Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Teil I

Bildgeführte quantitative Diagnostik und Lasertherapie der Endometriose

Vorhabenbezeichnung: **Bildgeführte quantitative Diagnostik und Lasertherapie der Endometriose**	
Akronym: **IDATE**	Zuwendungsbescheid/Aktenzeichen: **13GW0360B**
Zuwendungsempfänger: **Richard Wolf** **Pforzheimer Str. 32** **75438 Knittlingen**	
ILM **Helmholtzstraße 12** **89081 Ulm**	
VIALUX **Am Erlenwald 10** **09128 Chemnitz**	
LUMICS **12681 Berlin** **Schwarze-Pumpe Weg 16**	
Laufzeit des Vorhabens: **1. Mai 2020 bis 28. Februar 2025**	

13GW0360B - IDATE Abschlussbericht

Teil I

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Endometriose ist eine chronische, gutartige Erkrankung, bei der gebärmutterschleimhautähnliches Gewebe außerhalb der Gebärmutter auftritt. Sie betrifft insbesondere Frauen im gebärfähigen Alter und kann mit starken Schmerzen, Menstruationsbeschwerden, Unfruchtbarkeit und funktionellen Störungen auch anderer Organe einhergehen. Trotz operativer Behandlung mittels laparoskopischer Exzision – dem bisherigen Goldstandard zur Diagnose und Therapie – liegt die Rezidivrate bei über 50 %. Ein wesentlicher Grund dafür ist die begrenzte intraoperative Sichtbarkeit der Herde, insbesondere bei tief infiltrierenden Läsionen oder schwer abgrenzbarem Gewebe.
Vor diesem Hintergrund verfolgte das beantragte Projekt das Ziel, die Diagnostik und Therapie der Endometriose durch technologische Innovationen entscheidend zu verbessern.
Im diagnostischen Teilvorhaben sollte die Methode der strukturierten Beleuchtung (SFDI – Spatial Frequency Domain Imaging) laparoskopisch eingesetzt werden. Dabei werden basierend auf der Projektion von sinusförmigen Beleuchtungsmustern bei unterschiedlichen Ortsfrequenzen die optischen Eigenschaften von dem zu untersuchenden Gewebe ortsaufgelöst bestimmt. Durch die Darstellung der optischen Eigenschaften in Falschfarben, insbesondere des Streukoeffizienten, sollen die unterschiedlichen Eigenschaften des endometriotischen Gewebes von seiner Umgebung deutlich diskriminiert und dadurch auch tieferliegende Endometrioseherde zuverlässiger erkannt werden können. Die so gewonnenen Daten sollten eine verbesserte Abgrenzung von pathologischem und gesundem Gewebe ermöglichen und die Grundlage für neue, quantitative Bildgebungsalgorithmen bilden. Ziel war der Aufbau eines handgehaltenen Demonstrators und der abschließenden Machbarkeitsstudie an 10 Patientinnen an der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universität Ulm.
Dabei sollten am ILM nach Definition der Anforderungen ein Laboraufbau zur Demonstration der generellen Funktionalität des Verfahrens aufgebaut werden. Zur Validierung des Systems sollten unterschiedliche optische Phantome hergestellt werden. Anhand der Phantome sollten Algorithmen zur Detektion der Endometriose entwickelt und auf den klinischen Demonstrator übertragen werden. Diese Algorithmen sollten begleitend zu einer abschließenden klinischen Studie sukzessive erweitert und angepasst werden.
Im therapeutischen Teil sollte ein neues, temperaturgeregeltes Lasertherapieverfahren entwickelt werden, das gezielter und gleichzeitig schonender auf das betroffene Gewebe einwirkt. Durch die Nutzung der Gewebetemperatur als Feedback-Parameter sollte die Laserleistung regelbasiert angepasst und dadurch die thermische Schädigung von umliegendem Gewebe reduziert werden.
Langfristiges Ziel des Gesamtvorhabens war es, sowohl die Diagnosesicherheit als auch die therapeutische Wirksamkeit bei Endometriose-Operationen zu verbessern und so die hohe Rezidivrate nachhaltig zu senken.
Im diagnostischen Teil wurde wie geplant mit der Definition der Anforderungen an einen Laboraufbau begonnen. Aufbauend auf einem durch Richard Wolf beigestellten Stereoendoskop und einem durch ViaLux DirectLink entwickelten Sensor Modul (DLS) sollte ein Laboraufbau erfolgen, der anschließend in einen handgehaltenen Laparoskopischen Kamerakopf integriert werden sollte. Aufgrund der Anforderungen an Größe, Temperaturmanagement und Gewicht konnte eine Miniaturisierung nicht in einem angemessenen Zeitraum erfolgen und es wurde von einem handgehaltenen Einsatz abgesehen. Stattdessen wurde die Realisierung eines stationären Aufbaus definiert. Entsprechend wurde auch das Ziel der klinischen Studie angepasst und von einer intraoperativen Messung an Patientinnen abgesehen. Die Studie sollte an exzidierten Uteri durchgeführt werden, die im Rahmen von Hysterektomien zur Verfügung standen. Eine kontinuierliche Recherche aktueller Veröffentlichungen begleitete die gesamte Projektlaufzeit.
Der Demonstrator eines Stereoendoskop basierten SFDI-Systems wurde am ILM in einem Laboraufbau realisiert. Die Funktionalität des SFDI-Verfahrens durch das Stereoendoskop konnte anhand von optischen Phantomen erfolgreich demonstriert werden. Die größte Herausforderung bei dem Aufbau war die geringe Gesamttransmission des Systems, der durch den Einsatz einer alternativen kohärenten Lichtquelle (1 W Laserdiode mit 660 nm) begegnet werden konnte. Dies führte jedoch zu Speckle-Bildung innerhalb der Beleuchtung und Beugung durch die Gitterstruktur des Digital Micromirror Devices (DMD). Die Speckle-Bildung konnte maßgeblich durch den Einsatz eines rotierenden Diffusors reduziert werden, der die Kohärenzlänge der Beleuchtung aufbrach. Die durch das DMD verursachte Beugung

wurde mittels geeigneter Ortsblenden im Strahlengang unterdrückt. Zusätzlich waren Anpassungen am Endoskop erforderlich, da ein Übersprechen zwischen den beiden Kanälen zu deutlichen Streulichtartefakten im Messbild führte. Erst über eine Neukonstruktion durch Richard Wolf, die zum Ziel hatte die Strahlengänge im Endoskop zu kapseln, konnte dieses Problem deutlich reduziert werden. Es ist somit gelungen, ein tragfähiges Konzept für den Laboraufbau zu entwickeln, erste funktionale Tests durchzuführen und die prinzipielle Eignung der Methode nachzuweisen.
Die Evaluation des Messsystems erfolgte anhand von Gewebephantomen. Zu diesem Zweck wurde ein modulares Phantomsystem aus Epoxidharz entwickelt, das die optischen Eigenschaften von Endometriose im Vergleich zu normalem peritonealem Gewebe simulieren sollte. Ziel war es, ein geeignetes Messszenario zur Validierung des endoskopischen Systems zu schaffen. Das Phantom konnte erfolgreich hergestellt werden und diente sowohl der Validierung des am ILM entwickelten Laboraufbaus als auch des von Richard Wolf realisierten klinischen Demonstrators.
Die Algorithmen zur orts- und tiefenaufgelösten Unterscheidung von Endometriose und peritonealem Gewebe wurden im System integriert. Für eine präzise Diagnostik musste der endoskopische Aufbau über das gesamte Sichtfeld exakt kalibriert werden. Das bedeutet, dass jedem Pixel der Kamera sowie jedem Pixel des DMD eine eindeutige Position in der Ebene des Arbeitsabstands zugeordnet werden muss. Zu diesem Zweck wurde auf Basis eines definierten Ringmusters ein entsprechender Algorithmus implementiert und erweitert. Die Algorithmen wurden zur Integration des Diagnostikverfahrens in das für die klinische Machbarkeitsstudie zugelassene Diagnostiksystem an Richard Wolf übergeben.
Für die klinische Machbarkeitsstudie wurde ein Ethikantrag gestellt und genehmigt. Anschließend erfolgten die inhaltliche und organisatorische Zuarbeit für die Umsetzung der Studie. Ziel war die Einreichung des Antrags bei der Ethikkommission der Universitätsklinik Ulm, um die Genehmigung für die Durchführung der Untersuchung in Kooperation mit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe zu erhalten. Die Studie wurde durch die Begleitung der Messungen unterstützt. Dabei erfolgten Messungen an exzidierten Uteri von zehn Patientinnen. Nach Aussage der behandelnden Ärzte konnten die einzelnen Gewebeschichten – Endometrium, Myometrium und Serosa – durch den Einsatz des Demonstrators zuverlässig voneinander unterschieden werden.
Die Ergebnisse der Studie sollen im Rahmen einer geplanten Präsentation auf einem medizinischen Fachkongress vorgestellt und anschließend in einer wissenschaftlichen Publikation veröffentlicht werden.
Im therapeutischen Teil des Projekts sollte ein neues Lasertherapieverfahren entwickelt werden, das eine schonendere Behandlung der Endometriose ermöglicht und insbesondere das gesunde Peritoneum schont. Hierzu war vorgesehen, erstmals die Temperatur des Zielgewebes als Feedback-Parameter zu nutzen. Die Laserleistung sollte regelbasiert, abhängig von der gemessenen Gewebetemperatur, appliziert werden. Ziel war eine präzisere Koagulation, bei der durch Kombination diagnostischer Gewebedaten mit einem Modell zur Wärmeausbreitung die thermische Schädigung von umliegendem oder tiefer liegendem Gewebe minimiert werden könnte.
Ein wesentliches technisches Ziel bestand darin, die abstandsabhängigen Nachteile der endoskopisch eingesetzten Lichtleiter – wie divergente Abstrahlcharakteristik und inhomogene Energieverteilung – durch ein speziell entwickeltes Strahlformungssystem zu kompensieren. Dieses System basiert auf einer Faserumkopplung, die eine homogene Orts- und Winkelverteilung des Laserlichts erzeugt. Eine sphärisch angeschliffene Austrittsfläche wirkt als Feldlinse und fokussiert das Licht gleichmäßig auf das Zielgewebe. Simulationen und erste Laborversuche bestätigten eine verbesserte Energieverteilung, höhere Schnitt- und Koagulationsqualität sowie ein erweitertes Arbeitsfeld.
Zur Auswahl geeigneter Laserquellen wurden Versuche mit fünf Diodenlasern verschiedener Wellenlängen durchgeführt. Für die Koagulation zeigte der Laser mit 1940 nm aufgrund seiner geringen Eindringtiefe und hohen Präzision die besten Ergebnisse. Für die Exzision erwies sich der 450 nm-Laser als besonders geeignet, da er sehr feine Schnitte mit geringen thermischen Begleitschäden ermöglichte.
Da sich die geplante Temperaturmessung mittels Brillouin-Streuung als technisch nicht realisierbar erwies, wurde stattdessen ein IR-Temperatursensor in das Bestrahlungssystem integriert. Die Ansteuerung und Feedback-Regelung erfolgte über eine eigens entwickelte Software des Projektpartners. Erste Versuche bestätigten die grundsätzliche Funktionalität des Temperatur-basierten Feedbacks.
Zur Simulation der thermischen Verteilung im Gewebe wurde die Finite-Elemente-Methode mit ANSYS eingesetzt. Ergänzend wurde die Lichtausbreitung im Gewebe mittels einer Monte-Carlo-Simulation modelliert. Erste Vergleiche mit experimentellen Daten zeigten bereits gute Übereinstimmungen, jedoch besteht weiterer Optimierungsbedarf in der Parameterauswahl und Modellvereinfachung. Perspektivisch könnte die direkte Nutzung gemessener Temperaturdaten aus dem Feedbacksystem anstelle simulierter Lichtverteilungen zu noch realitätsnäheren Modellen führen.