

### 3 Material und Methoden

Dieses Kapitel stellt die einzelnen Komponenten des Meßsystems und dessen Funktionsweise vor. Experimente mit Testkörpern und biologischen Geweben werden erläutert.

#### 3.1 Meßverfahren und Datenverarbeitung

Das Meßprinzip des Systems beruht auf einer Triangulationsanordnung. Die optischen Achsen der Beleuchtungseinrichtung und der Detektionseinheit schließen dabei einen Winkel ein. Dadurch erscheint das Beleuchtungsmuster verzerrt, analog zum Lichtschnitt mit einer Spaltlampe.

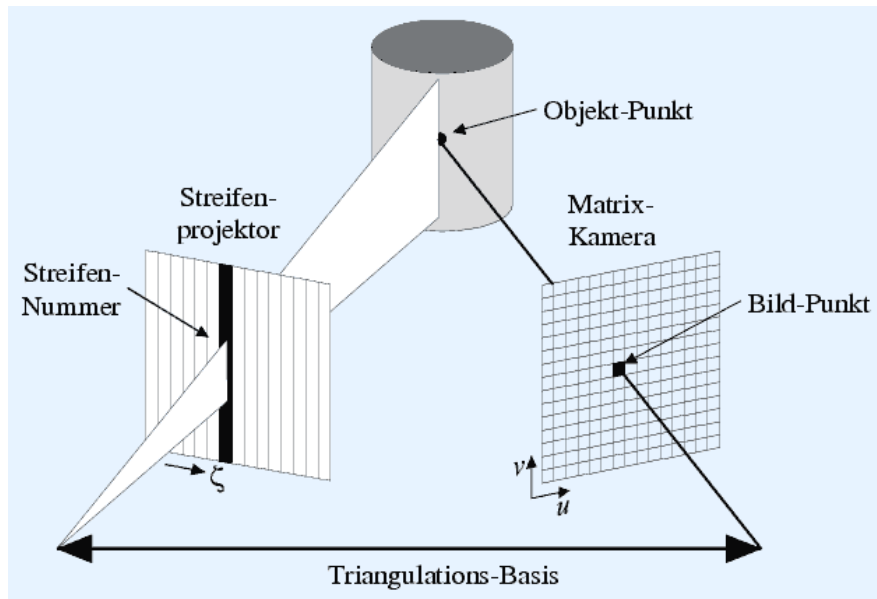


Abb. 3-1: Triangulationsprinzip beim Streifenprojektor. Mit einem Projektor wird ein Streifenmuster auf das Objekt abgebildet. Hier ist ein Objekt-Punkt exemplarisch herausgegriffen, der von dem Streifen mit der Nummer  $\zeta$  beleuchtet wird. Im Bild erscheint der beleuchtete Punkt an einer Stelle mit festen Koordinaten  $(v, u)$ . Anhand einer Kalibrierung kann aufgrund der Triangulationsanordnung die Lage des Punkts im 3D Raum berechnet werden.

Aus der Verzerrung des Beleuchtungsmusters läßt sich das Höhenprofil der Hornhaut unter Verwendung einer Kalibriervorschrift berechnen. Je geringer die Einflüsse der Optik auf die Verzerrung des Musters sind, desto genauer kann die Form des Meßkörpers bestimmt werden. Daher ist es vorteilhaft, Optiken mit geringer Verzeichnung, hoher Tiefenschärfe und guter Telezentrie zu verwenden.

Ein besonderes Merkmal des Systems ist die Nutzung von ultraviolettem Licht für die Projektion des Beleuchtungsmusters. Kurze Laserpulse eines Argon-Fluorid Excimer Lasers mit einer Wellenlänge von 193nm projizieren ein Streifenmuster auf das Hornhautgewebe. Dieses UV Licht regt aufgrund seiner geringen Eindringtiefe nur die äußerste Hornhautschicht zur Emission von sichtbarem Fluoreszenzlicht an. Somit entsteht ein Fluoreszenzmuster, das eine digitale Kamera unter einem Triangulationswinkel detektiert. Daher erscheint das Fluoreszenzmuster verzerrt. Aus der Verzerrung wird die Oberflächenform der Hornhaut berechnet.

Als Beleuchtungsmuster wird ein Gitter aus parallelen Linien verwendet. Das detektierte Streifenbild enthält alle Informationen, die zur Beschreibung der Oberflächenform des Meßobjekts

nötig sind. Die drei Dimensionen der Oberfläche sind in den beiden Pixelkoordinaten (x und y) des Bildes und im verzerrten Streifenverlauf (z) enthalten.

Das System ist also im Wesentlichen eine spezielle Ausführung eines einfachen Streifenprojektionsgeräts für das anspruchsvolle Meßobjekt Hornhaut. Daher stellt die Auswertung der Daten keine Besonderheit dar. Vielmehr kann auf die Erfahrung und den Kenntnisstand anderer Anwender und Firmen zurückgegriffen werden.

Die folgende Zeichnung verdeutlicht den prinzipiellen Aufbau.

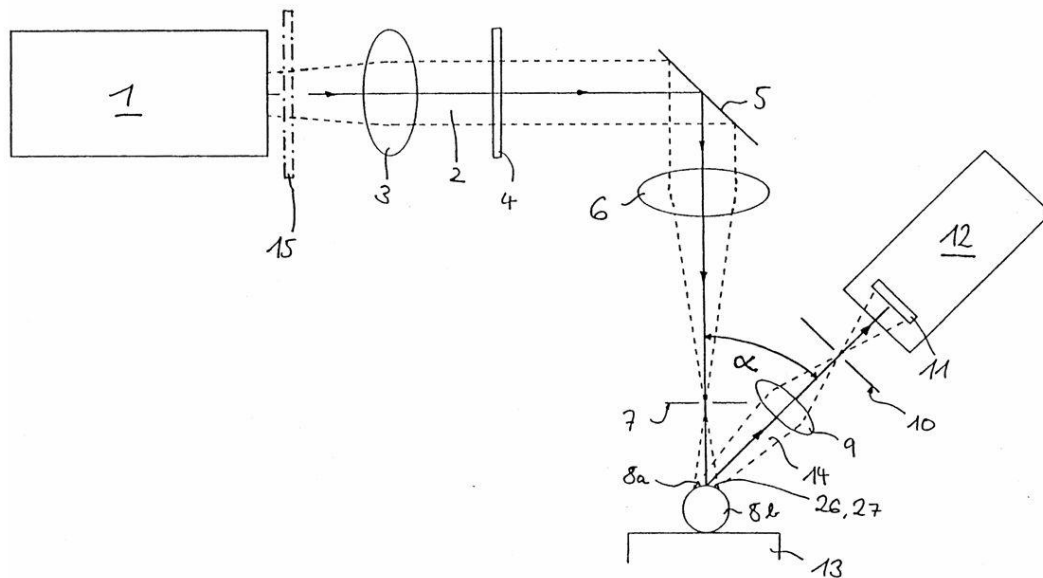


Abb. 3-2: Prinzipskizze zum Meßsystem. Mit dem Laser 1 wird das Gitter 4 durchleuchtet. Eine Optik 6 bildet das Gitter 4 auf der Hornhaut 8a ab. Über eine Optik 9 wird das Fluoreszenzlicht auch den Chip 11 einer Kamera 12 abgebildet. Projektionsrichtung 2 und Detektionsrichtung 14 schließen den Winkel  $\alpha$  ein.

In der Skizze beleuchtet der Laser 1 mit dem Laserpuls 2 das Gitter 4. Die Optik 6 projiziert das Gitter auf die Augenoberfläche 8a. Dort entsteht Fluoreszenzlicht, das unter dem Winkel  $\alpha$  über die Optik 9 auf dem CCD Chip 11 einer Kamera 12 abgebildet wird.

Für die Vermessung des Auges eines Probanden sind dem System weitere Komponenten hinzuzufügen. So bedarf es einer Kinnstütze und Stirnanlage für den Kopf und einer Recheneinheit für die Steuerung, Berechnung und Darstellung.

Das folgende Bild zeigt exemplarisch ein Funktionsmuster des Meßsystems (Abb. 3-3). An der zentralen, senkrechten Säule sind die optischen Komponenten des Projektors und der Detektionseinrichtung mit Objektiv und Kamera angeschraubt. Dahinter befindet sich der blaue Laser, dessen Pulse über einen Spiegel dem Projektor zugeführt werden. Im Vordergrund rechts ist die Kinnstütze mit Stirnanlage zu sehen, die auf einen Kreuztisch montiert ist. Links steht der Rechner mit Bildschirm.

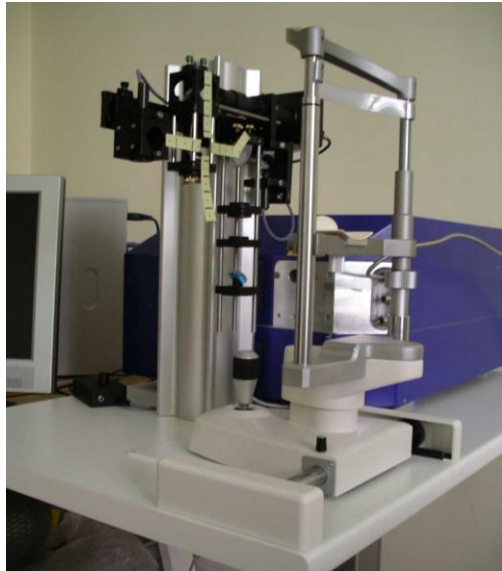


Abb. 3-3: Funktionsmuster für die Vermessung eines aufrecht sitzenden Probanden. Mit dem blauen Laser werden die optischen Komponenten an der Säule beleuchtet. Der Proband legt seinen Kopf auf die Kinnstütze im Vordergrund. Die Kamera für die Aufnahme des Streifenmusters befindet sich am oberen Ende der Säule. Ihr Bild wird auf den Rechner (lins) übertragen.

### 3.1.1 Projektion

Während bei einem typischen Projektor die Lichtquelle ein divergentes Strahlenbündel aussendet, wird in der hier beschriebenen Anordnung ein Laser als Lichtquelle verwendet, der nahezu paralleles Licht emittiert. Dieses braucht nicht weiter geformt zu werden, sondern wird ohne zusätzliche Optiken zu durchlaufen als „Rohstrahl“ verwendet. Mit dem Laserstrahl wird ein Gitter beleuchtet, das von einer einfachen plankonvexen Linse auf das Auge abgebildet wird. In diesem Abschnitt sind die Komponenten des Projektors näher erläutert.

#### 3.1.1.1 Lichtquelle

Der in dieser Arbeit beschriebene Projektor verwendet als Lichtquelle die Pulse eines Argon-Fluorid Excimer Lasers. Deren Pulsdauer liegt bei etwa 10ns, die Wellenlänge der Pulse beträgt 193nm, ihre Maximalenergie um 8mJ.



Abb. 3-4: TuiLaser ExciStar 500 Excimerlaser

Die folgende Abbildung zeigt eine typische Intensitätsverteilung eines Laserpulses.

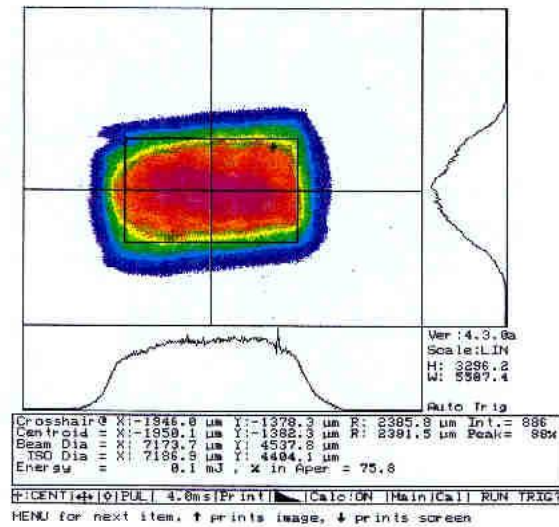


Abb. 3-5: Typisches Strahlprofil des ExciStar S500 Excimer Lasers. Dargestellt ist ein farbiges Profil der Intensitätsverteilung im Laserpuls.

Bei dem rechteckigen Strahlquerschnitt hat die lange Achse ein sogenanntes Flat Top Profil, die Intensität entlang der kurzen Achse ist Gauß verteilt. Diese Verteilungen sind auch in den Schnittlinien durch das Profil neben und unter der Farbdarstellung zu erkennen. Der Strahlquerschnitt beträgt im Nahfeld etwa  $3 \times 6 \text{ mm}^2$ . Auf eine Strahlformung zur Homogenisierung wurde verzichtet.

### 3.1.1.2 Optik

Aufgrund der kurzen Wellenlänge von  $193 \text{ nm}$  können nur wenige spezielle Glassorten als Optiken verwendet werden. Von Schott ist Quarzglas der Qualität Excimer Grade erhältlich. Es kann auch hohen Pulsenergien standhalten, ohne zu degradieren, was sich in rötlichem Leuchten offenbart. Alternativ dazu steht Kalziumfluorid zur Verfügung, das jedoch teurer ist. Hier sind die Transmissionskurven der beiden Gläser:

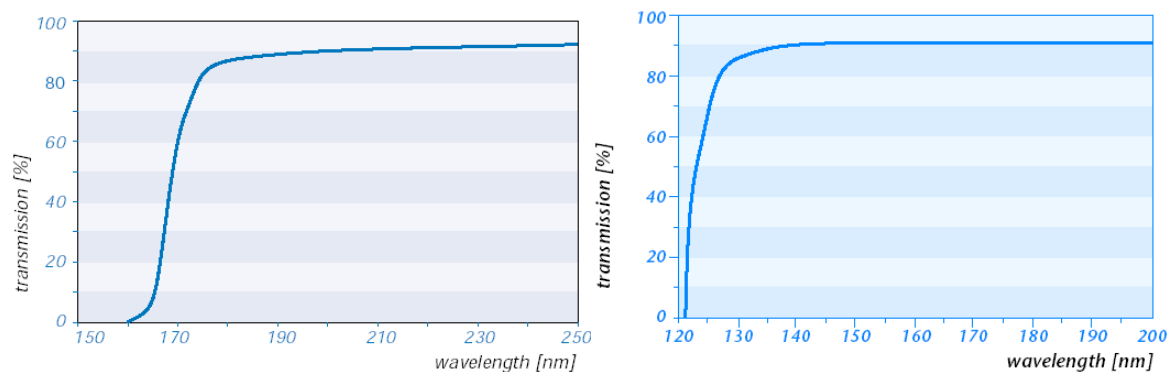


Abb. 3-6: Transmissionskurven von  $\text{CaF}_2$  (links) und Quarzglas (rechts). Aufgetragen ist die Transmission über die Wellenlänge des Lichts. Beide Gläser sind für  $193 \text{ nm}$  Laserpulse geeignet.

Als Gitter kam ein Quarzglaträger mit entsprechender Chromstruktur zum Einsatz. Für die Abbildung des Gitters auf der Hornhaut wurde eine einzelne Plankonvexlinse aus Quarzglas ver-

wendet. Aufgrund des geringen Strahldurchmessers, mit dem der zentrale Bereich der Optik durchleuchtet wurde, blieben die Abbildungsfehler relativ klein.

#### 3.1.1.3 *Tiefenschärfe*

Die hier verwendete Auswertung der Streifenbilder bevorzugt eine Beobachtung senkrecht zur optischen Achse des Auges. Daher erfolgt die Projektion unter dem Triangulationswinkel von etwa 30 Grad. Dieser Winkel hat zur Folge, daß der Tiefenschärfebereich der Projektion über die Tiefenausdehnung des entlang der optischen Achse sichtbaren Teils des Auges deutlich hinaus geht. Es zeigte sich, daß aufgrund der schrägen Beleuchtung ein fast doppelt so großer Tiefenschärfebereich von über 10mm bei der Projektion erforderlich ist, um sowohl am Rand als auch im Zentrum eine hinreichend scharfe Abbildung zu generieren. Die Tiefenschärfe läßt sich günstig beeinflussen, indem ein relativ kleines Objekt vergrößert mit großem Arbeitsabstand abgebildet wird. Daher wurde für das System ein Abbildungsmaßstab von etwa 1:7 gewählt.

#### 3.1.1.4 *Streifenbreite*

Die Auswertung des Streifenmusters beruht auf der Detektion des Helligkeitsverlaufs senkrecht zu den Linien. Im Gegensatz dazu erfolgt bei den meisten anderen Meßsystemen eine Kantendetektion von detektierten Linien, die jedoch als Schwellwertverfahren anfällig gegen Intensitätsschwankungen ist. Für eine gute Erkennung des Intensitätsverlaufs sind etwa 10 Pixel pro Periode (hell – dunkel – hell) erforderlich. Soll ein Bereich von 15mm auf dem Auge erfaßt werden, so ergibt sich bei einer Kameraauflösung von 1400 x 1050 Pixeln eine maximale Streifenbreite von etwa 100 Mikrometern. Dies entspricht ca. 50 Perioden auf der Hornhaut bei gleichbleibender Linienbreite.

#### 3.1.1.5 *Bewegungsartefakte*

Bedingung für eine zuverlässige Augenvermessung ist eine möglichst kurze Belichtungs- bzw. Beleuchtungszeit. So werden unwillkürlich auftretende Bewegungen im Bild eingefroren. Aufgrund der extrem kurzen Pulsdauer von wenigen Nanosekunden wäre eine Messung mit einem einzelnen Puls ideal. Die Empfindlichkeit der genutzten Kamera ist dafür zu gering, so daß mehrere Pulse in kurzer Abfolge hintereinander appliziert werden müssen. Solange diese Abfolge kürzer als 200 Millisekunden bleibt, treten meistens keine Bewegungsartefakte auf. Anderenfalls sind sie aufgrund von Unschärfen im Bild leicht zu erkennen, so daß diese Aufnahmen verworfen werden.

### 3.1.2 Detektion

Für die Detektion des Fluoreszenzmusters ist ein abbildendes System erforderlich, das für die Wellenlängen von 280 – 450nm ausgelegt ist. Es muß die Hornhaut und die angrenzenden Sklerabereiche mit hinreichender Tiefenschärfe auf den 2/3“ CCD Chip einer digitalen Kamera abbilden. Dafür wurde ein mehrlinsiges Objektiv berechnet und gebaut, das in der folgenden Skizze dargestellt ist:

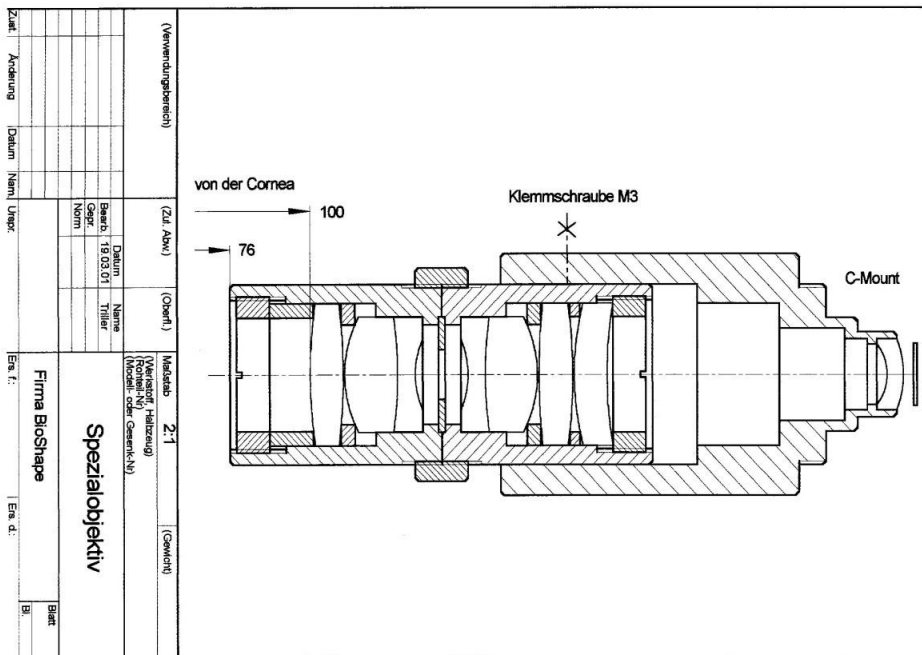


Abb. 3-7: Kameraobjektiv für das Fluoreszenzmuster. Es handelt sich um ein symmetrisches Spezialobjektiv mit 8 Linsen aus Quarzglas und Kalziumfluoridglas, das besonders für die Wellenlängen des Fluoreszenzlichts optimiert wurde.

Aufgrund seiner relativ hohen Empfindlichkeit für die Wellenlängen des Fluoreszenzlichts, seiner optimalen Pixelzahl von 1400 x 1050 und seinem vergleichsweise niedrigen Preis hat sich das CCD Array ICX285AL von Sony als optimal geeignet erwiesen. Dieser Chip wird von fast allen namhaften Kameraherstellern verbaut. In dem Aufbau kam das Modell ARC4400 der Firma Baumer Optronic zum Einsatz. Die Abbildung stellt die spektrale Empfindlichkeit des CCDs dar. In der Anwendung werden auch die Wellenlängen unter 400nm genutzt, die in der Kurve jedoch nicht eingezeichnet sind.

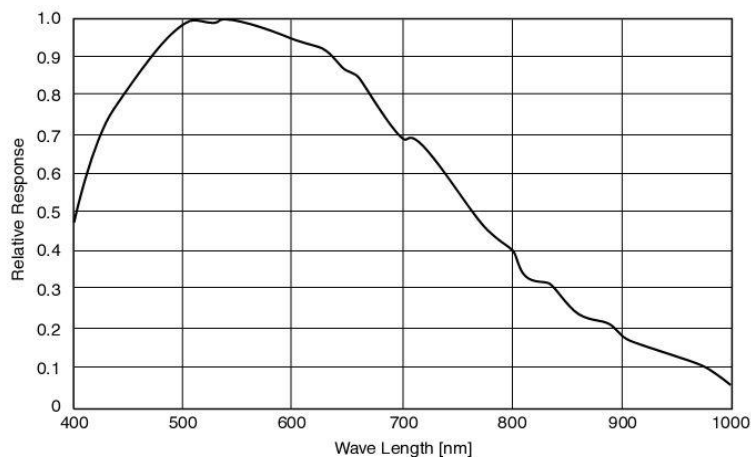


Abb. 3-8: Spektrale Empfindlichkeit des CCD Chips. Aufgetragen ist die relative Empfindlichkeit des Chips gegen die Wellenlänge. Das Fluoreszenzlicht enthält auch Anteile, die kürzer als 400nm sind. Dieser Bereich ist in der Grafik nicht dargestellt.

Die Größe des Meßfelds und mit ihr die laterale Auflösung des Streifenbilds hängen vom Arbeitsabstand und der Brennweite des Objektivs ab. Die Abbildungseigenschaften des Objektivs sind für einen festen Arbeitsabstand optimiert, lassen sich jedoch ohne gravierende Qualitätsein-

bußen in der Abbildung geringfügig variieren. Die Auflösung der Streifenbilder auf dem Auge betrug demnach etwa  $17\mu\text{m}$  pro Pixel. Damit wird ein Feld von ca.  $24\text{mm} \times 18\text{mm}$  auf den  $2/3''$  CCD Chip abgebildet.

Das folgende Bild zeigt exemplarisch ein Streifenmuster auf einer sphärischen Linse aus fluoreszierendem BK7 Glas mit 15mm Durchmesser.

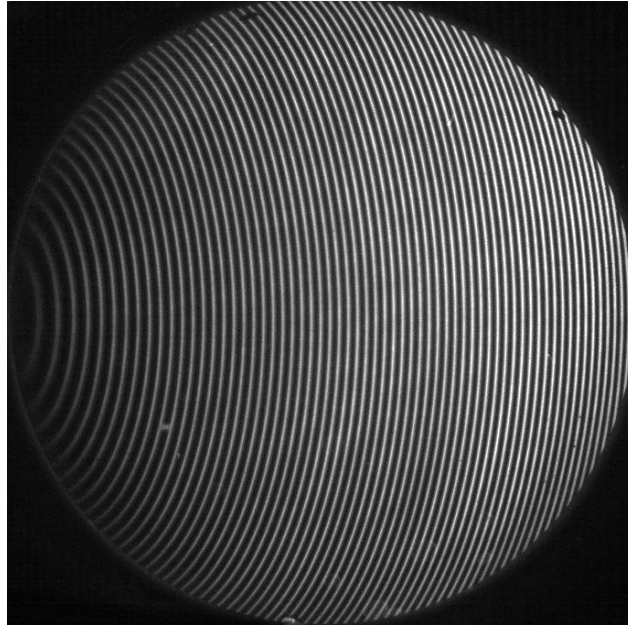


Abb. 3-9: Streifenmuster auf einer Kugel

Hier ist ein Ausschnitt eines Streifenbildes von einem Auge:

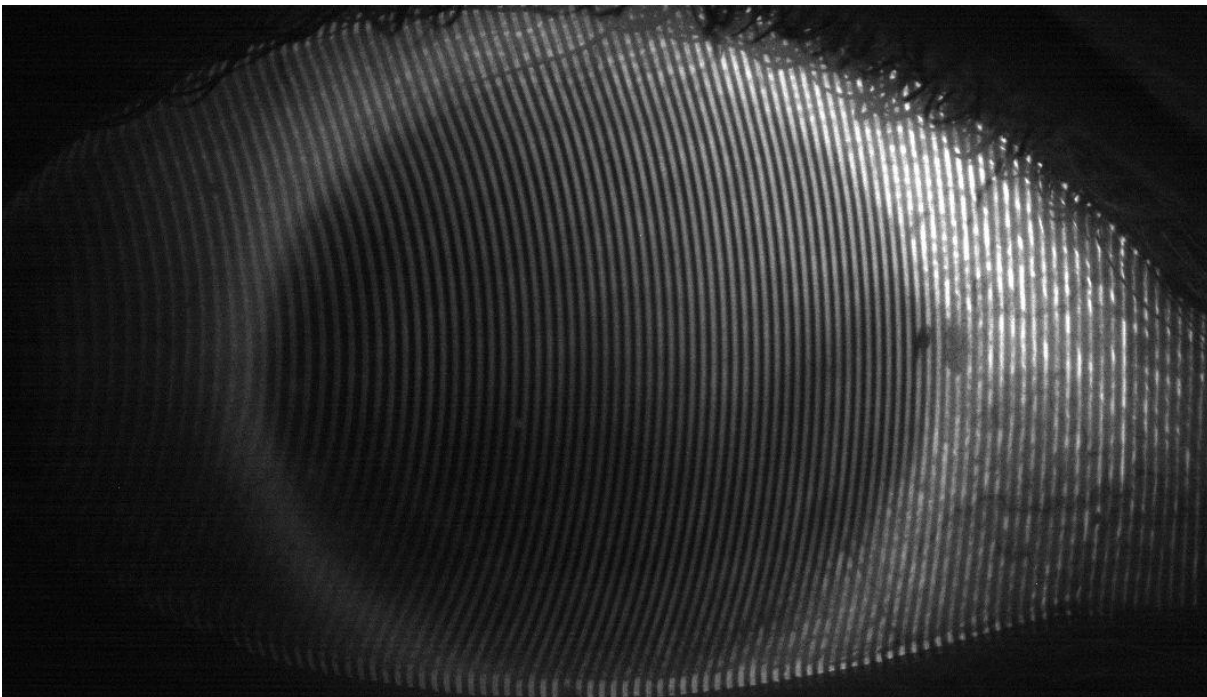


Abb. 3-10: Streifenbild von einem Auge

Die Inhomogenität des Laserstrahls findet sich auch im Streifenbild wieder. Deutlich sind die Unterschiede im Kontrast auf der Hornhaut und auf der Sklera zu erkennen.

### 3.1.3 Kalibrierung

Das Meßsystem soll zuverlässig und reproduzierbar Daten von Oberflächen im dreidimensionalen Raum in Form von  $x$ - $y$ - $z$  Koordinaten liefern. Diese 3d Daten werden anhand von Kalibrierdateien berechnet, die wiederum im Rahmen einer Kalibrierprozedur ermittelt werden. Diese Kalibrierprozedur ist nach jeder Veränderung des optischen Strahlengangs des Systems durchzuführen, da die aus ihr ermittelten Dateien nur für die jeweilige Konfiguration gültig sind.

Alle relevanten Informationen für eine Messung sind in den Streifenbildern enthalten. Während die Pixelkoordinaten mit der lateralen Ausdehnung korrelieren ist die Höheninformation im Verlauf der Streifen enthalten. Die Kalibrierprozedur teilt sich daher in zwei Phasen für die Höhe ( $z$ -Koordinate) und für die laterale Komponente ( $x$ - $y$  Koordinaten) auf.

Im Verlauf der Prozedur werden stark fluoreszierende Testkörper aus BK7 Glas computergesteuert hochgenau im Meßvolumen positioniert. Mit der Kamera werden an den Positionen Streifenbilder aufgenommen. Ein PC wertet die Streifenbilder aus. Aus den Daten werden Fitfunktionen für jedes Pixel errechnet, die eine eindeutige Zuordnung zu realen Lagekoordinaten im Kalibriervolumen vorschreiben. Die beiden Kalibriervorgänge liefern für jedes Pixel ein Polynom 2. Grades als Fitfunktion der Höhenkoordinate. Dessen 3 Koeffizienten sind in Bilddateien als 24bit Daten kodiert abgelegt. Für die laterale Koordinate werden jeweils weitere 20 Koeffizienten für die  $x$ - und  $y$ - Koordinate berechnet und genutzt. Jeder Berechnung von Höhendaten aus Streifenbildern liegen diese Kalibrierdaten zugrunde.

Zur Beurteilung der Güte einer Kalibrierung werden Aufnahmen der zugrundeliegenden Ebenen und Linsen oder von Testkörpern ausgewertet. Die Abweichung der Höhendaten von der Sollform sollten im Bereich weniger Mikrometer liegen und nicht lokal gehäuft auftreten. Diese Abweichungen würden sonst als reale Höheninformation fehlinterpretiert.

Kalibrierdaten werden komprimiert abgelegt und individuell eingeladen, so daß auch weiter zurückliegende Aufnahmeserien nachträglich erneut analysiert werden können.

### 3.1.4 Auswertung

Zur Aufnahme und Auswertung der Streifenbilder sowie zur Kalibrierung wurde ein Programm mit der Software Borland C-Builder in der Programmiersprache C++ entwickelt, das den Namen ICT als Akronym für intraoperative corneale Topometrie trägt. Sie ermöglicht die Einstellung aller wesentlichen Aufnahmeparameter der Kamera. Verschiedene Funktionen und Filter zur Bildverbesserung wurden implementiert, so daß auch kontrastarme Streifen noch relativ gut ausgewertet werden können. Eine Datenbankstruktur gestattet die effiziente Verwaltung von relevanten Patientendaten und deren Bildern.

Die folgende Abbildung zeigt die Bedienoberfläche des Programms.



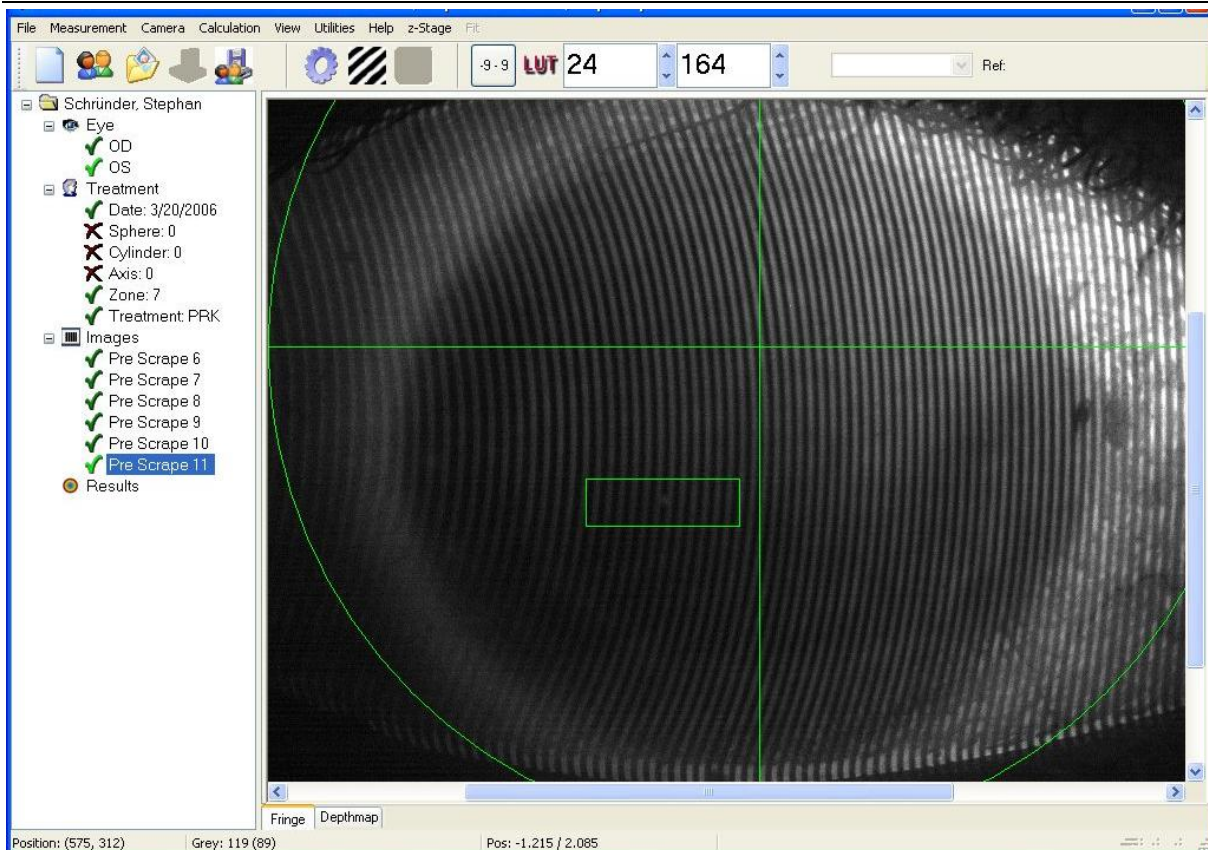


Abb. 3-11: ICT Bedienoberfläche mit dem Streifenbild eines Auges. Links sind die wesentlichen Daten der Untersuchung des jeweiligen Patienten aufgeführt. Oben stehen Icons für die schnelle Auswahl von Befehlen zur Verfügung.

In der oberen Zeile sind Symbole (Icons) zur schnellen Auswahl von Befehlen angeordnet. Die linke Spalte ermöglicht die schnelle Auswahl einer Messung und gibt darüber hinaus die wesentlichen Parameter der Behandlung an, falls die Untersuchung im Rahmen einer klinischen Studie erfolgte. Der große Bereich rechts davon ist der Darstellung des Streifenbilds und der Höhenkarte vorbehalten.

Die Darstellung der Höhendaten erfolgt in farbkodierten Karten mit einer Größe von 512x512 Pixeln. In Abhängigkeit von den Einstellungen bei der Kalibrierung kann die Auflösung der Höhenkarten frei gewählt werden. Da eine optimale Zentrierung des Auges nicht immer gewährleistet werden kann, hat sich eine Auflösung von 0.05mm pro Pixel als sinnvoller Maßstab erwiesen. Damit deckt eine Höhenkarte eine Fläche von etwas mehr als 25 x 25 mm<sup>2</sup> ab. Hier ist eine entsprechende Abbildung:

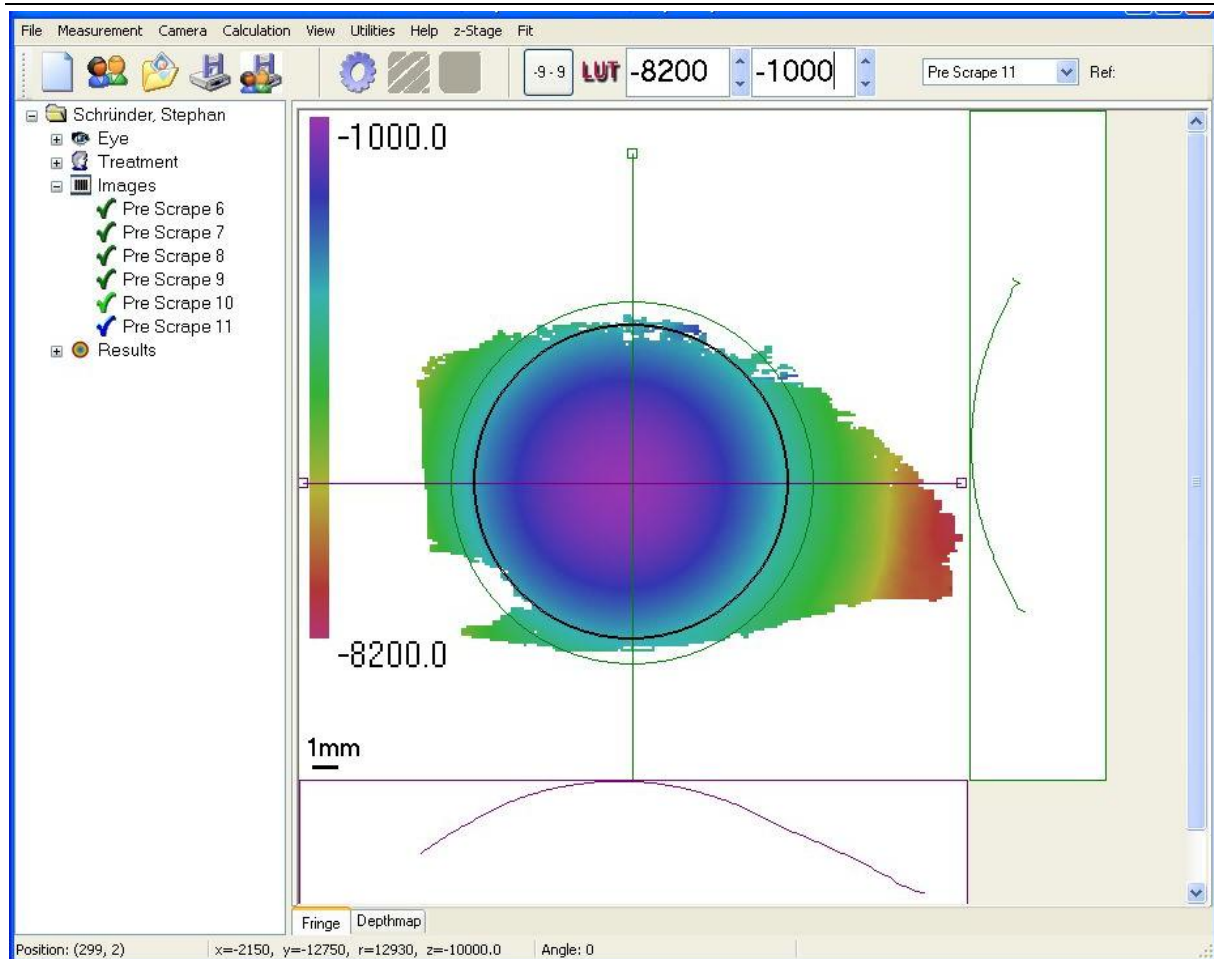


Abb. 3-12: ICT Programmansicht mit der Höhenkarte eines Auges. Die Höhenwerte des Auges sind in Farben gemäß der Skala in Mikrometern codiert. Links unten ist ein Maßstab abgebildet.

Die Farbskala erstreckt sich in diesem Beispiel über einen Bereich von 7,2mm (-1000 $\mu$ m bis -8200 $\mu$ m). Der höchste Wert der Kalibrierung liegt im Allgemeinen bei 0. Daher werden zumeist negative Höhenwerte angegeben. Der Bereich der Farbskala kann für die Darstellung relevanter Details beliebig angepaßt werden. Rechts und unterhalb der Karte sind Schnittlinien durch das Höhenprofil eingezeichnet.

### 3.1.5 Registrierung

Höhenkarten sind isoliert betrachtet nur bedingt aussagekräftig, da Detailinformationen der Oberflächenmerkmale von der stark gewölbten Form des Auges überdeckt werden. Anhand weiterer Berechnungen können diese Merkmale extrahiert werden. So lassen sich beispielsweise Krümmungskarten durch Differentiation errechnen. Der Vergleich mit bekannten Formen wie Kugelkappen, die durch Fitfunktionen von den Höhenkarten subtrahiert werden, liefert feinere Details.

Veränderungen im Verlauf einer Behandlung oder ein Heilungsprozeß lassen sich dokumentieren, indem Aufnahmen des Auges von unterschiedlichen Zeitpunkten voneinander subtrahiert werden. Die zu vergleichenden Oberflächen haben dabei grundsätzlich eine Verschiebung im Raum gegeneinander erfahren, die nicht durch einfache Translationen kompensiert werden kann. Stets geht auch eine Verkippung damit einher. Diese Lageänderung kann daher nur durch auf-

wendige Rechenprozesse ermittelt werden. Allerdings erfordert dies einen möglichst ausgedehnten Bereich auf dem Auge, von dem bekannt ist, daß seine Form sich nur geringfügig verändert hat und er somit als Referenz dienen kann. A priori ist es nicht offensichtlich, einen solchen Bereich zu finden, zumal durch laserchirurgische Eingriffen biomechanische Veränderungen im Gewebe bewirkt werden können, die die gesamte Oberflächenform beeinflussen.

Die Anpassung zweier Datensätze anhand solcher überlappender Bereiche nennt sich im Fachjargon „Registrieren“. Ziel einer Registrierung ist stets die Minimierung des Abstands der beiden betrachteten Oberflächen. Dadurch können die einzelnen Oberflächen eines 3d Objekts beispielsweise zu einer Gesamtform kombiniert werden. Für eine effiziente Berechnung des minimalen Abstands stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Dabei hat der ICP Algorithmus (für iterative closest point) weite Verbreitung gefunden<sup>85</sup>. Eine einfache Variante des ICP Algorithmus wurde in die Software integriert. Alternativ kamen auch kommerzielle Softwareprodukte der Firmen Rapidform und Geomagic zum Einsatz.

### 3.1.6 Meßgrößen und Statistik

#### 3.1.6.1 RMS, PV und Mittelwert

Die Auswertung der Streifenbilder liefert zunächst Höhenkarten im 3d Raum. Diese werden entweder mit anderen Höhenkarten oder mit Fitfunktionen<sup>j</sup> verglichen. Das Resultat weist lokale und globale Abweichungen auf, die anhand von statistischen Größen bewertet werden können. So hat sich die mittlere quadratische Abweichung (RMS, root mean square) innerhalb der betrachteten Fläche als aussagekräftig erwiesen. Sie berechnet sich als Wurzel aus der Summe der quadratischen Abweichungen vom Mittelwert. Bei der Differenz zweier Oberflächen ist der RMS Wert ein Maß für die Güte der Übereinstimmung der Formen (global) sowie der Ausprägung des Rauschens (lokal).

Darüber hinaus gibt der peak to valley Wert (PV) den größten Abstand zweier Meßwerte im betrachteten Bereich an. Ihm entspricht also der Differenz aus Maximum und Minimum. Der Mittelwert als dritte Größe zeigt die globale Tendenz an. Die genannten Größen werden mit einer eigenen Software errechnet.

Die folgende Grafik zeigt an einem zweidimensionalen Beispiel die Zusammenhänge.

---

<sup>j</sup> Fitfunktionen werden berechnet, indem die minimale Differenz einer analytischen Funktion von der Oberfläche gesucht wird. Die analytische Funktion ist meistens die Summe aus einer begrenzten Anzahl von Polynomen, die jeweils mit Konstanten Faktoren multipliziert werden. Das einfachste Beispiel ist eine Ausgleichsgerade, bei der die

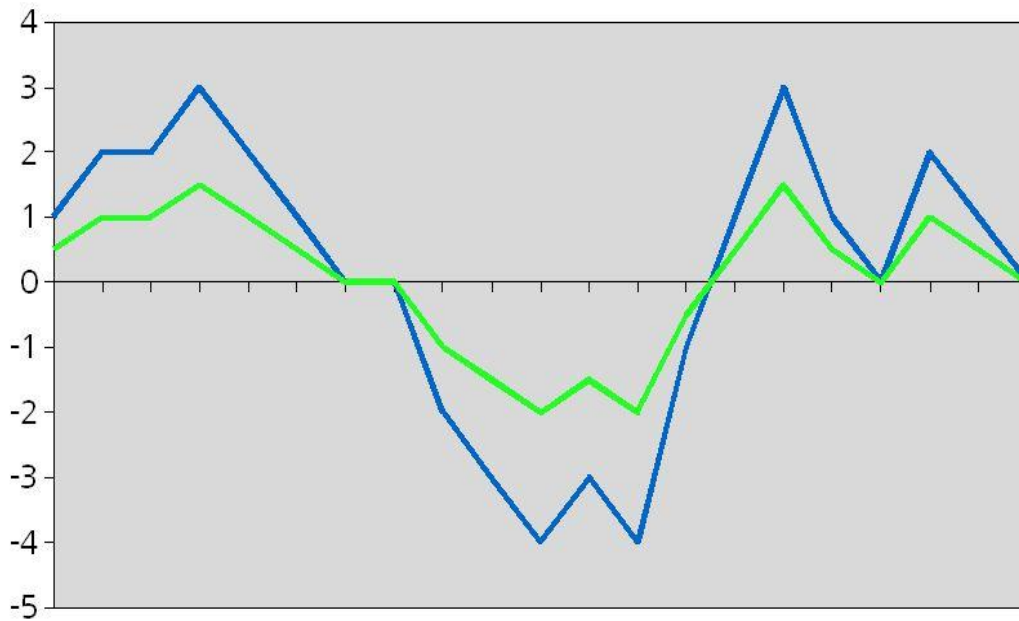


Abb. 3-13: Beispiel mit zwei Schnittlinien durch ein Höhenprofil

Die Tabelle enthält die entsprechenden Kenngrößen:

Tab. 3-1: Statistische Kenngrößen der Schnittlinien

	<b>Blau</b>	<b>Grün</b>
Mittelwert	0,1	0,05
Peak to Valley (PV)	7	3,5
Root mean square (RMS)	2,17	1,08

Um die Zusammenhänge zu verdeutlichen, sind die Werte der grünen Kurve halb so groß wie die der blauen Kurve gewählt. Somit halbieren sich auch sämtliche Kenngrößen.

Bei sphärischen Oberflächen werden zur Bewertung der Meßgüte bevorzugt Fitfunktionen an die Daten errechnet. Die Differenz aus Fit und Messung gibt Aufschluß über die Qualität der Meßwerte. Insbesondere bei Linsenoberflächen dienen sphärische Fits zur Überprüfung der Kalibrierung. Sie ermöglichen Aussagen zur Meßgenauigkeit in Relation zum Brechwert der Oberfläche in Dioptrien. Treten in der Peripherie Abweichungen der gemessenen Form von der gefitteten Form auf, so kann anhand der folgenden Grafik die Relevanz der Abweichung eingeschätzt werden.

beiden Polynome  $x^0$  und  $x^1$  verwendet werden um eine Funktion  $y=ax+b$  zu definieren. Die Koeffizienten der beiden Polynome sind hier a und b.

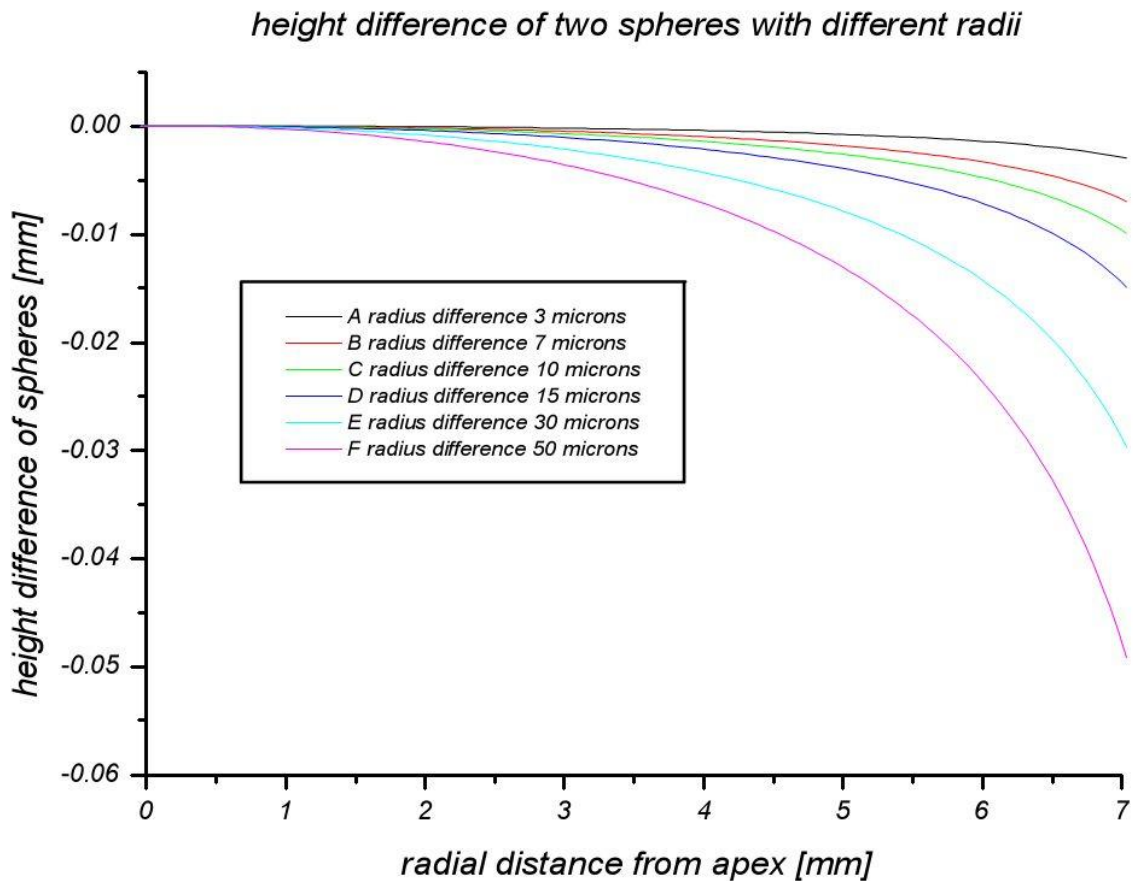


Abb. 3-14: Lokale Höhendifferenz von Sphären in Abhängigkeit vom Abstand zum Zentrum. Farblich unterschieden sind Kurven verschiedener Radienabweichungen zwischen  $3\mu\text{m}$  und  $50\mu\text{m}$  von einem vorgegebenen Sollradius.

Die Grafik stellt die Höhendifferenz zweier Sphären voneinander in Abhängigkeit vom radialen Abstand vom Zentrum dar. Beträgt die Radiendifferenz aus der Messung einer Testkugel und ihrem realen Radius beispielsweise 10 Mikrometer (grüne Linie), so beträgt die Höhenabweichung der Sphären voneinander im Abstand von 5mm vom Zentrum etwa 3 Mikrometer. Weiter außen, bei 7mm Abstand vom Zentrum sind es immer noch weniger als 10 Mikrometer. Bei einer Radiendifferenz von 50 Mikrometern (rosa Linie) sind es etwa  $13\mu\text{m}$  bei 5mm Abstand und immerhin fast  $50\mu\text{m}$  bei 7mm Abstand. Aus dieser Betrachtung wird der Einfluß der Meßgenauigkeit auf die Zuverlässigkeit der peripheren Daten deutlich. Eine Abweichung von 0.1 Dioptrien entspricht bei normalen Hornhautradien um 7.5mm einer Radiendifferenz von etwa  $15\mu\text{m}$ .

### 3.1.6.2 Krümmungen

Zur Interpretation der Augenmessungen wurden aus den Höhendaten Krümmungskarten berechnet. Dies erfolgte nach unterschiedlichen Methoden. Neben den richtungsunabhängigen Darstellungen der Gauß'schen und mittleren Krümmung läßt sich auch die tangentielle Krümmung ausgeben. Dabei wird der Verlauf der optischen Achse als Flächennormale durch einen ausgezeichneten Punkt festgelegt.

### 3.1.7 Unbedenklichkeit und Bestrahlungsgrenzen

Vor dem Einsatz des Systems an Patienten wurde die Strahlenbelastung des Auges bei der Messung ermittelt und von der Prüfstelle für Medizinprodukte der Laser- und Medizin-Technologie GmbH als unbedenklich eingestuft und zertifiziert. Im Wesentlichen muß beachtet werden, daß die Pulsenergie-dichte unterhalb der Abtragschwelle liegt. Diese beträgt etwa  $40 \text{ mJ/cm}^2$  bei einzelnen Pulsen. Sollte sich die Pulszahl innerhalb eines kurzen Intervalls stark erhöhen, so kann jedoch ein thermischer Gewebeschaden auch bei unterschwelliger Bestrahlung nicht ausgeschlossen werden.

Der Prototyp ist mit einem ExciStar S Laser der Firma TuiLaser ausgestattet. Laut Datenblatt liefert der Laser mit einem Argon-Fluorid Gasgemisch  $193\text{nm}$  Pulse mit bis zu  $10\text{mJ}$  Energie bei  $10\text{ns}$  Pulsdauer. Der vorhandene Laser verfügt über ein Stabilisierungsmodul, mit dem die Energie kontrolliert wird. Dieses zeigte während der Messungen stets Energien von unter  $5\text{mJ}$  an. Davon wird am Gitter mindestens  $50\%$  absorbiert bzw. reflektiert. Weitere Verluste entstehen an den Optiken und im Luftweg, den der Strahl durchläuft, bevor er auf das Auge trifft. Die maximale Energie, die auf das Auge trifft, kann daher realistisch mit  $2\text{mJ}$  abgeschätzt werden. Dies wurde durch Messungen mit einem pyroelektrischen Detektor bestätigt. Da die Abbildung eine Fläche von mehr als  $20 \times 20 \text{mm}^2$  ausleuchtet, beträgt die auf das Auge treffende mittlere Energiedichte etwa  $0,5 \text{ mJ/cm}^2$  und liegt somit zwei Größenordnungen unter der Abtragschwelle. Selbst bei einer Applikation von 10 schnell aufeinander folgenden Pulsen bei  $500 \text{ Hz}$ , die als ein Puls aufgefaßt werden können, liegt die Energiedichte immer noch eine Größenordnung unter der Abtragschwelle.

## **Test report on the optical, electrical, and mechanical safety of the BIOSHAPE ICT measuring device intended for clinical investigations**

### **1 Scope**

BioShape AG has built a prototype device for the measurement of the cornea's surface shape. This device is an attachment to an existing ophthalmic laser system (Alcon LADARVision 4000) and is intended to undergo clinical performance evaluation. This test report documents the results of measurements on and inspections of this prototype device and is intended to give evidence for fulfillment of the essential requirements of the Medical Device Directive 93/42/EEC (MDD) with the exception of the items that are object of the investigations.

### **2 Equipment under test**

Equipment: Optical device for measurement of the cornea's surface shape  
Model: BioShape ICT 0.05  
Manufacturer: BioShape AG, Fregestr. 67, D-12159 Berlin, Germany  
Trade Mark: BioShape  
Serial no: none (prototype)  
Client: BioShape AG  
Contact person: Mr. Stephan A. Schründer, CTO

### **3 Summary of results**

**The device BIOSHAPE ICT fulfils the essential requirements of the Medical Device Directive 93/42/EEC (MDD) with the exception of the items that are object of the clinical investigations (i.e. the requirements of section 10 of annex I of MDD). Used in combination with the Alcon LADARVision 4000 laser system, the whole combination, including the connection system is safe and does not impair the specified performances of both devices (cf. section 9.1 of annex I of MDD). In particular, the protection against optical radiation, electrical risks, and mechanical risks (sections 11, 12.6, and 12.7 of annex I) complies with the requirements of the relevant harmonized standards.**

Abb. 3-15: Erste Seite des Zertifikats zur Unbedenklichkeit des Meßsystems



## 3.2 Experimente

In diesem Abschnitt werden zunächst die wesentlichen Meßgrößen und die entsprechenden statistischen Merkmale vorgestellt. Dann werden unterschiedliche Versuche zur Meßgenauigkeit und zur Reproduzierbarkeit an Testkörpern beschrieben. Schließlich werden verschiedene Messungen an Augen besprochen.

### 3.2.1 Testkörper

Die Erprobung eines Oberflächenmeßsystems setzt für die Kalibrierung und deren Überprüfung zwingend genau bekannte und präzise gefertigte Testkörper voraus. Für das hier beschriebene System sollten die Testkörper darüber hinaus ähnliche Formen wie eine menschliche Hornhaut haben. Fertigungstechnisch sind sphärische Glaskörper am einfachsten herzustellen. Daher wurden 3 Linsen mit den Radien 7,5mm, 7,943mm und 8,288mm als Testkörper genutzt. Deren Radien sind interferometrisch bis auf die dritte Nachkommastelle genau bestimmt. Außerdem werden für den eigentlichen Kalibriervorgang eine Ebene und eine Linse mit Radius 19,672mm verwendet. Die Linsen bestehen aus Bk7 Glas, das bei der Beleuchtung mit dem Streifenmuster mit 193nm stark fluoresziert und somit ein ausgezeichnetes Signal liefert.

#### 3.2.1.1 Lage im Meßvolumen

Bei der Vermessung von menschlichen Hornhäuten können unwillkürliche Bewegungen nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist der Abstand des Auges von der Kamera zumeist nicht exakt bekannt bzw. einstellbar. Daher muß das System auch bei nicht optimaler Zentrierung des Auges im Meßvolumen zuverlässig und reproduzierbar gute Daten liefern. Für die Überprüfung von Lageabhängigkeiten wurden die Testkörper mit einer Verstelleinheit an unterschiedliche Orte im Volumen positioniert. Das kalibrierte Meßvolumen des aktuellen Systems hat Maße von etwa 23,7mm x 17,7mm x 9mm (x-y-z Richtung). Die Fitfunktionen der Kalibrierung werden außerhalb des Meßvolumens extrapoliert. Ihnen liegen dort keine Daten der Kalibrierkörper mehr zugrunde. Sollte daher ein Teil des Testkörpers außerhalb dieses Meßvolumens liegen, so weisen dessen Höhendaten Fehler auf, die mit steigendem Abstand vom Meßvolumen wachsen.

#### 3.2.1.2 Meßgenauigkeit

Die oben genannten Linsen wurden für die Überprüfung der Meßgenauigkeit an einer zentralen Position im Meßvolumen aufgenommen. Zunächst wurde das Rauschen durch Anpassen eines Zernikefits mit 45 Polynomen auf einem Durchmesser von 12mm entfernt. Dazu wird rechnerisch eine Funktion gesucht, die sich aus verschiedenen Zernikepolynomen zusammensetzt, deren Abstand von der gemessenen Form minimal ist. Die ursprünglich gemessene Form bleibt erhalten, da die Fitfunktion bis auf hochfrequente Rauschanteile mit ihr identisch ist. An die Zernikefits wurden dann sphärische Fitfunktionen mit den Sollradien der Linsen angepaßt. Die Differenz aus Zernikefit und sphärischem Fit wurde analysiert, indem die Mittelwerte und die RMS Werte von jeweils 10 Messungen statistisch ausgewertet wurden. In den folgenden Bildern ist eine solche Auswertung gezeigt.



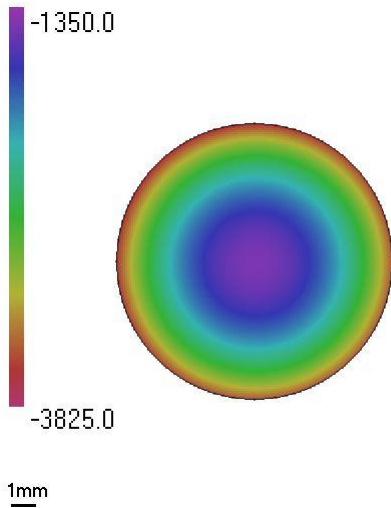


Abb. 3-16: Höhenkarte einer Sphäre mit 8,288mm Radius, Höhenwerte in  $\mu\text{m}$

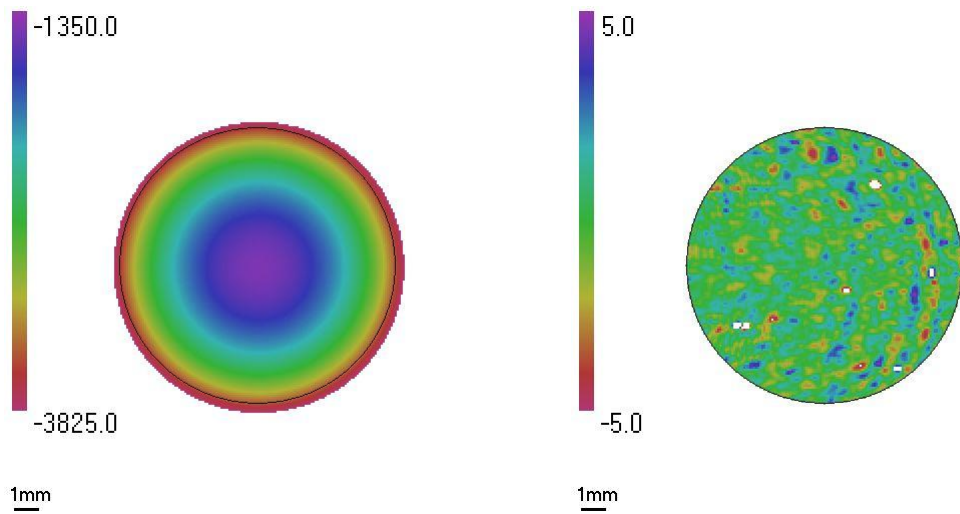


Abb. 3-17: Zernike Fit an die Höhenkarte

Differenz Zernike Fit – Originaldaten

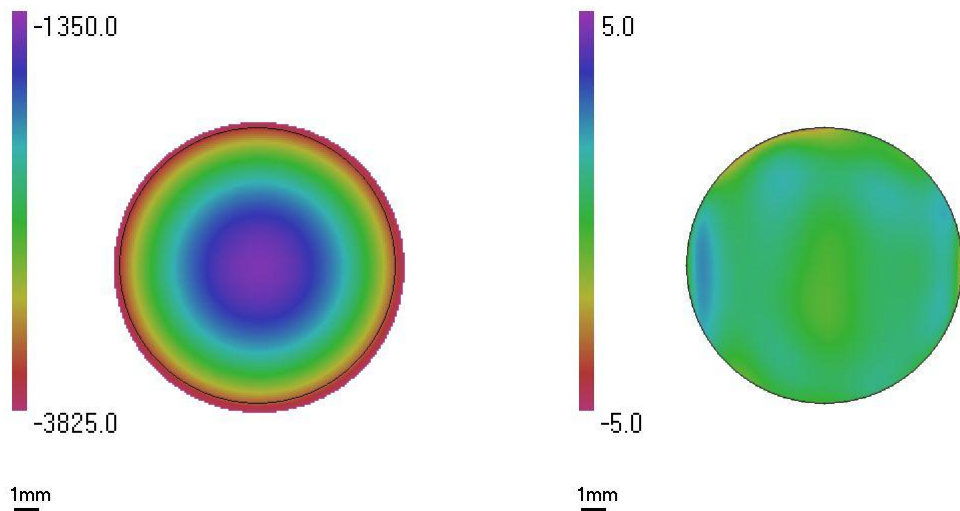


Abb. 3-18: 8,288mm Sphärenfit an Höhendaten

Differenz Sphärenfit - Zernike Fit

In der Differenzkarte aus Zernikefit und original Daten ist zu erkennen, daß wie geplant die Rauschanteile von den Höhendaten entfernt wurden. Die Differenz zwischen Sphärenfit und Zernike Fit offenbart verbleibende Meßungenauigkeiten im Bereich weniger Mikrometer. Diese

Differenz ermöglicht die aussagekräftige Berechnung statistischer Kenngrößen wie Mittelwert, RMS und PV. Diese Kenngrößen werden in den verrauschten Bildern verfälscht.

### 3.2.1.3 Wiederholgenauigkeit

Anhand mehrfach wiederholter Aufnahmen von Testkörpern wurde die Reproduzierbarkeit von Messungen des Systems geprüft. Dazu wurden die Testkörper an unterschiedliche Positionen im Meßvolumen verbracht. Die jeweiligen Messungen wurden dann wie bei den Tests zur Meßgenauigkeit analysiert.

## 3.2.2 Augen

Die Besonderheit des Meßsystems besteht in der Fähigkeit, auch dann Augen vermessen zu können, wenn sie von keinem Tränenfilm bedeckt sind. Dies trifft insbesondere auf Schlachthofaugen sowie Patienten während refraktiver Laserchirurgie zu. Entsprechende Messungen werden in diesem Kapitel vorgestellt. Darüber hinaus wurde eine größere Anzahl an Probanden im Rahmen einer Vergleichsstudie vermessen. Außerdem konnten einige spezielle Anwendungen (Auge nach Keratoplastik, Messung zur Anpassung von Skleralschalen) exemplarisch durchgeführt werden.

### 3.2.2.1 Schlachthofaugen

Messungen an Schlachthofaugen erfolgten kurz nach Eukleation, in der Regel innerhalb weniger Stunden. Die Hornhäute waren stets klar, so daß sich ihr Fluoreszenzverhalten von dem humaner Augen nicht oder nur unwesentlich unterschied. Zuvor hatte sich gezeigt, daß bereits eingetrübte Hornhäute das Fluoreszenzlicht stark streuen und sich die Meßgenauigkeit aufgrund des niedrigeren Streifenkontrasts verschlechtert. Für die Messungen werden die Bulbi fixiert, indem ein Deckel mit einer kreisrunden Öffnung für die Hornhaut auf eine massive Halterung geschraubt wird, die eine Mulde für den Bulbus aufweist. Eine hohe Formstabilität der Hornhaut wird durch starke Kompression des Bulbus in der Halterung erreicht. Die folgende Abbildung zeigt die Halterung.



Abb. 3-19: Halterung für Schweineaugen

### 3.2.2.2 Unbehandelte Augen mit Tränenfilm

Für die Untersuchung von Probanden wurde ein System aufgebaut, das mittels einer Kinnstütze die Justage des Auges in das kalibrierte Meßvolumen gestattet. Im Gegensatz dazu wird normalerweise das Diagnosegerät so justiert, daß der Proband nicht bewegt werden muß. Dies ist im

Fall des hier vorgestellten Systems jedoch noch nicht möglich, da der Excimer Laser zu schwer und unhandlich ist. Zur Zentrierung in x-y Richtung beobachtet der Anwender das Auge auf dem Monitor. Für die z-Richtung wird ein schräg einfallender Lichtpunkt genutzt, über dessen Streulicht vom Augenlid des geschlossenen Auges die Justage erfolgt.

Für eine hohe Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Messungen sollten Schwankungen der Tränenfilmdicke möglichst gering gehalten werden. Es ist bekannt, daß sich der Tränenfilm nach dem Lidschlag erst nach einigen wenigen Sekunden stabilisiert bevor er aufbricht. Daher erfolgten die Aufnahmen stets erst 3-4 Sekunden nach Öffnen des Auges. Zwischen mehreren Einzelmessungen halten die Probanden ihre Augen jeweils wieder geschlossen.

Über die eigentliche Anwendung an der Hornhaut hinaus hat sich gezeigt, daß auch die Sklera einer Vermessung zugänglich ist. Offenbar wird an der oberflächlichen Gewebestruktur der Sklera ebenfalls genügend Fluoreszenzlicht erzeugt, so daß die Kamera ein auswertbares Signal empfängt. Allerdings überdecken die Lider große Teile der Sklera, die jedoch zum Vorschein kommen, wenn das Auge seine Blickrichtung in extreme Positionen ändert. So ist es möglich, eine Reihe von Aufnahmen zu sammeln, die anschließend anhand einer Registrierung aneinandergesetzt werden. Dieses Vorgehen ermöglicht eine komplette Messung der Oberfläche des vorderen Augapfels mit einem Durchmesser von bis zu 25mm.

Die Messungen an Probanden erfolgten vorwiegend im Studiengang Augenoptik an der Technischen Fachhochschule Berlin. Einige wenige Augen mit starken Hornhautveränderungen (Keratokonus und Keratoplastik) wurden in einem Spezialinstitut für Contactlinsenanpassung vermessen.

### 3.2.2.3 *Augen während und nach refraktiver Laserchirurgie*

Ursprüngliche Motivation für die Entwicklung des Meßsystems war die Erkenntnis, daß die Behandlung der Augen von Patienten ohne Kontrolle des Gewebeabtrags erfolgt. Mit einer entsprechenden Meßtechnik wäre die Möglichkeit eines Feedback Systems zur Überwachung des Abtrags und somit zur automatischen Steuerung der Behandlung gegeben. Die Funktionalität und das Potential der Technik sollte an einem Behandlungslaser demonstriert werden.

Die Firma Alcon hat sich bereit erklärt, eine Studie an ihrem Laser zu unterstützen. Hier ist eine Abbildung des LadarVision 4000 Lasers, an dem die Untersuchungen erfolgten.

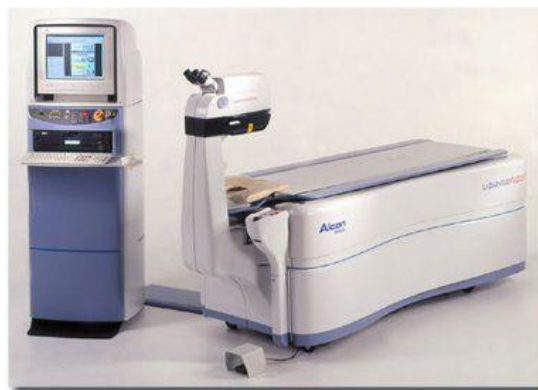


Abb. 3-20: LadarVision 4000 Laser der Firma Alcon, an den das Meßsystem adaptiert wurde.

Unterschiedliche Meßsysteme wurden an das Lasersystem adaptiert. Die umfangreichsten Meßreihen erfolgte in Mailand und Prag. Dabei sollte die Vorhersagbarkeit des endgültigen Behandlungsergebnisses anhand von Differenzen der Messungen unmittelbar vor und nach Laserabtrag untersucht werden. Sowohl LASIK als auch PRK Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Neben den Messungen unmittelbar vor und nach dem Lasereinsatz wurde auch jeweils zu Beginn und ein Monat nach der Behandlung gemessen.

Die folgende Abbildung zeigt eine Skizze des angebauten Systems.

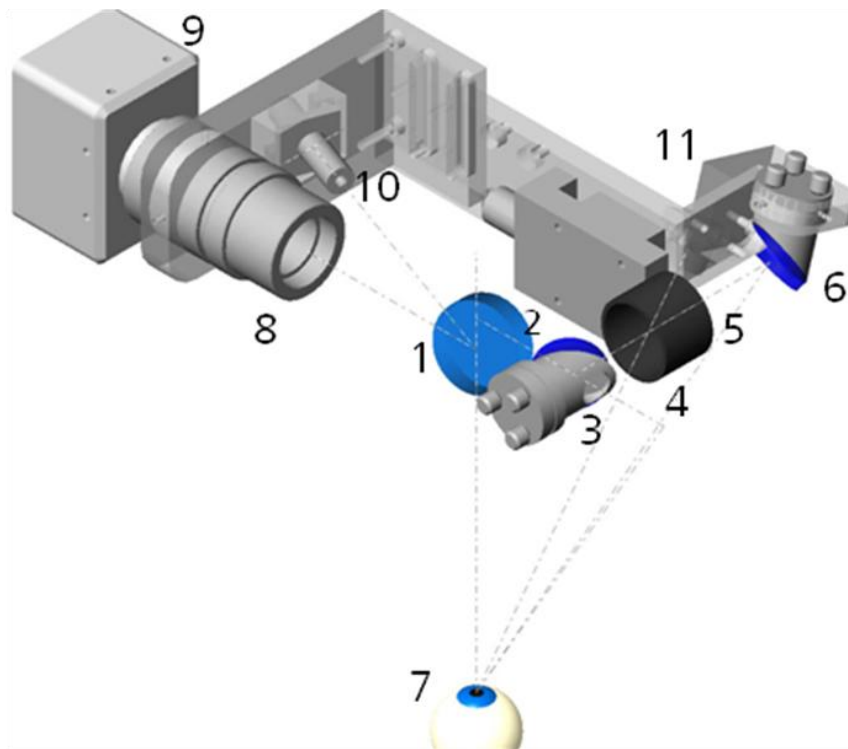


Abb. 3-21: Skizze des Anbaus an den Laser. 1 Klappspiegel, 2 und 6 Umlenkspiegel, 4 Gitter, 5 Abbildungsoptik, 7 Augenoberfläche, 8 Kameraobjektiv, 9 Kamera, 10 Justierlaser, 11 IR Lampe.

Der motorisierte Klappspiegel (1) wird für die jeweilige Messung computergesteuert in den Strahlengang des Behandlungslasers eingeschwenkt. Die UV Laserpulse mit 193nm Wellenlänge werden dadurch in Richtung Operateur umgelenkt. Der bereits um weniger als 1mm ausgedehnte Laserpuls wird an der plan-konkav Linse (2) aufgeweitet und an einem weiteren Spiegel (3) um  $90^\circ$  abgelenkt. In dem divergierenden Strahlengang befindet sich das abzubildende Streifenmuster (4). Dabei handelt es sich um einen Quarzglasträger mit Chromschicht, die über einen lithographischen Prozeß so strukturiert wurde, daß sie ein Muster aus parallelen Linien aufweist. Das Muster ist bewußt so gestaltet, daß die Linien unter einem Projektionswinkel von  $30^\circ$  auf einer Kugeloberfläche mit etwa 7.8mm Radius (ähnlich der Hornhaut) nahezu äquidistant erscheinen. Dadurch sind die Streifen auf der gesamten Oberfläche deutlich zu erkennen. Die Sammellinse (5) bildet das Streifenmuster vergrößert in die Bildebene (7) ab. Zuvor wird der Laserpuls noch an einem weiteren Spiegel (6) nach unten so umgelenkt, daß zwischen der Projektion und der Senkrechten ein Winkel von etwa  $30^\circ$  besteht. Aufgrund der etwa 7-fachen Vergrößerung wird eine hinreichend hohe Tiefenschärfe von nahezu 10mm erreicht. Diese ist aufgrund der Horn-

hautkrümmung erforderlich. Da nur der zentrale Bereich der einzelnen Sammellinse für die Abbildung genutzt wird, sind Verzeichnungen zu vernachlässigen.

In der Bildebene (7) entsteht ein Fluoreszenzmuster (Wellenlängen von ca. 300nm - 450nm), das aufgrund der geringen Eindringtiefe der Primärstrahlung das Fluoreszenzlicht in den über der Ebene gelegenen Halbraum entsendet. Das senkrecht nach oben emittierte Licht wird an der Rückseite des Klappspiegels (1) umgelenkt und fällt in das Kameraobjektiv (8). Dieses besteht ausschließlich aus UV durchlässigen Gläsern, damit die niedrige Fluoreszenzintensität möglichst ungeschwächt auf den CCD Chip der Kamera (9) trifft.

Weitere Komponenten sind ein Diodenlaser (10) mit 650nm Wellenlänge, der als Fixierlicht für den Patienten genutzt wird, indem er den Spiegelrand beleuchtet. Außerdem wird die Pupille des Auges unmittelbar vor und nach jeder Messung mit einem IR Strahler (11) beleuchtet. Dadurch kann die Lage des Auges grob ermittelt werden.

Die folgenden Abbildungen zeigen den Anbau mit seiner Sichtblende am Laser. Unter dem Anbau befindet sich die Kalibriereinheit.

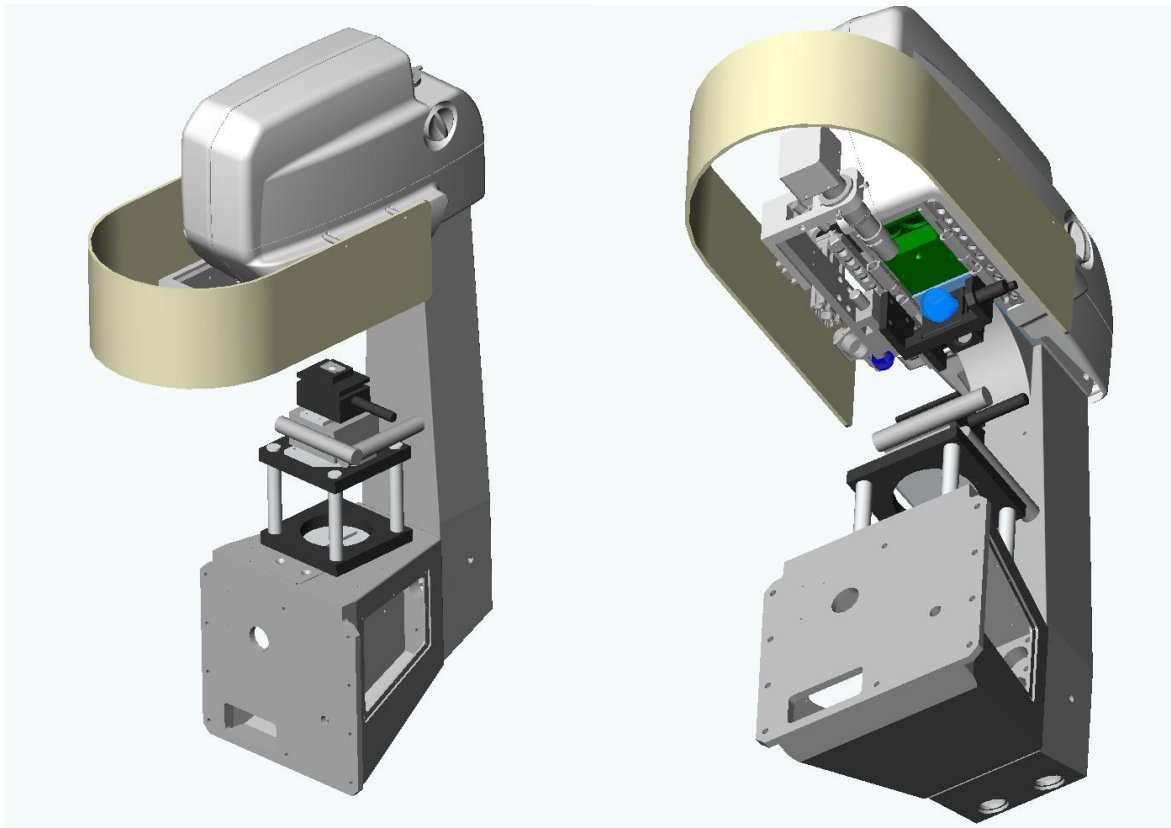


Abb. 3-22: CAD Skizze des an den Laser montierten Meßsystems. Die Patientenliege ist nicht dargestellt. Unter dem Laserkopf ist das Kalibriermodul mit Verfahrensmotoren befestigt. Das Meßsystem wird von einer Blende verdeckt.

Im Rahmen der Studie wurden die Ergebnisse Messungen mit der Refraktionsänderung der Patientenaugen verglichen. Die mit dem Laser beabsichtigte Korrektur und Untersuchungen mit einem Wellenfrontaberrrometer vor und nach der Behandlung waren weitere Vergleichsgrößen.



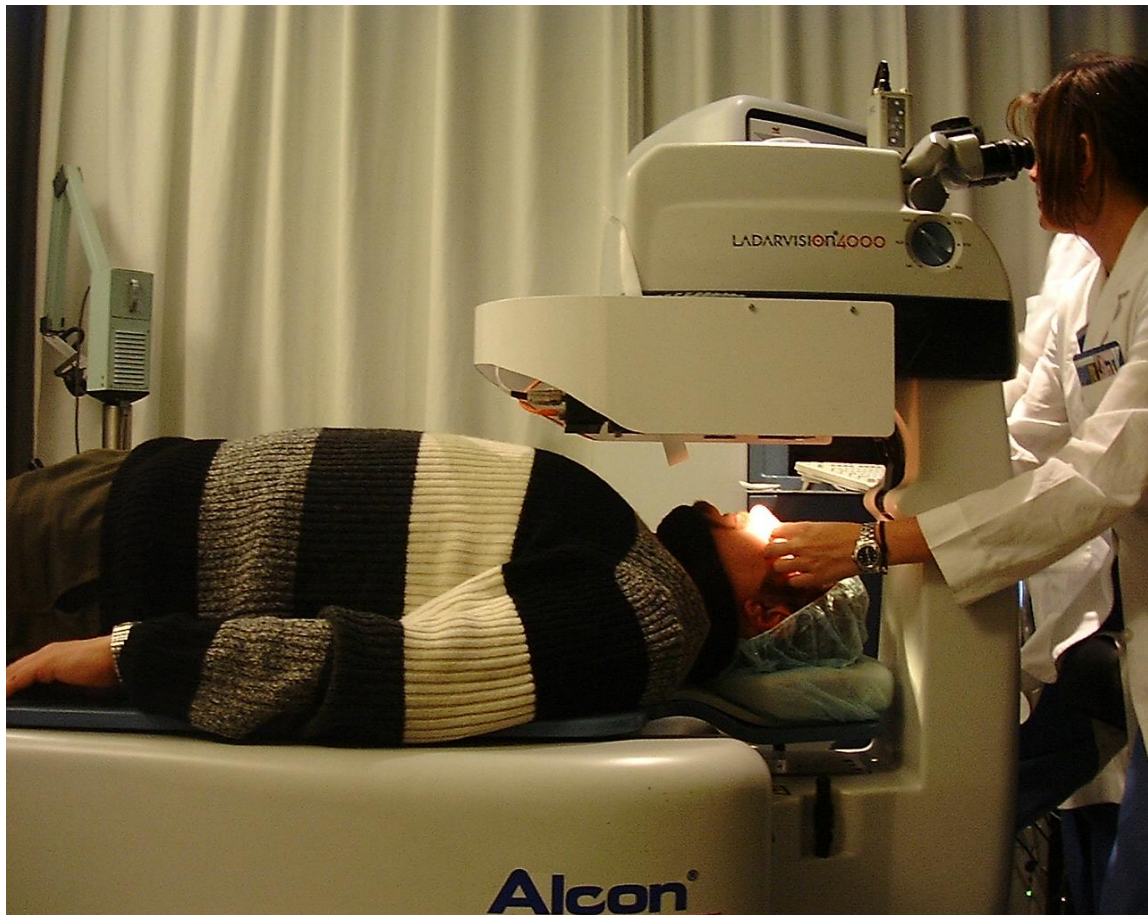


Abb. 3-23: Anbau an den Laser in Mailand. Die Blende wurde für beliebte Patienten verkleinert.



Abb. 3-24: Anbau an den Laser in Prag