed loop with artificial intelligence wisdom; BMBF: KI-gestützte Präzisionschirurgie in der Onkologie (KION) - KI-gestützte robotergeführte Echtzeit-Theranostik mittels Megahertz-OCT an ausgedehnten Basalzellkarzinomen: automatisierte Segmentierung und Präzisionslaserchirurgie). Die Untersuchungen zur Fokusverlängerung lieferten wichtige wissenschaftliche Erkenntnisse und führten zu einer neuen technischen Lösung, die auch anderen OCT-Anwendungen eingesetzt werden kann.

2.5 Bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens

Im Bereich kombinierter Diagnostik und Therapie von Basaliomen sind uns keine weiteren Arbeiten bekannt worden.

2.6 Veröffentlichungen der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieses Berichtes wurden bisher nicht veröffentlicht. Eine Veröffentlichung ist geplant.

Es wurden keine Erfindungen identifiziert, für die ein Patentschutz sinnvoll wäre.

3 Zitierte Literatur

[1] Lorensen, Dirk & Yang, Xu & Sampson, D.D.. (2013). Accurate Modeling and Design of Graded-Index Fiber Probes for Optical Coherence Tomography Using the Beam Propagation Method. Photonics Journal, IEEE. 5. 3900015-3900015. 10.1109/JPHOT.2013.2250939.