

Abschlussbericht

Vorhabenbezeichnung: Intelligente Diagnostik	Zuwendungsbescheid/Aktenzeichen: 3-4332.62-FZI/57
--	---

ZE:

FZI Forschungszentrum Informatik

ILM – Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Meßtechnik

Hahn-Schickard (HS VS)

Hahn-Schickard (HS S)

NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen

Laufzeit des Vorhabens:

24. Juni 2019 bis 31. März 2021

Berichtszeitraum:

24. Juni 2019 bis 31. März 2021



Inhaltsverzeichnis

1	Kurz Zusammenfassung - Management Report.....	4
1.1	Einleitung.....	4
1.2	Ziele des Vorhabens Intelligente Diagnostik.....	5
1.3	Zusammenfassung der Projektergebnisse unter Berücksichtigung der Zielerreichung.....	6
1.4	Verwertbarkeit der Projektergebnisse.....	7
1.4.1	Wirtschaftliche Verwertbarkeit der Ergebnisse.....	7
1.4.2	Maßnahmen zur Verbreitung der Projektergebnisse.....	9
2	Wissenschaftlich-technische Ergebnisse.....	10
2.1	AP1 – Analyse der Anforderungen und Nutzungsszenarien (FZI).....	10
2.1.1	AP1.1 – Anforderungen und Spezifikation.....	10
2.1.2	AP1.2 – Risikoanalyse.....	13
2.2	AP2 – Theoretische Modellierung der Gewebeoptik (ILM).....	14
2.2.1	AP2.1 - Modellierung der Lichtausbreitung in der Haut inklusive der Hautläsionen....	14
2.2.2	AP2.2 – Optische, geometrische und physiologische Charakterisierung der Hautläsionen.....	15
2.3	AP3 – Referenzdiagnostik (NMI).....	17
2.4	AP4 – Optisches Messsystem (HS-S/ILM).....	23
2.4.1	AP 4.1 - Multispektrales Messsystem.....	24
2.4.2	AP4.2 – Entwicklung und Aufbau einer mikrooptischen Lichtquelle für die hyperspektrale, strukturierte Beleuchtung.....	25
2.4.3	AP4.3 – Entwicklung und Aufbau einer mikrooptischen hyperspektralen Detektionseinheit.....	31
2.5	AP5 – Gewebeoptikmodell- und Gerätevalidierung (ILM).....	35
2.5.1	AP5.1 - Validierung des multispektralen Demonstrators.....	36
2.5.2	AP5.2 – Validierung des hyperspektralen Demonstrators.....	41
2.6	AP6 – KI-Algorithmen (HS-VS).....	41
2.6.1	AP6.1 – Entwurf, Training und Validierung von Deep-Learning-Modellen zur automatischen Diagnose von Hautläsionen.....	42
2.6.2	AP6.2 – Training von Deep-Learning-Modellen unter Berücksichtigung der Patientendaten.....	44
2.6.3	AP6.3 – Selbsterklärende Deep Learning Modelle.....	46
2.7	AP 7 – Daten- und Modell-Managementplattform (FZI).....	47
2.7.1	AP7.1 – Prozessunterstützung für Datenerhebung und Verwaltung.....	47
2.7.2	AP7.2 – Konzeption der Plattform.....	50

2.7.3	AP7.3 – Entwicklung des Backends	55
2.8	AP8 – Evaluation des Demonstrators (FZI/ILM)	58
2.8.1	AP8.1 – Durchführung von Tests und Auswertung der KI-basierten Diagnose.....	59
2.8.2	AP8.2 – Ableitung von Handlungsempfehlungen.....	60
3	Anhang.....	63

1 Kurzzusammenfassung - Management Report

1.1 Einleitung

Intelligente Diagnostik ist ein Forschungsverbundprojekt der Innovationsallianz Baden-Württemberg, welches vom Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Wohnungsbau Baden-Württemberg (jetzt Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus) gefördert wurde. Im Rahmen des Projektvorhabens wurde ein System zur intelligenten Diagnostik von Hauttumoren durch den Einsatz quantitativer bildgebender Verfahren sowie künstlicher Intelligenz (KI) entwickelt.

Hautkrebs ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung, welche insbesondere in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen hat. Dennoch besteht heutzutage noch immer ein erhebliches Verbesserungspotential bei der zuverlässigen Diagnostik von Hauttumoren. Unterschieden wird zwischen dem hellen Hautkrebs, der das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom umfasst, und dem bezüglich der Sterblichkeitsrate weit aus gefährlicheren schwarzen Hautkrebs, dem malignen Melanom. Die Diagnostik durch Ärzte erfolgt in der Regel durch eine visuelle Inspektion der Hautläsionen. Dabei werden die sogenannten ABCDE-Regeln zur Klassifikation eingesetzt. Durch die qualitative Analyse, ob die betrachtete Hautstelle asymmetrisch ist (A), welche Form die Ränder aufweisen (Border – B), welche Farbvarianz vorhanden ist (Colour – C), welchen Durchmesser die Hautstelle besitzt (D) und der Bestimmung der Erhabenheit (E) werden erste Diagnose-Entscheidungen getroffen. Dabei gilt, je größer und unregelmäßiger die Hautläsion ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Melanom vorliegt. Mit Hilfe der Auflichtmikroskopie wurde die Analyse zwar verbessert, aber aufgrund der Treffsicherheit von aktuell nur 85%, besteht weiterhin ein dringender Bedarf für weitere Unterstützung bei der Diagnostik von Hauttumoren.

Durch die Sammlung erheblicher Datenmengen von klassifizierten digitalen Aufnahmen von Hautläsionen, besteht die Möglichkeit KI-basierte Softwaresysteme als Hilfestellung zur Diagnose hinzuzuziehen. Beispielsweise wurde von Esteva et al.¹ ein neuronales Netzwerk entwickelt, welches auf ca. 129.000 Aufnahmen trainiert wurde. Trotz der sechsstelligen Anzahl an Trainingsdaten wurde ebenfalls lediglich eine Erkennungsrate von nur 85% erzielt. Um einen deutlichen Mehrwert zur manuellen Diagnose durch einen Hautarzt zu erzielen, müsste die Trainingsdatenmenge weiter vergrößert oder spezifischere Daten je Bild in die Betrachtung mit einbezogen werden. Den bereits großen Datensatz weiter erheblich zu vergrößern ist insbesondere bezüglich der Abwägung zwischen Aufwand und Erfolgsaussichten nicht für alle Szenarien sinnvoll. Das Projekt Intelligente Diagnostik fokussiert daher auf die Erzeugung spezifischerer Daten je Bild, um aufbauend auf diesen, vielversprechendere Prognosegenauigkeiten zu erzielen.

Das Konsortium im Projekt Intelligente Diagnostik besteht aus den Institutionen FZI Forschungszentrum Informatik, dem ILM Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Meßtechnik, Hahn-Schickard aus Villingen-Schwenningen sowie aus Stuttgart und dem NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut. Die Universitäts-Hautklinik Tübingen ist mittels Unterauftrag in das Projekt eingebunden.

¹ Esteva et al., Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. doi:10.1038/nature2156, (2017).

Der Abschlussbericht untergliedert sich in zwei Abschnitte. In Abschnitt 0 erfolgt ein allgemeiner Überblick über das Projekt, die festgelegten Ziele im Projektvorhaben sowie deren Erreichung und Verwertungsperspektiven. Im Abschnitt 2 werden die Ergebnisse detailliert anhand der einzelnen Arbeitspakete beschrieben. Dazu ist jeweils zu Anfang eines jeden Unterkapitels eine Übersicht über die entsprechenden Aufgaben in tabellarischer Form dargestellt. Die Beschreibung der erarbeiteten Resultate wird darauffolgend abhängig der konkreten Unterarbeitspakete strukturiert.

1.2 Ziele des Vorhabens Intelligente Diagnostik

Intelligente Diagnostik ist ein interdisziplinäres Forschungsvorhaben dessen Ziele mehrere Domänen adressieren und im Folgenden zusammengefasst werden. Die Beschreibung und Informationen zur entsprechenden Zielerreichung werden darauffolgend in Kapitel 1.3 zusammengefasst sowie die konkreten zugehörigen Ergebnisse detailliert in Abschnitt 2 Wissenschaftlich-Technische Ergebnisse vorgestellt.

Das übergeordnete Ziel von Intelligente Diagnostik ist die Verbesserung der Hautkrebsdiagnostik mit Verfahren zur quantitativen Bilderzeugung und Methoden der künstlichen Intelligenz. Dies sollte im Rahmen eines integrierten Demonstrators gezeigt werden. Diesbezüglich war zunächst ein Modell der Lichtausbreitung in der Haut inklusive der Hautläsionen zu entwickeln, um die Ermittlung spektral aufgelöster optischer Streu- und Absorptionseigenschaften zu ermöglichen. Für die Bilderzeugung sollten optische Messsysteme konzipiert und umgesetzt werden. In einem ersten Schritt sollte ein multispektrales Messsystem auf Basis einer mikrooptischen Lichtquelle zur strukturierten Beleuchtung entwickelt und zur Datengewinnung in der Hautklinik Tübingen betrieben werden. Darauf aufbauend sollte an einer zweiten Varianten des Messsystems gearbeitet werden, welche auf einer mikrooptischen hyperspektralen Detektionseinheit basiert. Um die kostengünstige Produktion der Messsysteme zu ermöglichen, sollten zusätzlich in Intelligente Diagnostik entsprechende mikrostrukturierte Kunststoffoptiken und zugehörige Prozessketten entwickelt werden.

Um das im Rahmen des Projektvorhabens von Intelligente Diagnostik verfolgte Ziel der Verbesserung der Hautkrebsdiagnostik mit Hilfe von künstlicher Intelligenz auf Basis multispektraler Aufnahmen zu erreichen, war der Aufbau einer entsprechenden Datenbasis notwendig. Ein wesentlicher Erfolgsfaktor für das erfolgreiche Training von KI-Systemen ist die Qualität der Trainingsdaten. Um eine möglichst gute Klassifizierung der Trainingsdaten zu erzielen, sollte daher mittels der Referenzdiagnostik geeignete Biomarker identifiziert werden, anhand derer eine nahezu eindeutige Zuordnung erfolgen kann. Das konkrete Labeling und im Allgemeinen die gesamte Datenverwaltung sollte anhand eines Managementsystems mit einer entsprechenden grafischen Nutzerschnittstelle übersichtlich ermöglicht werden. Zudem sollte das Managementsystem zur Verwaltung von den KI-Modellen dienen. Zur automatisierten Klassifikation sollten KI-Modelle (Deep-Learning-Modelle) erstellt werden, welche auf Grundlage der erstellten multispektralen Aufnahmen zuverlässige Unterscheidungen zwischen bösartigen Melanomen und gutartigen Hautläsionen treffen.

In Tabelle 1 sind die einzelnen Ziele des gesamten Projektvorhabens nochmals in Form von Meilensteinen aufgelistet, auf welche in diesem Bericht nachfolgend konkret eingegangen wird.

Tabelle 1: Auflistung der Meilensteine im Projekt Intelligente Diagnostik

Meilenstein	Beschreibung
M0.1	Workshop oder Fachforum zur Ergebnisverbreitung durchgeführt
M1.1	Dokumentierte Anwendungsszenarien und Grobspezifikation des Gesamtsystems liegen vor
M1.2	Risikoanalyse liegt vor
M2.1	Lösung des Vorwärtsproblems der Gewebeoptik validiert
M2.2	Lösung des inversen Problems der Gewebeoptik validiert
M4.1	Multispektrale Lichtquelle für die strukturierte Beleuchtung aufgebaut und charakterisiert
M4.2	Mikrooptische Lichtquelle für die hyperspektrale, strukturierte Beleuchtung aufgebaut
M4.3	Mikrooptische hyperspektrale Detektionseinheit aufgebaut
M5.1	Multispektraler Demonstrator validiert
M5.2	Hyperspektrale Demonstratoren validiert
M6.1	Deep-Learning-Modell liegt vor, welches aus Projektdaten Diagnosen erstellen kann
M6.2	Framework liegt vor in dem Deep-Learning-Modelle trainiert werden können, unter Schutz der Privatsphäre
M6.3	Visualisierung für selbst-erklärende Deep-Learning-Modelle liegt vor
M7.1	Prozessmodelle für Daten und Modell Handling liegen vor
M7.2	Architekturmodell für das Backendsystem liegt vor
M7.3.1	Backendsystem liegt vor und ist deployed
M7.3.2	Benutzer UI für Backendsystem liegt vor und ist umgesetzt
M8	Integriertes Gesamtsystem (Demonstrator) bestehend aus Sensorik, KI-Modell, Backend und Diagnose-Komponente liegt vor. Ein Dokument mit Handlungsempfehlungen für das weitere Vorgehen liegt vor.

1.3 Zusammenfassung der Projektergebnisse unter Berücksichtigung der Zielerreichung

Die aufgelisteten Ziele aus Kapitel 1.2 werden im Folgenden hinsichtlich der erfolgreichen Erreichung untersucht. Eine ausführliche Beschreibung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 2.

Das allgemeine Ziel, ein System zu entwickeln, um die Hautkrebsdiagnostik zu verbessern, wurde durch die Umsetzung der nachfolgenden Teilziele erreicht. Es konnte gezeigt werden, dass das gesamte System von der Aufnahme multispektraler Daten, über die Nachbearbeitung und Verwaltung der Daten, bis hin zum anschließenden Training geeigneter KI-Modelle, das Potential bietet aktuelle Standards, welche auf reinen RGB-Bildern basieren, bezüglich der Diagnose-Genauigkeit und Sensitivität zu übertreffen (vgl. Kapitel 2.8). Die Modellierung der Lichtausbreitung innerhalb der Haut inklusive der zu untersuchenden Hautläsion, konnte erfolgreich durchgeführt werden. Die Annahme, dass morphologische Veränderungen des Gewebes zu einer Veränderung der Streueigenschaften führen, konnte bestätigt werden. Mit $f = 0,8 \text{ mm}^{-1}$ wurde ein relativer Unterschied der Reflektanz von ca. 4% gemessen (vgl. Kapitel 2.2). Für die Datengewinnung wurde ein klinischer Demonstrator zur multispektralen Bildgebung unter strukturierter Beleuchtung konzipiert und entwickelt. Das in der Klinik eingesetzte System projiziert mit Hilfe eines LED Projektionssystems 9 spektrale Bänder in 6 verschiedenen Ortsfrequenzen auf die Hautläsion und fängt Reflektionen diesbezüglich durch zwei Kameras

auf. Die zweite Variante des Messsystems, welche auf einer mikrooptischen hyperspektralen Detektionseinheit basiert, konnte erfolgreich entworfen und initial umgesetzt werden (vgl. Kapitel 2.4). Mit Hilfe von Gewebephantommessungen wurden die beiden initialen Demonstratoren der hyperspektralen Messgeräte auf Basis der Masterstruktur vor der anschließenden Reproduktion validiert und weiter optimiert (vgl. Kapitel 2.5). Mikrostrukturierte Kunststoffoptiken und zugehörige Prozessketten für eine spätere kostengünstige Produktion der Messsysteme konnten zudem erfolgreich konzipiert werden. Die Prozesskette umfasst die Herstellung von Masterstrukturen sowie die darauf aufbauende Erstellung entsprechender Galvanokopien, um im letzten Prozessschritt den Spritzguss durchzuführen. Mittels des Vorgangs des Spritzprägens besteht daraufhin die Möglichkeit die optischen Bauteile kostengünstig zu reproduzieren (vgl. Kapitel 2.4).

Zur Gewährleistung eines qualitativ hochwertigen Trainingsdatensatzes wurden Biomarker identifiziert, anhand derer eine zuverlässige Klassifikation der einzelnen Datensätze erfolgen konnte. Diese zusätzlichen quantitativen Datensätze ermöglichen eine nähergehende Bewertung und Klassifizierung der zugrundeliegenden Melanome (vgl. Kapitel 2.3). Für die Verwaltung der Trainingsdaten sowie für die Verwaltung der KI-Modelle konnte ein Managementsystem umgesetzt werden, welches durch eine übersichtlich webbasierte Benutzerschnittstelle Funktionen, beispielsweise zum Hinzufügen von Datensätzen, zum Trainieren von KI-Modellen und zum Abrufen von KI-basierten Diagnoseergebnissen, bereitstellt (vgl. Kapitel 2.7). Die entworfenen und trainierten Deep-Learning-Modelle selbst erzielen trotz der noch kleinen zur Verfügung stehenden Datenmenge positive Ergebnisse und verdeutlichen das Potential des in Intelligente Diagnostik entwickelten Ansatzes. Zur automatisierten Klassifizierung der multispektralen Aufnahmen wurden 2D Convolutional Neural Networks (CNNs) eingesetzt, welche mittels einer 2D-Filtermaske die Aufnahmen einlesen und als Ausgabe *Benigne* oder *Melanoma* liefern. Diese CNNs wurden zudem um eine Komponente zur Erklärbarkeit der prognostizierten Diagnosen erweitert, sodass dem Arzt anhand einer Heatmap visualisiert wird, auf welche Regionen im Bild das KI-System fokussiert (vgl. Kapitel 2.6).

Die entwickelten Komponenten zum Messsystem, Managementsystem und KI-System wurden zu einem ganzheitlichen Demonstrator integriert, der den vollständigen Prozess von der Messung über die Diagnose (Prediktion) bis hin zum Training der KI-Modelle abbildet. Der integrierte Demonstrator wurde im Rahmen eines Online-Workshops des projektbegleitenden Ausschusses interessierten Vertretern aus der Forschung und der Wirtschaft erfolgreich präsentiert.

1.4 Verwertbarkeit der Projektergebnisse

Aus dem Projektvorhaben von Intelligente Diagnostik resultieren unterschiedlichste Erkenntnisse und Komponenten, die teils großes Potential zur weiteren Verwertung in zukünftigen Systemen und Vorhaben aufweisen. Diesbezüglich werden Möglichkeiten zur wirtschaftlichen Verwertung im nachfolgenden Unterkapitel 1.4.1 vorgestellt. Welche Maßnahmen zur Verbreitung der erzielten Resultate durchgeführt wurden und welche weiteren Maßnahmen geplant sind, wird im Unterkapitel 1.4.2 präsentiert.

1.4.1 Wirtschaftliche Verwertbarkeit der Ergebnisse

Zu Beginn des Projektes wurden Analysen zu Anforderungen und Nutzungsszenarien für Intelligente Diagnostik durchgeführt. Als Resultat dieses Arbeitsschrittes entstanden Prozessmodellierungen, welche die Integration des entwickelten Systems in den aktuellen Hautkrebs-Diagnoseprozess in Kliniken

adressieren (vgl. Kapitel 2.1). Eine Weiterentwicklung von Intelligente Diagnostik zu einem produktiven System ermöglicht Kliniken zuverlässigere Prognosen und Einschätzungen zu auffälligen Hautläsionen vorzunehmen und reduziert somit potentiell die Anzahl an Falschdiagnosen. Eine geringere Anzahl an Falschdiagnosen verringert wiederum zum einen die Anzahl an invasiv zu entfernende Muttermale, welche sich nach histopathologischen Untersuchungen als gutartig herausstellen, und zum anderen die Anzahl übersehener bösartiger Melanome, welche bei einer zu späten Diagnose mit einer hohen Sterblichkeitsrate einhergehen.

Der wirtschaftliche Nutzen von Systemen wird zudem insbesondere vom Anschaffungspreis beeinflusst. Durch die Entwicklung einer Prozesskette für die kostengünstige Produktion der Messsystem-Optiken wurde bereits in dieser Projektphase der erste Schritt zur Reduktion der Anschaffungspreise vorgenommen beziehungsweise höhere Gewinnmargen ermöglicht (vgl. Kapitel 2.4).

Neben dem im Projekt betrachteten Anwendungsbereich der Hautkrebsdiagnostik können die unterschiedlichen Komponenten auch in Domänen-übergreifenden Szenarien eingesetzt werden. Beispielsweise sind für die Abteilung „Medizinische Systeme“ am ILM die im Projekt erarbeiteten Grundlagen zur Auslegung und Umsetzung hyperspektraler Messsysteme die ideale Grundlage zur Anpassung bzw. Optimierung für zahlreiche weitere Anwendungen. Zum Teil gibt es auch schon Projekte, in denen die Arbeiten aus dem Projekt Intelligente Diagnostik verwertet werden, so z.B. die Entwicklung einer multispektralen LED-Lichtquelle für die Fluoreszenzanregung in einem Plattenleser. Aktuell wird an einem ZIM-Antrag gearbeitet, in dem ein hyperspektrales Kamerasystem in mikrooptischer Bauweise in Kombination mit einer multispektralen Lichtquelle zur bildgebenden Messung der Perfusion und Sauerstoffsättigung der Haut entwickelt werden soll. Darüber hinaus laufen Gespräche zur Anpassung des Systems für ein intraorales Messsystem u.a. zur Tumordiagnostik und, in Kombination mit einem Operationsmikroskop, für die Diagnostik am Augenhintergrund. Eine weitere geplante Anwendung ist die Tumordiagnostik in der HNO, ebenfalls in Kombination mit einem Operationsmikroskop. Darüber hinaus können und sollen die erarbeiteten Grundlagen zur Auslegung und, zusammen mit HS-S, Umsetzung von mikrooptischen Systemen und Komponenten in anderen Projekten Anwendung finden, bestens geeignet zum aktuellen Trend der Miniaturisierung. Hier sind Point-of-Care-Systeme, Messsysteme für die Telemedizin und Detektionseinheiten für die In-vitro-Diagnostik nur eine Auswahl von Schlagwörtern.

In der Abteilung „Quantitative Bildgebung und Sensorik“ am ILM werden die im Projekt durchgeführten Arbeiten zur multi- bzw. hyperspektralen Bildgebung unter strukturierter Beleuchtung und die damit verbundenen Entwicklungen ebenfalls neue Anwendungsfelder eröffnen. So wird das Verfahren aktuell z.B. für die Diagnostik im Dentalbereich mit einem Partner aus der Industrie weiterentwickelt, außerdem finden bereits Untersuchungen zur Anwendbarkeit des Verfahrens zur Hautcharakterisierung in der Kosmetikindustrie statt. Die strukturierte Beleuchtung ermöglicht eine großflächige Charakterisierung der Mikrostruktur nicht nur von biologischem Gewebe, sondern auch von technischen Materialien. Hier werden ebenfalls verschiedene Anwendungen, beispielsweise in der Kunststoffindustrie oder der Druckindustrie, untersucht. So startet gerade ein neues IGF-Projekt zur Entwicklung einer Lehr- und Lernsoftware für Zahntechniker, bei welchem die multispektrale Bildgebung unter strukturierter Beleuchtung sowohl für die Messung der dreidimensionalen Topographie von Zahnrestaurationen als auch für deren Farbbestimmung eingesetzt wird. Bei einem kürzlich eingereichten Projektantrag ist ferner vorgesehen, diese Technologie für die optische und geometrische

Charakterisierung von dreidimensionalen Objekten, welche mit einem Vollfarbdrucker hergestellt werden, zu verwenden.

Auch das im Projekt entwickelte Managementsystem ist nicht an den Bereich der Hautkrebsuntersuchung gebunden. Die implementierten Funktionen zur Verwaltung von Datenbeständen und KI-Modellen können nach kleineren Adaptionsschritten für weitere KI-basierte Systeme mit Daten im HDF5-Format eingesetzt werden (vgl. Kapitel 2.8.2).

Die im Rahmen des Projekts entwickelten und bei der Umsetzung der Managementplattform erprobten Softwareentwurfsmuster können auch für die Entwicklung weiterer KI-gestützter Systeme genutzt werden. Mit Hilfe der Muster ist es möglich die Entwicklung und den Betrieb eines Systems zu einem gewissen Grad vom entsprechenden KI-System zu entkoppeln. Dies bildet die Grundlage für die effiziente Weiterentwicklung der Managementplattform sowie die Übertragbarkeit in andere Anwendungsdomänen.

Die Ergebnisse des Projektes Intelligente Diagnostik sollen insbesondere bezüglich der weiteren Verbesserung der wirtschaftlichen Verwertbarkeit auch nach dem Abschluss der aktuellen Projektphase weiterentwickelt werden und zur Verbesserung der Hautkrebsdiagnostik beitragen. Die Ergebnisse und Erkenntnisse von Intelligente Diagnostik bieten dazu eine gute Grundlage, um bspw. die Produktions-Prozesskette zu einer flexiblen Prototypen-nahen Prozesskette weiterzuentwickeln, Verbesserungen bzgl. der Prognosegenauigkeiten zu erzielen sowie die Miniaturisierung und damit die Handhabbarkeit des Systems zu verbessern.

1.4.2 Maßnahmen zur Verbreitung der Projektergebnisse

Das Projekt Intelligente Diagnostik wurde von einem Ausschuss mit zehn Vertretern aus der Forschung und der Wirtschaft begleitet. Durch zwei veranstaltete online Workshops (am 30.07.20 und am 23.03.21) bestand die Möglichkeit gezielt Anregungen in das Projektvorhaben mit einzubringen und sich über den erzielten Projektfortschritt sowie die Projektergebnisse zu informieren. Zur Erreichung einer möglichst breitenwirksamen Bekanntmachung der Projektergebnisse wurden Pressemitteilungen publiziert und Projektergebnisse auf Veranstaltungen wie der DIGInostik vorgestellt. Zudem wurde und wird eine Projektwebseite betrieben, welche unter www.intelligente-diagnostik.de aufzufinden ist, um über das Projekt und den Projektfortschritt zu informieren.

Auch nach dem offiziellen Projektabschluss werden die Projektergebnisse weiter in der Fachcommunity publiziert. Diese Bemühungen sollen in einer möglichen weiteren Projektphase weiter forciert werden, sodass die erzielten Ergebnisse weiterentwickelt und im Zuge von geplanten Veranstaltungen einem möglichst breiten Publikum präsentiert werden können. Auch Institutsspezifische Events, wie das Open House vom FZI, werden weiterhin als Plattform zur Vorstellung des Projektvorhabens dienen. Ein Kurzvideo zum Projekt soll zudem auf der Webseite sowie auf YouTube veröffentlicht werden, um die Projektergebnisse leichtverständlich und übersichtlich zusammenzufassen. Durch einen anstehenden Vortrag auf dem Innovation Forum Medizintechnik in Tuttlingen am 21.10.2021 werden die Resultate von Intelligente Diagnostik nochmals zusammengefasst vorgestellt.

2 Wissenschaftlich-technische Ergebnisse

2.1 AP1 – Analyse der Anforderungen und Nutzungsszenarien (FZI)

Im Rahmen des ersten Arbeitspaketes wurden konkrete Anforderungen und Nutzungsszenarien identifiziert. Hierzu wurde zunächst der aktuelle klinische Diagnoseprozess ermittelt und anschließend der SOLL Prozess unter Einbeziehung des Demonstrators gemeinsam mit der Hautklinik Tübingen erarbeitet. Zudem fand eine Analyse möglicher Risiken bezüglich einer erfolgreichen Projektdurchführung statt.

Mit dem Abschluss von Arbeitspaket 1 wurden die in Tabelle 2 gelisteten Meilensteine erreicht:

Tabelle 2: Status Meilensteinerreichung Arbeitspaket 1

Meilenstein	Beschreibung	Status
M1.1	Dokumentierte Anwendungsszenarien und Grobspezifikation des Gesamtsystems liegen vor	erreicht
M1.2	Risikoanalyse liegt vor	erreicht

2.1.1 AP1.1 – Anforderungen und Spezifikation

Durch Workshops mit der Hautklinik Tübingen wurde zu Beginn des Projektes der aktuelle Prozess der Hautkrebsdiagnostik identifiziert und mittels der Modellierungssprache BPMN modelliert. In Abbildung 1 ist dieser, aus Platzgründen nur in einer vereinfachten Version, dargestellt. Der detaillierte Prozess ist dem Anhang (siehe Abbildung 54) beigefügt.

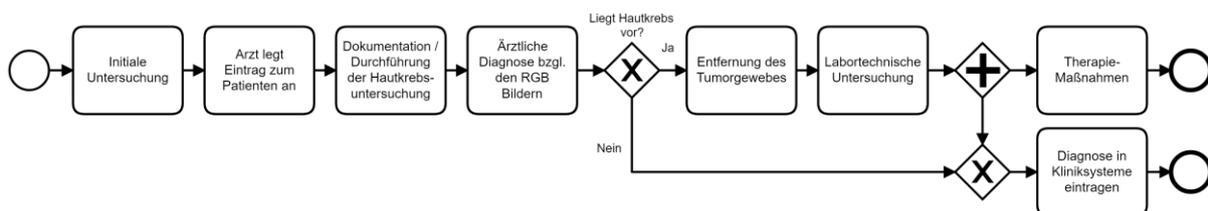


Abbildung 1: Modellierung des IST-Prozesses der Hautkrebsdiagnostik (ohne die Verwendung des Intelligente Diagnostik Demonstrators).

Wie in Abbildung 1 skizziert werden zuerst initiale Untersuchungen durchgeführt und der Arzt erstellt einen Eintrag für den Patienten im Kliniksystem. Hautläsionen werden bei der Untersuchung in der Regel visuell betrachtet und mit Hilfe der ABCDE-Regeln in *potentiell gefährlich* oder *unbedenklich* eingestuft. Für potentiell gefährliche Hautläsionen und Hautläsionen, bei denen sich der Arzt zunächst unsicher ist, kommt die Auflichtmikroskopie zum Einsatz. Dabei werden Aufnahmen vom Muttermal aus nächster Nähe erstellt, um somit u.a. Farbverläufe innerhalb der Hautstelle detailliert zu analysieren. Auf Basis der gewonnenen RGB-Bilder wird die ärztliche Diagnose vorgenommen und je nachdem, ob es sich bei der Hautläsion um ein bösartiges Melanom handelt, weitere Schritte, wie die Entfernung des Tumorgewebes und labortechnische Untersuchungen, eingeleitet.

Im Projekt Intelligente Diagnostik wurde ein Demonstrator entwickelt, welcher die ärztliche Diagnose dergestalt verbessert, dass auch der für das menschliche Auge nicht sichtbare Spektralbereich in die Diagnose einfließen kann. Dazu wurde innerhalb der Phase der Anforderungs-Identifikation in Zusammenarbeit mit dem Hautklinikum Tübingen der IST-Prozess aus Abbildung 1 zu einem gewünschten

SOLL-Prozess ausgestaltet. Der SOLL-Prozess ist in Abbildung 2 dargestellt. Auch hierbei handelt es sich eine vereinfachte Darstellung. Die ausführliche Modellierung befindet sich im Anhang (siehe Abbildung 55). Der SOLL-Prozess beschreibt die Integrationsmöglichkeiten des erfolgreich umgesetzten Demonstrators in den Prozess der Hautkrebstdiagnostik. Dabei sind die ersten Schritte bzgl. der initialen Untersuchung identisch zum modellierten IST-Prozess. Nachdem der Arzt auf Basis der erstellten RGB-Bilder eine erste Diagnose vorgenommen hat, soll mittels der KI-basierten Vorhersage des entwickelten Systems die Annahme gefestigt oder ein Überdenken sowie etwaige weitere Untersuchungen motiviert werden. Dazu werden zunächst mit dem Messsystemkopf hyperspektrale Aufnahmen erzeugt, die daraufhin mit Hilfe des Management-System-Clients hochgeladen werden. Daraufhin wird automatisiert eine KI-Diagnose erzeugt und der Arzt kann ggf. die zuvor getroffene initiale Diagnose nochmals überdenken.

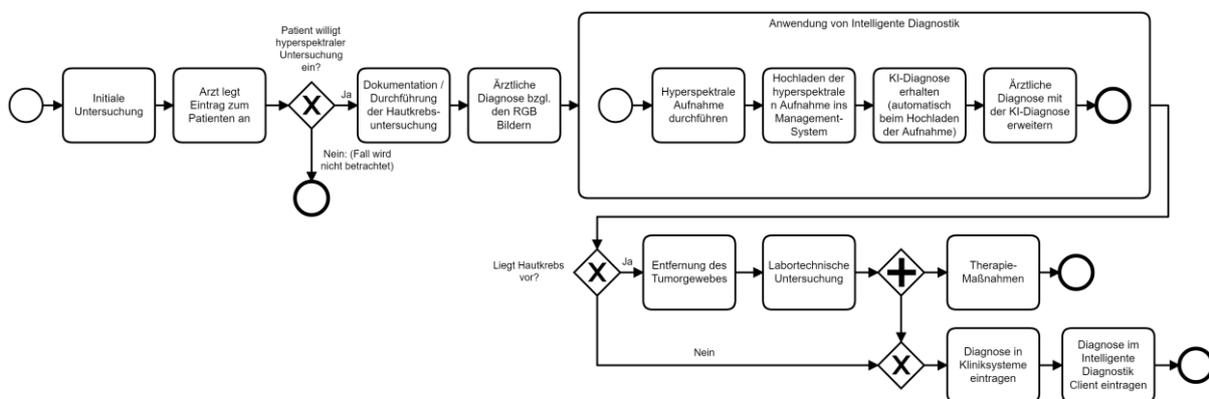


Abbildung 2: Modellierung des SOLL-Prozesses der Hautkrebstdiagnostik (mit der Verwendung des Intelligente Diagnostik Demonstrators).

Die Dokumentation identifizierter Anwendungsfälle und Nutzungsszenarien wurde in Form von Use-Case Diagrammen vorgenommen. Die ermittelten Anwendungsfunktionalitäten basieren auf Erkenntnissen aus dem identifizierten SOLL-Prozess und sind für die Phase der Trainingsdatenerzeugung in Abbildung 3 dargestellt. Die Ovale innerhalb des Clients repräsentieren hierbei die Anwendungsfälle des Gesamtsystems. Die Ovale bezüglich des KI-Modells, Management- und Datenbank-Systems können hingegen als Anforderungen an die jeweilige Systemkomponente interpretiert werden. Die grundlegenden Anforderungen an den Demonstrator können somit wie folgt zusammengefasst werden:

- *Hyperspektrale-Aufnahmen durchführen und hochladen:* Anwender sollen in der Lage sein, intuitiv Aufnahmen von verdächtigen Hautläsionen zu erstellen und diese zur Trainingsdatensmenge hinzuzufügen.
- *Aufnahmen visuell betrachten:* Anwender sollen zudem die Möglichkeit erhalten, geeignete Visualisierungen der aufgenommenen Hautläsion zu betrachten. Dies soll sowohl für unmittelbar zuvor aufgenommene Hautläsionen nach dem Hochladen der entsprechenden Datei ermöglicht werden als auch unter Angabe einer eindeutig zuordenbaren ID für bereits verwaltete Dateien.
- *Diagnose-Ergebnis anfügen:* Für den Aufbau einer Trainingsdatensmenge ist die Zuordnung von Aufnahmen zu den betrachteten Klassen notwendig. Dazu benötigen Anwender die Möglichkeit, ein Diagnose-Ergebnis zur verwalteten Datei anzufügen.

- *KI-Diagnose-Ergebnis betrachten:* Für das allgemeine Projektziel, der Erweiterung der ärztlichen Diagnose um KI-basierte Ergebnisse, ist eine geeignete Darstellung der KI-Vorhersage essentiell. Dazu soll beispielsweise das rein textuelle Vorhersage-Ergebnis, um eine Abbildung erweitert werden, die es den Nutzenden ermöglicht nachzuvollziehen, auf Grundlage welcher Regionen der Aufnahme das KI-System seine Entscheidung getroffen hat.

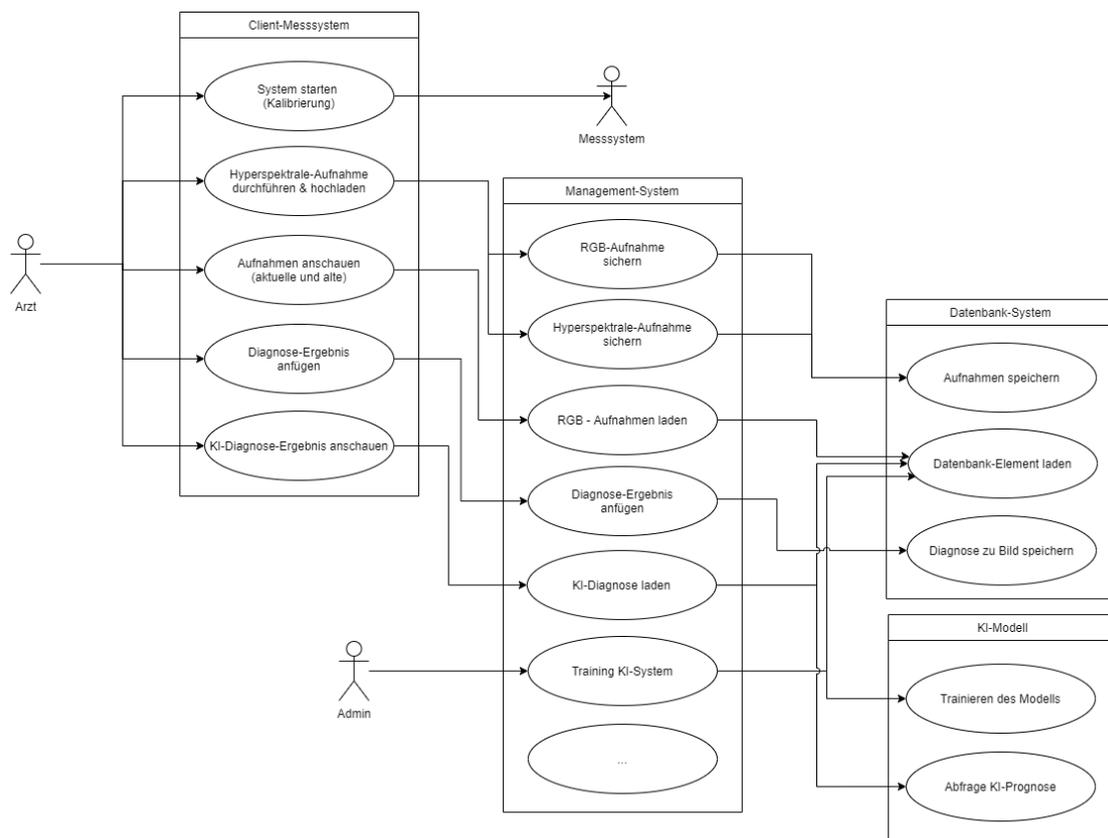


Abbildung 3: Use-Case-Diagramm zur Beschreibung der Nutzungsszenarien und Anforderungen der einzelnen Komponenten.

Neben einer groben Spezifikation der notwendigen Anwendungsfunktionen wurden Abläufe der einzelnen Funktionen durch Sequenzdiagramme in Arbeitspaket 7.1 detailliert geplant. Wie bereits im Use-Case-Diagramm (vgl. Abbildung 3) zu sehen, bildet dabei das Managementsystem die zentrale Komponente über die jegliche Kommunikation abgewickelt wird.

Wie vorgesehen, wurde zudem aufbauend auf den identifizierten Anforderungen und Nutzungsszenarien eine Grobspezifikation der Systemarchitektur hergeleitet. Die Systemarchitektur des zu entwickelnden Demonstrators besteht, wie der Abbildung 4 zu entnehmen ist, aus sechs Komponenten. Zum einen wurde als direkte Schnittstelle zu den Anwendern innerhalb der ersten Projektphase sowohl ein webbasierter Client für die Verwaltung von Trainingsdaten und Darstellung von KI-Ergebnissen als auch ein Messsystem-Client zur Ansteuerung der Messvorrichtung entwickelt. Das Backend besteht aus der zentralen Komponente Managementsystem, der Datenbank, einem Post-Processing-Container sowie dem eigentlichen KI-System. Die aus dem Entwurf abzuleitenden Schnittstellen werden in Abbildung 4 durch die Linien zwischen den einzelnen Komponenten visualisiert. Die beiden grafischen Clients kommunizieren direkt mit dem Anwender. Der Post-Processing-Container hingegen agiert automatisiert mit dem Filesystem und kommuniziert somit lediglich indirekt mit den anderen Komponenten. Für die

Kommunikation zwischen den Komponenten Management-Client, Management-System, KI-System und Datenbank wurden Schnittstellen definiert, welche in AP7 näher beschrieben werden.

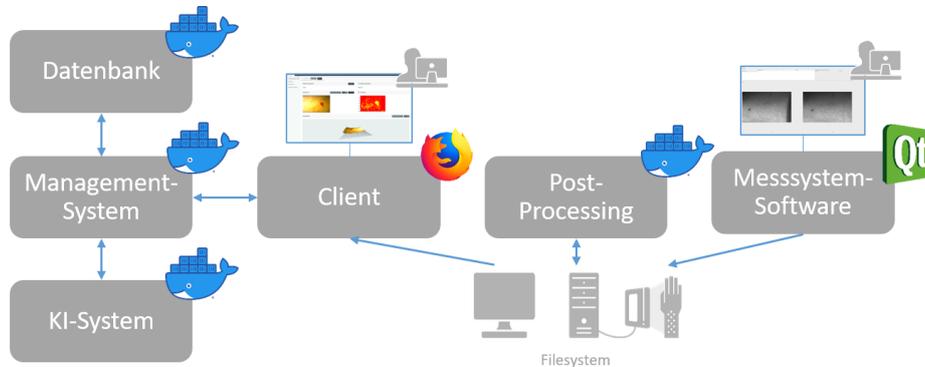


Abbildung 4: Grobspezifikation der Systemarchitektur.

2.1.2 AP1.2 – Risikoanalyse

Für die Risikoanalyse sollten Störfaktoren identifiziert werden, die den Projekterfolg (bspw. durch Verzögerungen) gefährden. Zudem sollten im Rahmen des Risikomanagements konkrete Gegenmaßnahmen für alle Risiken identifiziert werden, deren Risiko sowie deren Auftrittswahrscheinlichkeit in einem nicht tolerierbaren Bereich liegen.

Zunächst wurden mögliche Risiken separat je Partner gesammelt und in einer gemeinsamen Liste konsolidiert. Die ermittelten Risiken wurden daraufhin jeweils nach den Kriterien Schweregrad und Eintrittswahrscheinlichkeit bewertet. Dabei standen für die Eintrittswahrscheinlichkeit die Klassen *unglaublich*, *unwahrscheinlich*, *fernliegend*, *gelegentlich*, *wahrscheinlich* und *häufig* und für den Schweregrad die Klassen *vernachlässigbar*, *marginal*, *kritisch*, *sehr kritisch* und *katastrophal* zur Auswahl. Durch die Kombination der beiden Kriterien wurde zudem eine Klassifikation der Risiken in die Klassen AVB (Allgemein vertretbarer Bereich), ALA (As Low As Reasonable Practicable) und UVB (Unvertretbarer Bereich) vorgenommen. Die Zuordnung der jeweiligen Eintrittswahrscheinlichkeiten (EW) und Schweregrade (SG) zu den drei Klassen kann der Tabelle 3 entnommen werden. Außerdem ist in Tabelle 3 die Anzahl aggregierter Risiken je EW-SG-Kombination dargestellt. Insgesamt wurden im Rahmen der Risikoanalyse 24 Risiken identifiziert. Diese betreffen zum Beispiel Datenschutzaspekte, die Funktionsfähigkeit des optischen Aufbaus oder die zu erhebende Datenmenge. Insgesamt wurden drei Risiken dem unvertretbaren Bereich zugeordnet. Die Risiken wurden im Kreis der Partner diskutiert und geeignete Maßnahmen abgeleitet.

Tabelle 3: Klassifikation der Risiken in die Klassen AVB (grün), ALA (gelb) und UVB (rot).

Eintrittswahrscheinlichkeit	Häufig	0	1	0	0	0
	Wahrscheinlich	0	1	1	0	0
	Gelegentlich	1	1	2	2	0
	Fernliegend	0	5	1	2	0
	Unwahrscheinlich	0	0	2	2	2
	Unglaublich	0	0	0	0	1
		Vernachlässigbar	Marginal	Kritisch	Sehr kritisch	katastrophal
		Schweregrad				

2.2 AP2 – Theoretische Modellierung der Gewebeoptik (ILM)

In diesem Arbeitspaket wurden analytische sowie numerische Methoden zur Lösung der Strahlungstransporttheorie für komplexe Geometrien implementiert, validiert und die Lichtausbreitung an Hautläsionen simuliert. Zunächst wurden einfachere Geometrien und anschließend komplexe 3D-Geometrien der Verteilung der Chromophore in der Haut simuliert und hiermit synthetische Daten für das Training der KI erzeugt.

Diese Lösungen der Strahlungstransporttheorie wurden dann in AP5 weiterverwendet, um das inverse Problem für ein zuvor definiertes Gewebeoptikmodell zu berechnen. Im Rahmen des Arbeitspaketes wurde diesbezüglich die Lösung der Lichtausbreitung implementiert und validiert. Beide Meilensteine des Arbeitspaketes konnten im Rahmen des Projekts, wie in Tabelle 4 zusammengefasst, erreicht werden.

Tabelle 4: Status Meilensteinerreichung Arbeitspaket 2

Meilenstein	Beschreibung	Status
M2.1	Lösung des Vorwärtsproblems der Gewebeoptik validiert	erreicht
M2.2	Lösung des inversen Problems der Gewebeoptik validiert	erreicht

2.2.1 AP2.1 - Modellierung der Lichtausbreitung in der Haut inklusive der Hautläsionen

Es wurde am ILM auf Basis der Strahlungstransporttheorie die Lichtausbreitung an Nävi theoretisch untersucht und modelliert. Hierzu kam eine am ILM entwickelte Monte-Carlo Simulation, welche für beliebige Geometrien die experimentell gemessenen Bilder simuliert, zum Einsatz. Im Rahmen dieses Arbeitspaketes wurden die Lösung auf Basis der Monte-Carlo Simulation mit analytischen Lösungen verglichen und validiert (Meilenstein, M2.1). Weiterhin wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um die Auswirkung der morphologischen Änderungen des Gewebes auf die Lichtausbreitung abschätzen zu können. Außerdem fand hierzu mit der Hautklinik in Tübingen eine detaillierte Absprache in mehreren Projekttreffen statt. So ist beispielsweise aus histopathologischen Untersuchungen bekannt, dass sich beispielsweise die Größe und Zelldichte abhängig vom Entwicklungsstadium des Tumors unterscheiden. Auf Basis dieses Austausches und weiterer Literaturrecherche wurde der Einfluss der morphologischen Änderungen auf die optischen Eigenschaften einer malignen Läsion übertragen. Die optischen Eigenschaften wurden anschließend herangezogen, um eine Monte-Carlo Simulation an einem bereits klassifizierten, aus 200 RGB-Bildern bestehenden Datensatz, welcher von HS-VS bereitgestellt wurde, durchzuführen und ein synthetischer Datensatz für den im Rahmen des Projekts entwickelten multispektralen Sensor erstellt. Das Vorgehen dieser Berechnung ist in Abbildung 5 beispielhaft für ein RGB-Bild des Datensatzes dargestellt. Auf Basis des RGB-Bildes (a) und einer im Datensatz ebenfalls vorhandenen Maske (b) wurde ein Tetraeder-Modell (c) der Läsion berechnet. Jedem dieser Tetraeder wurden dann auf Basis der Morphologie und Chromophore des Gewebes optische Eigenschaften zugewiesen und mit einem am ILM entwickelten Programm die Lichtausbreitung im Regime der Transporttheorie simuliert (d). Es wurden für jede im multispektralen Messgerät vorgesehene Wellenlänge und strukturierten Projektion jeweils 10 Simulationen mit leicht variierten optischen Eigenschaften an allen 200 Läsionen des Datensatzes durchgeführt. Insgesamt wurden also 2000 synthetische Messungen erzeugt und als netCDF-Datei gespeichert wie sie später auch vom Messsystem erzeugt werden. Dieser Datensatz wurde dann dem Projektpartner HS-VS für eine erste Entwicklung der neuronalen Netze zur Verfügung gestellt.

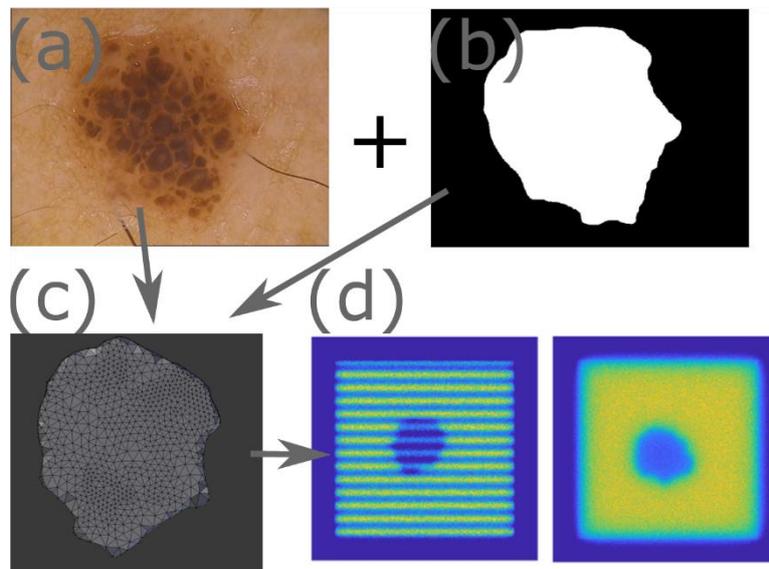


Abbildung 5: Vorgehen zur Simulation der synthetischen Daten: Auf Basis eines klassifizierten RGB-Datensatzes (a) und einer Maske (b) wird ein Tetraeder Netz (c) berechnet und an diesem die Lichtausbreitung im Rahmen der Transporttheorie für unterschiedliche Wellenlängen und Streifen-Projektionen gelöst (vgl. d), Darstellung in Falschfarben.

Im weiteren Verlauf des Projektes wurden dann in Absprache mit HS-VS noch weitere Simulationen der Lichtausbreitung an detaillierteren Hautmodellen zur Erzeugung von synthetischen Daten erstellt. Hierzu wurde, wie in Abbildung 6 gezeigt, aus einem RGB-Bild einer Hautläsion und einem definierten Schichtenmodell der Haut eine 3D-Chromophorverteilung erzeugt und an dieser mit Hilfe einer Monte-Carlo Simulation die Lichtausbreitung berechnet. Hierdurch war es möglich, Unterschiede in der Chromophor-Konzentration innerhalb der Läsion zu modellieren. Die somit erzeugten, synthetischen Messdaten wurden bei HS-VS zum Vortraining der KI verwendet.

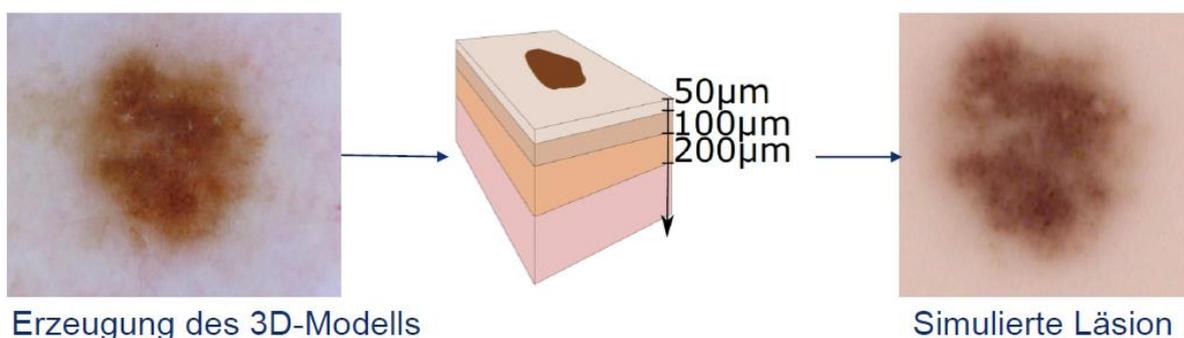


Abbildung 6: Schema zur Generierung realistischer, synthetischer Daten der multispektralen Messung bei unterschiedlichen Ortsfrequenzen: Anhand von RGB-Bildern aus einem Datensatz wurde eine realistische Maske zur Erzeugung einer 3D-Chromophorverteilung mit unterschiedlichen, der Haut entsprechenden Schichten (Epidermis, Dermis, Subkutis, Muskel), erstellt. Auf Basis dieser 3D-Chromophorverteilung wurde dann die Lichtausbreitung mit Hilfe einer Monte-Carlo Simulation berechnet und synthetische Messdaten erzeugt.

2.2.2 AP2.2 – Optische, geometrische und physiologische Charakterisierung der Hautläsionen

Es wurde anhand von Simulationen der Lichtausbreitung an Läsionsmodellen untersucht, welche spektralen Bereiche und Ortsfrequenzen für die Detektion morphologischer Änderungen der Läsionen

am geeignetsten sind. Hierbei hat sich gezeigt, dass insbesondere höhere Ortsfrequenzen im nahinfraroten Spektralbereich für die Klassifizierung der Läsionen zusätzliche Informationen liefern. Hierzu sind in Abbildung 7 die Ergebnisse der Simulation einer Läsion mit 1 mm Tiefe und 2 mm mal 4 mm Ausdehnung dargestellt. Zunächst wurde entsprechend einem gesunden Nävus lediglich die Konzentration an Melanin im Bereich der Läsion im Vergleich zur Umgebung erhöht. Die Simulation der Lichtausbreitung zeigt dann im sichtbaren Spektralbereich das typische Erscheinungsbild eines Muttermals (vgl. Abbildung 7 oben). Für diesen Fall, dass der Kontrast rein durch eine unterschiedliche Konzentration an Melanin zustande kommt, ist im nahinfraroten Spektralbereich bei 850 nm und 940 nm kein Kontrast zwischen umgebender Haut und Läsion mehr vorhanden (Abbildung 7 unten, links). Der Grund hierfür ist die deutliche Abnahme der Absorption von Melanin in diesem Spektralbereich. Des Weiteren wurde angenommen, dass sich die Morphologie des Gewebes bei Melanomen so unterscheidet, dass sich dadurch die Streuung um 10% ändert, zum Beispiel durch eine Veränderung der Zellkerndichte oder Größe. Der visuelle Unterschied dieser Änderung ist in Abbildung 7 im oberen RGB-Bild veranschaulicht. Im rechten Teil des Bildes wurde für den Bereich der Läsion ein um 10% erhöhter reduzierter Streukoeffizient im Vergleich zur umgebenden Haut simuliert. Der Unterschied ist nur im oberen Teil des Bildes bei direktem Vergleich zwischen linker und rechter Seite zu erahnen. Im nahinfraroten Spektralbereich (Abbildung 7 unten, rechts) zeigt sich jedoch bei Messung der remittierten Amplitude bei einer Ortsfrequenz von $f=0,8/\text{mm}$ eine Kontrastumkehr zwischen Läsion und umgebender Haut.

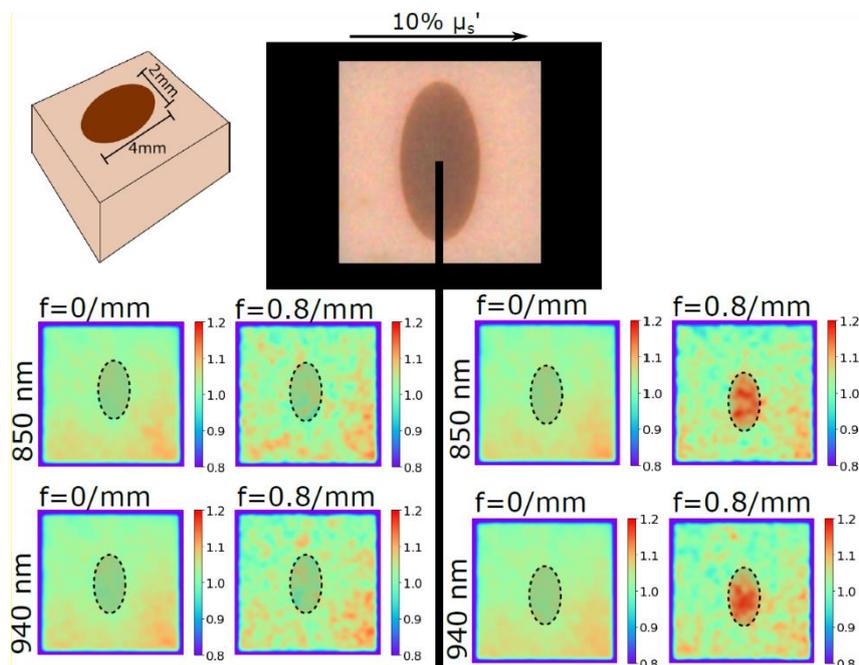


Abbildung 7: Simulation der Lichtausbreitung an einem Läsionsmodell wie oben links dargestellt. Es wurde eine Änderung des reduzierten Streukoeffizienten von 10% in der Läsion aufgrund morphologischer Veränderung des malignen Gewebes angenommen. Oben in der Mitte ist für diese beiden Fälle ein simuliertes RGB-Bild dargestellt, nur bei direktem Vergleich (obere Hälfte) ist ein Unterschied zu erkennen. Unten sind Ergebnisse von Simulationen bei den Wellenlängen 850 nm und 940 nm für homogene Beleuchtung ($f=0/\text{mm}$) und strukturierter Beleuchtung ($f=0,8/\text{mm}$) in Falschfarben dargestellt. Eine Kontrastumkehr im Vergleich zur homogenen Beleuchtung ($f=0/\text{mm}$) ist bei hohen Ortsfrequenzen ($f=0,8/\text{mm}$) zu sehen.

Das heißt, aufgrund der erhöhten Lichtstreuung wird aus dem Bereich der Läsion mehr Licht remittiert als von der Umgebung. Wohingegen bei homogener Beleuchtung ($f=0/\text{mm}$) wie für den vorherigen Fall kein Kontrast zu erkennen ist, bzw. aufgrund der höheren Absorption im Bereich der Läsion sogar weniger Licht remittiert wird. Der Grund hierfür ist, dass durch die Bildgebung mit strukturierter Beleuchtung in Abhängigkeit von der verwendeten Ortsfrequenz Licht unterschiedlicher Tiefen detektiert werden kann. Hierbei gilt allgemein, je höher die Ortsfrequenz umso kürzer sind die Lichtwege innerhalb des Gewebes und somit wird die Messung empfindlicher auf die oberflächennahen Bereiche. Alle bisherigen multispektralen Verfahren zur Klassifizierung von Hautläsionen basieren lediglich auf der Messung mit homogener Beleuchtung ($f=0/\text{mm}$). Interessant ist, dass sich hier im Nahinfraroten für sehr dicke Läsionen (bereits fortgeschrittene Stadien) ebenfalls eine Kontrastumkehr im Bereich der Läsion zeigt.

Die in diesem Arbeitspaket entwickelten Methoden sind außerdem Grundlage für das in AP5 dargestellte Gewebeoptikmodell und dessen inverse Lösung (Meilenstein M2.2).

2.3 AP3 – Referenzdiagnostik (NMI)

In diesem Arbeitspaket wurden neben der klinischen/pathologischen Diagnostik in der Hautklinik zusätzlich molekulare Biomarker auf Protein und mRNA Ebene erfasst und für den weiteren Einsatz in der Referenzdiagnostik evaluiert. Diese zusätzlichen quantitativen Datensätze ermöglichen eine nähergehende Bewertung und Klassifizierung der zugrundeliegenden Melanome.

Zudem wurde mit Hilfe von Patienten-abgeleiteten, organtypischen *in vitro* Systemen die Leistungsfähigkeit der Hyperspektraltechnologie erprobt. Hierzu wurde mit der Hautklinik ein Prüfplan erstellt und bei der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen eingereicht, um die Prüfung eines Prototyps zur hyperspektralen Bildgebung mit intelligenter Diagnostik an Hautkrebspatienten zu ermöglichen. Notwendige Arbeiten mit den Patienten wurden von Medizin-Doktoranden an der Hautklinik erfolgreich durchgeführt. Der hierfür genehmigte Prüfplan (Projektnummer 012/2020BO2) umfasst den möglichen Einschluss von bis zu 500 Patienten mit einer Hauttumor-Verdachtsdiagnose, die an der Universitätshautklinik Tübingen aufgrund des Malignitätsverdachts zur Operation vorstellig wurden. Insgesamt wurden 154 Patienten für die Untersuchungen mit dem Prototyp vor der Operation nach erfolgter Aufklärung und Einverständniserklärung rekrutiert. Diese Patienten umfassten gutartige Nävi ($n=38$; 25 %), bösartige maligne Melanome ($n=19$; 12 %), Basalzellkarzinome ($n=48$; 31 %), Plattenepithelkarzinome ($n=21$; 14 %) sowie andere Läsionen ($n=28$; 18 %). Neben klinischen, makroskopischen Aufnahmen wurden mikroskopische Aufnahmen der histologischen Präparate (Hämatoxylin und Eosin Färbungen) nach erfolgter Exzision der Läsionen angefertigt. Diagnosen sowie digitale Daten in Form von Bilddateien wurde den Projektpartnern in pseudonymisierter Form zur Verfügung gestellt. Das Durchschnittsalter der Studienkohorte betrug 67 Jahre (20-97 Jahre). Beispiele von drei Nävi, drei Melanomen und drei Basalzellkarzinomen sind in Abbildung 8 dargestellt. Die Histopathologie bildet den Goldstandard zur Diagnosestellung und wurde für das Projekt Intelligente Diagnostik als Referenz genutzt.

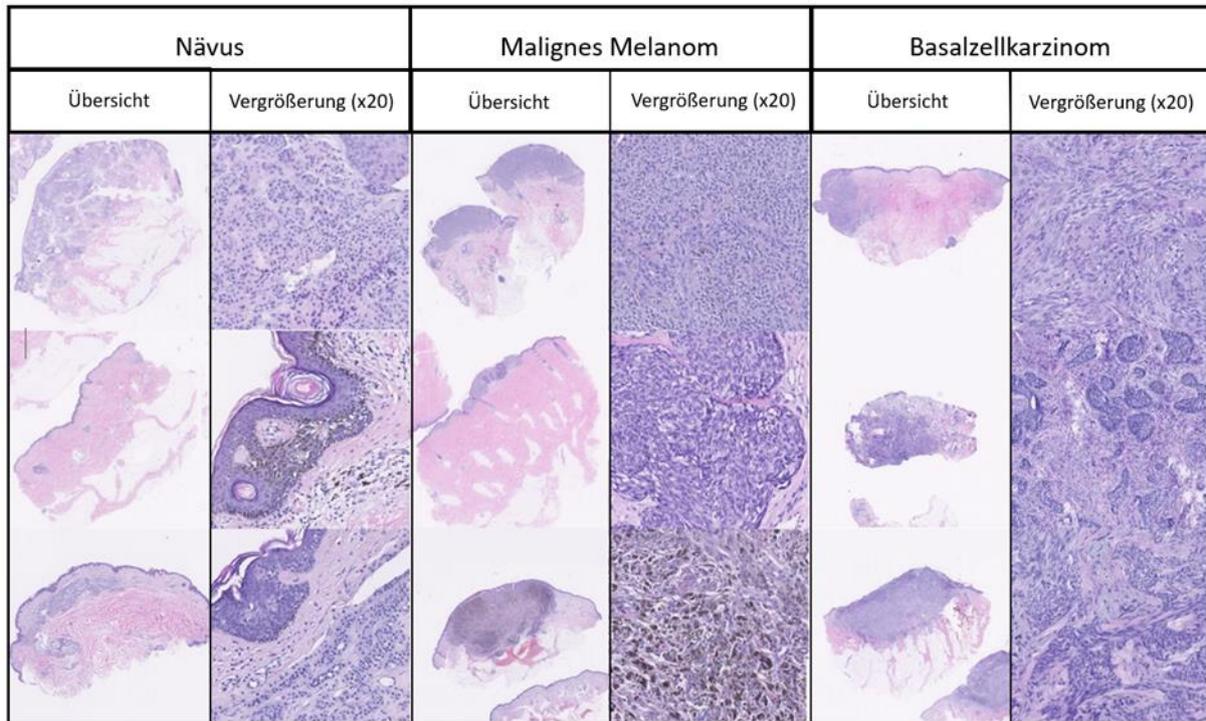


Abbildung 8: **Beispiele zur Histologie der untersuchten Tumore im Projekt Intelligente Diagnostik.** Dargestellt sind je drei Beispiele von bösartigen kutanen Melanomen (links), gutartigen Nävi (mittig) und Basalzellkarzinomen (rechts) in je einer Übersichtsvergrößerung und mit einer mikroskopischen 20x Vergrößerung.

In enger Zusammenarbeit mit der Hautklinik wurden geeignete Datensätze von öffentlich zugänglichen Datenbanken analysiert, um mögliche prognostische Markergene/-Proteine für maligne Melanome mit schlechter Prognose zu identifizieren. Die Basis der Analysen bildeten verfügbare Transkriptomdaten von 22 Primärmelanomen, die bezüglich der Ausbildung eines Rezidivs innerhalb von 24 Monaten, d.h. dem Wiederauftreten der Tumorerkrankung nach initial eingeleiteter Therapie, charakterisiert worden waren². Des Weiteren konnte auch auf bereits vorhandene Datensätze vom NMI und von der Hautklinik zugegriffen werden.

Es wurden sechs Gene identifiziert, die sich bei Vergleich „Rezidiv(+) versus Rezidiv(-)“ deutlich in ihren Expressionswerten unterschieden. Diese sechs Gene umfassten:

- **HHATL:** Hedgehog Acyltransferase Like
- **XIST:** X Inactive Specific Transcript
- **TCL1A:** T Cell Leukemia/Lymphoma1A
- **CST2:** Cystatin SA
- **SLAMF9:** SLAM Family Member 9
- **LUZP4:** Leucine Zipper Protein 4

Zur Messung des mRNA Expressionsniveaus dieser Kandidatengene in durch die Hautklinik bereitgestellten, Patienten-abgeleiteten Melanozytenkulturen (Tabelle 5) wurde aus diesen zunächst RNA (und genomische DNA (gDNA; zum Einsatz in der Genotypisierung mittels CAST-PCR, s.u.)) isoliert und durch

² TCGA SKCM - The Cancer Genome Atlas Skin Cutaneous Melanoma; <https://portal.gdc.cancer.gov/projects/TCGA-SKCM>

reverse Transkription in cDNA umgeschrieben. Diese wurde unter Verwendung vorab identifizierter spezifischer TaqMan Geneexpression Assays, bestehend aus geeigneten Primerpaaren und Detektionssonden für die jeweiligen Zielgene, mittels durchsatzfähiger quantitativer Real-Time PCR (qRT-PCR, TaqMan) analysiert. Als gesunde Referenzprobe kam dabei cDNA aus nicht transformierten, gesunden Melanozyten zum Einsatz.

Tabelle 5: Übersicht der durch die Hautklinik (Universität Tübingen) bereitgestellten Proben zur Bestimmung der Genexpression ausgewählter Kandidatengene und des BRAF Mutationsstatus. Die jeweiligen Melanozyten sind als tiefgefrorene Zellpellets (~ 1x10⁶ Zellen/Probe) zur Präparation von total RNA (Verwendung in Genexpressionsanalysen) sowie gDNA (CAST-PCR) herangezogen worden.

ID	Zell-Passage / Replik	Ursprung/Patientengewebe
62_1_1	8	TÜMel 62_1 Melanommetastase
62_1_2	8	TÜMel 62_1 Melanommetastase
62_1_1	9	TÜMel 62_1 Melanommetastase
62_1_2	9	TÜMel 62_1 Melanommetastase
62_1_1	10	TÜMel 62_1 Melanommetastase
62_1_2	10	TÜMel 62_1 Melanommetastase
PDX123_1	A	TÜMel 123_1 Melanommetastase
PDX123_1	B	TÜMel 123_1 Melanommetastase
PDX123_1	C	TÜMel 123_1 Melanommetastase
PDX168	A	TÜMel 168 Melanommetastase
PDX168	B	TÜMel 168 Melanommetastase
PDX168	C	TÜMel 168 Melanommetastase
FM 20.07.19		Kontrolle Melanozyten 1
FM 7.8.19		Kontrolle Melanozyten 2

Für vier der getesteten Kandidatengene konnte in den bearbeiteten Proben Expression mittels qRT-PCR nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich ein deutlicher Trend zu einer gegenüber der gesunden Kontrolle massiv gesteigerten Genexpression in den tumorabgeleiteten Proben (Abbildung 9). Lediglich im Fall von HHATL wurde in den Melanomproben 62_1 und PDX123_1 ein unverändert niedriges bis nicht nachweisbares Expressionsniveau bestimmt.

Das Expressionsniveau von vier der analysierten Kandidatengene zeigt sich somit im Vergleich mit gesunden Kontrollproben tumorspezifisch verändert. Darüber hinaus weisen die untersuchten tumorabgeleiteten Proben unterschiedlicher Herkunft Unterschiede hinsichtlich der Expressionshöhe der einzelnen Gene auf. Ein quantitativer Nachweis der beschriebenen Gene mittels qRT-PCR kann somit in weiteren Studien zur Unterstützung der Tumorklassifizierung Einsatz finden. Eine grafische Übersicht der erhaltenen Ergebnisse zur Expression der einzelnen Kandidatengene findet sich in Abbildung 10.

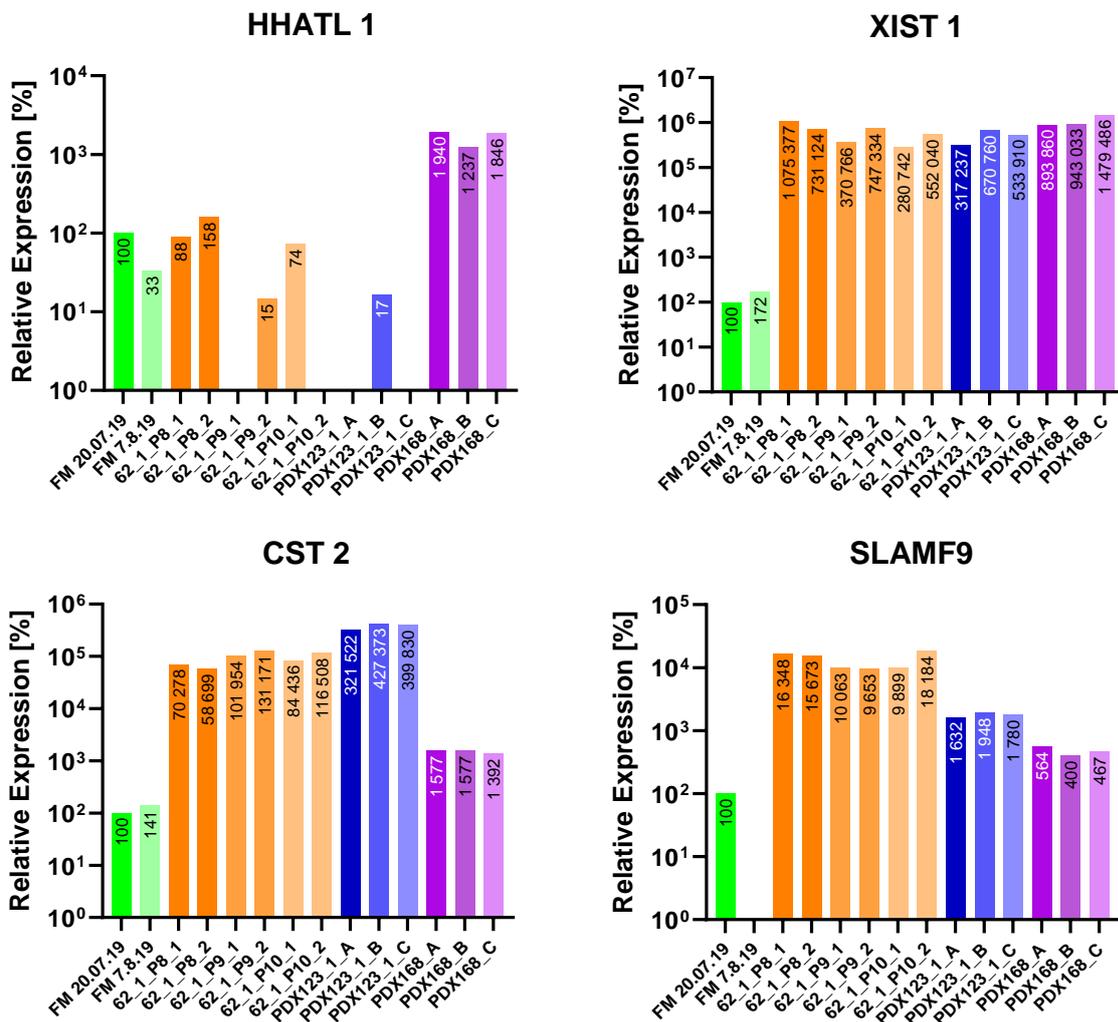


Abbildung 9: Ergebnis der Genexpressionsanalyse potenzieller prognostischer Markergene für maligne Melanome. Dargestellt sind relative Expressionsniveaus der angegebenen Gene, jeweils normalisiert auf die Kontrollprobe FM 20.07.19 (100 %).

Neben der erfolgten Genexpressionsanalyse sind erhaltene Melanozyten (Tumor, gesund) mittels CAST-PCR (competitive allele-specific TaqMan® PCR) hinsichtlich des Mutationsstatus von BRAF untersucht worden. Dabei lagen zunächst die bei Melanomen beschriebenen Mutationen V600K und V600E im Fokus. Die CAST-PCR nutzt mutationsspezifische Primer in Kombination mit hochspezifischen Oligonukleotiden zur Blockade einer entsprechenden Bindungsstelle auf Wildtypallelen, um auftretende Mutationen auch im Bereich von nur 1/1000 (mutiertes Allel/Wildtypallel) sicher und bei Bedarf im Durchsatz nachzuweisen. Nach Aufbau entsprechender Routinen am NMI unter Verwendung geeigneter Mutation Detection Assays wurden gDNA-Proben der jeweiligen Melanozytenkulturen auf den Mutationsstatus BRAF V600K und V600E getestet. Für PDX168 wurde dabei ein Mutationsstatus von > 99,9% für das V600E Allel nachgewiesen (Abbildung 10).

Das Verfahren der CAST-PCR ist somit erfolgreich zum Nachweis des Mutationsstatus eingesetzt worden und bietet sich aufgrund seiner Sensitivität für nachgelagerte Analysen von verschiedenartigem Probenmaterial an. Dabei können weitere krankheitsassoziierte Allele mit einbezogen werden, um die molekulare Charakterisierung von patientenabgeleitetem Probenmaterial weiter zu schärfen.

	62_1	PDX123_1	PDX168
HHATL	→	→	↗
XIST	↑	↑	↑
TCL1A			
CST2	↑	↑	↗
SLAMF9	↑	↗	↗
LUZP4			
BRAF V600K*	-	-	-
BRAF V600E*	-	-	+

*: Detection by Competitive allele-specific TaqMan (CAST) PCR

Abbildung 10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Genexpressionsanalyse und Bestimmung des BRAF Mutationsstatus. Pfeile geben die Veränderung der jeweiligen Genexpression im Vergleich zur gesunden Kontrollprobe an.

Im zweiten Block des Arbeitspakets wurde der Schwerpunkt auf den Nachweis Tumor-spezifischer Veränderungen in der Proteinexpression und Modifikationen gelegt. Diese Arbeiten adressieren nicht nur die genetischen Veränderungen, die ursächlich für die Entstehung von Tumoren sind, sie erlauben es die durch Mutationen bedingten phänotypischen Änderungen zu erfassen. So ist es möglich Änderungen in der Proteinexpression zu vermessen und eine Deregulation zentraler Signalübertragungswege in den Tumoren zu erkennen. Die Erfassung derartiger Änderungen erlaubt eine funktionelle Klassifizierung primärer Melanome, die über eine reine Mutationsanalyse hinausgeht und Hinweise auf wirksame Therapiekonzepte geben kann. Die am NMI etablierte DigiWest Technologie ermöglicht es den Zustand der zellulären Signaltransduktion in individuellen Tumoren umfassend darzustellen. Hierzu wurden die entsprechenden intrazellulären Signalmoleküle semiquantitative erfasst, die eingesetzte Technik generiert eine hohe Datentiefe, bleibt dabei aber weitgehend vergleichbar mit der Standardmethodik „Western-Blot“. Es wurden neben der Proteinexpression, der semiquantitative Nachweis von Proteinmodifikationen und der Aktivierungsstatus einer Vielzahl von Proteinen (phosphorylierte/nicht-phosphorylierte Proteinvarianten) dargestellt.

Die Basis der Analysen bildete ein Assaypanel, das nach Recherche im „The Cancer Genome Atlas“³ und in eigenen Proteomdatensätzen aufgebaut wurde. In einem iterativen Prozess konnten ca. 140 Antikörper definiert werden, die relevante Informationen zum Aktivierungsstatus zentraler regulatorischer Signalwege liefern und es erlauben definierte Subtypen des Melanoms zu erkennen. Der Einsatz dieses Melanom-spezifischen Assaypanels erfolgte auf den in der Hautklinik etablierten Tumor/Hautmodellen und auf primärem resektiertem Tumorgewebe. Hierzu war es notwendig, die bestehenden Analyseprotokolle zu modifizieren, sodass auch in Hautmodellen (Schnittkulturen und Xenograft-Systeme) relevante Daten generiert werden können. Das eingesetzte, standardisierte Lyse-Protokoll erlaubt es ca. 50 µg Protein aus 300.000 Zellen mit sehr guter Reproduzierbarkeit zu isolieren, ausreichend Material um das komplette Assaypanel zu vermessen. Proteinexpressionsanalysen wurden mit der am NMI etablierte DigiWest Technologie durchgeführt, einer neuartigen Technologie, die entwickelt wurde, um den Zustand der zellulären Signaltransduktion in Tumoren umfassend darzustel-

³ <https://portal.gdc.cancer.gov/projects/TCGA-SKCM>

len. Hierzu wurden die entsprechenden intrazellulären Signalmoleküle semiquantitative ähnlich zu einem Western Blot erfasst. Abbildung 11 zeigt die Auswertung einer solchen Signalübertragungsanalyse; hier werden die komplexen Daten einer Versuchsreihe, die während der Anpassung des DigiWest System an Xenograft Modelle mit primären humanen Melanomzellen ermittelt, integriert und in einer Heatmap visualisiert.

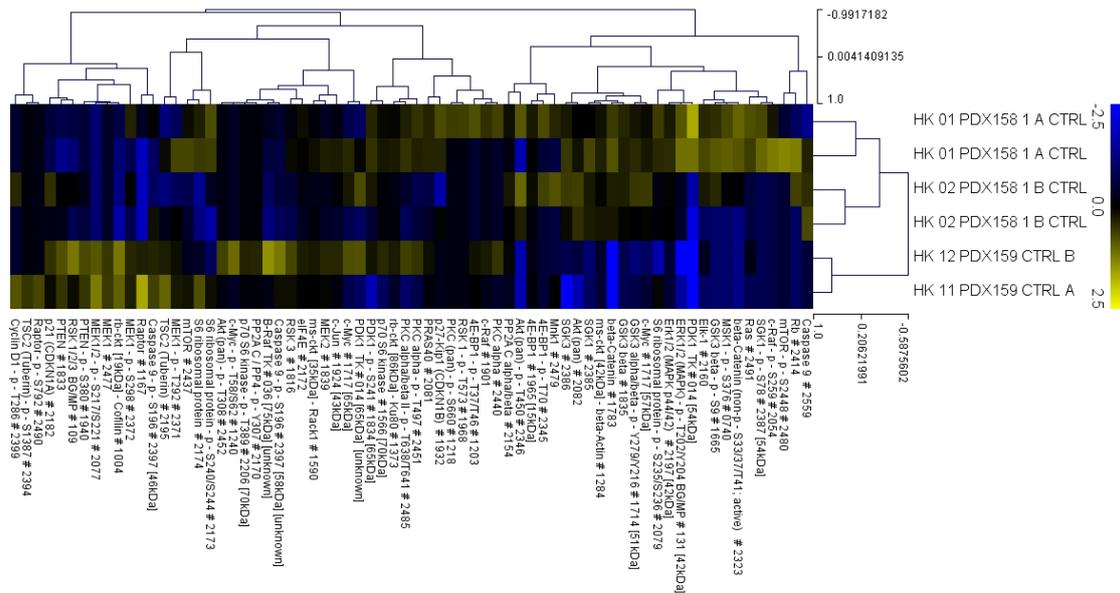


Abbildung 11: Ergebnis der Proteinexpressionsanalyse von Tumor-Xenograft Modellen. Die gezeigte Heatmap zeigt die Validierung des etablierten DigiWest System an Xenograft Modellen, in denen primäre humane Melanomzellen genutzt werden. Aus ca. 300.000 Tumorzellen wurden 50 µg Protein gewonnen, 15 µg wurden in dieser DigiWest Analyse eingesetzt. Nach Größentrennung der Proteine wurde das Melanom-spezifische Assaypanel zur Expressionsanalyse eingesetzt. Zur Visualisierung der Daten wurden die erhaltenen Daten median-zentriert und logarithmiert und Expressionsunterschiede (als Abweichung vom Median) farblich kodiert. Die generierte Heat-Map (nach hierarchischer Cluster Analyse, Pearson Correlation, complete linkage) zeigt Ähnlichkeiten zwischen den untersuchten Proben und erlaubt es co-regulierte Proteine zu definieren.

In enger Zusammenarbeit mit der Hautklinik wurde das Analysesystem genutzt und in primären Melanom-Schnittkulturen potenzieller prognostischer Markergenen für die Behandlung maligner Melanome darzustellen. Hierzu wurden ex-vivo Behandlungen der kultivierten Tumoren mit verschiedenen etablierten anti-Tumormedikamenten durchgeführt und behandlungstypische Biomarkermuster erstellt. Das aufgebaute System erlaubt es die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsschemata ex-vivo zu evaluieren und damit das für dem Patienten wirksamste Medikament / die wirksamste Kombination aus Medikamenten zu ermitteln (Abbildung 12).

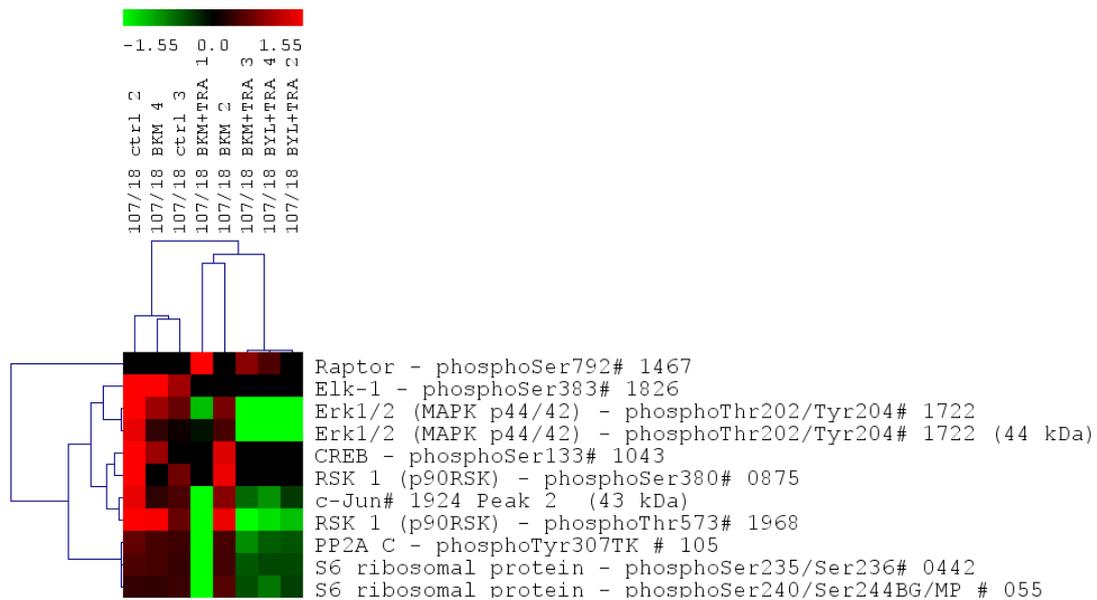


Abbildung 12: **Proteinexpressionsanalyse in primären Melanom-Schnittkulturen**; Darstellung eines Proteinclusters, das nach ex-vivo Behandlung Veränderungen der zellulären Signalübertragung anzeigt. Serielle Schnittkulturen eines malignen Melanoms eines Patienten wurden angelegt und ex-vivo mit verschiedenen Medikamenten/Medikamentenkombinationen behandelt. Im DigiWest (je 15 µg Tumorprotein) wurde die Expression von 123 Proteinen/Proteinvarianten detektiert und Expressionsunterschiede (als Abweichung vom Median) nach Medianzentrierung und Logarithmierung farblich kodiert. Der gezeigte Ausschnitt der generierten Heat-Map (hierarchischer Cluster Analyse, Pearson Correlation, complete linkage) zeigt auffällige Unterschiede in der zellulären Signalübertragung, die durch Behandlung mit den verschiedenen Substanzen induziert werden. Solche Cluster können indikativ für die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmöglichkeiten eines individuellen Tumors sein.

2.4 AP4 – Optisches Messsystem (HS-S/ILM)

In Arbeitspaket 4 wurden iterativ mehrere optische Messsysteme zur Früherkennung von Melanomen mit Hilfe der multispektralen, strukturierten Beleuchtung und hyperspektralen Bildgebung konzipiert, entwickelt und aufgebaut.

Zunächst wurde in AP 4.1, basierend auf Vorarbeiten am ILM, ein Funktionsdemonstrator für erste klinische Messungen aufgebaut. Basierend auf den ersten Erkenntnissen aus der Klinik, wurde in AP 4.2 ein verbessertes System entwickelt und aufgebaut, u.a. mit einer mikrooptischen Lichtquelle für die hyperspektrale, strukturierte Beleuchtung. In AP 4.3 wurde eine optimierte mikrooptische hyperspektrale Detektionseinheit für die Melanomerkennung entwickelt und umgesetzt. Wesentliche optische Komponenten der beiden Messsysteme wurden mit dem Nanoscribe-System additiv gefertigt und bei HS-S galvanisch abgeformt und mittels Spritzprägeverfahren aus Kunststoff repliziert.

Mit den in AP 4 erzielten Ergebnissen wurden auch die in Tabelle 3 gelisteten Meilensteine erreicht.

Tabelle 6: Status Meilensteinerreichung Arbeitspaket 7

Meilenstein	Beschreibung	Status
M4.1	Multispektrale Lichtquelle für die strukturierte Beleuchtung aufgebaut und charakterisiert	erreicht
M4.2	Mikrooptische Lichtquelle für die hyperspektrale, strukturierte Beleuchtung aufgebaut	erreicht
M4.3	Mikrooptische hyperspektrale Detektionseinheit aufgebaut	erreicht

2.4.1 AP 4.1 - Multispektrales Messsystem

Zunächst wurden am ILM ein erstes Funktionsmuster zur Messung der multispektralen Remission mit strukturierter Beleuchtung für die Durchführung der klinischen Studie aufgebaut und validiert (Meilensteine M4.1, M5.1). Dieses System basiert im Wesentlichen auf einem System, welches am ILM in einem vorangegangenen AIF Projekt entwickelt wurde und für das das ILM den Otto-von-Guericke-Preis 2020 erhalten hat. Es wurde hinsichtlich eingestrahelter Lichtleistung optimiert, um die Belichtungszeit zu reduzieren und die gesamte Messdauer auf weniger als 2 s zu verkürzen und damit für den klinischen Einsatz praktikabel zu machen. Die kürzere Messdauer führt außerdem zu einer weiteren Reduktion von Bewegungsartefakten.

Das gesamte System besteht, wie in Abbildung 13 zu sehen, aus dem Messkopf, einem teilautomatisierten OP-Mikroskop-Stativarm und einem Computer. Sowohl der Stativarm als auch der verwendete Computer und alle Netzteile sind kommerzielle Geräte und besitzen eine CE Zertifizierung. Der am ILM speziell für das Projekt erstellte Messkopf ist folgendermaßen aufgebaut:

Als Strahlungsquelle kommen neun verschiedenfarbige Hochleistungs-LEDs zum Einsatz. Deren Licht wird mit Hilfe einer speziellen, kostengünstig herstellbaren Optik, bestehend aus additiv gefertigten Kollimationslinsen, Kunststoffstab zur Homogenisierung und Abbildung des Endes auf die Haut, überlagert. Die maximale Strahlungsleistung beträgt in 2 cm Entfernung zum Messkopf weniger als 36 mW/cm^2 , womit das Messgerät nach EU-Norm 270106 für künstliche optische Strahlung sowohl augen- als auch hautsicher ist. Das heißt, es kann zu keiner Schädigung durch Verbrennungen bei direkter Beleuchtung der Augen oder der Haut kommen. Eine ausführliche Betrachtung der Emissionsgrenzwerte auf Grundlage der in Deutschland geltenden Normen wurde ebenfalls durchgeführt. Des Weiteren beinhaltet der Messkopf ein Filterrad, welches die Projektion unterschiedlicher Streifenmuster (Ortsfrequenzen) erlaubt. Für die Bildaufnahme kommen zwei kommerzielle Industriekameras (IDS UI-3062SE-M) zum Einsatz.

In enger Absprache mit dem FZI wurde außerdem eine einfache Messsoftware entwickelt, um, solange sich die Datenmanagement-Plattform noch in der Entwicklung befindet, bereits Messungen durchführen zu können und die Daten entsprechend der in Abschnitt 2.7 beschriebenen Benamungskonvention als netCDF-Datei zu speichern. Perspektivisch soll der Messkopf d.h. die Messsoftware (in Abstimmung mit dem FZI) direkt mit der Datenmanagement Plattform kommunizieren.

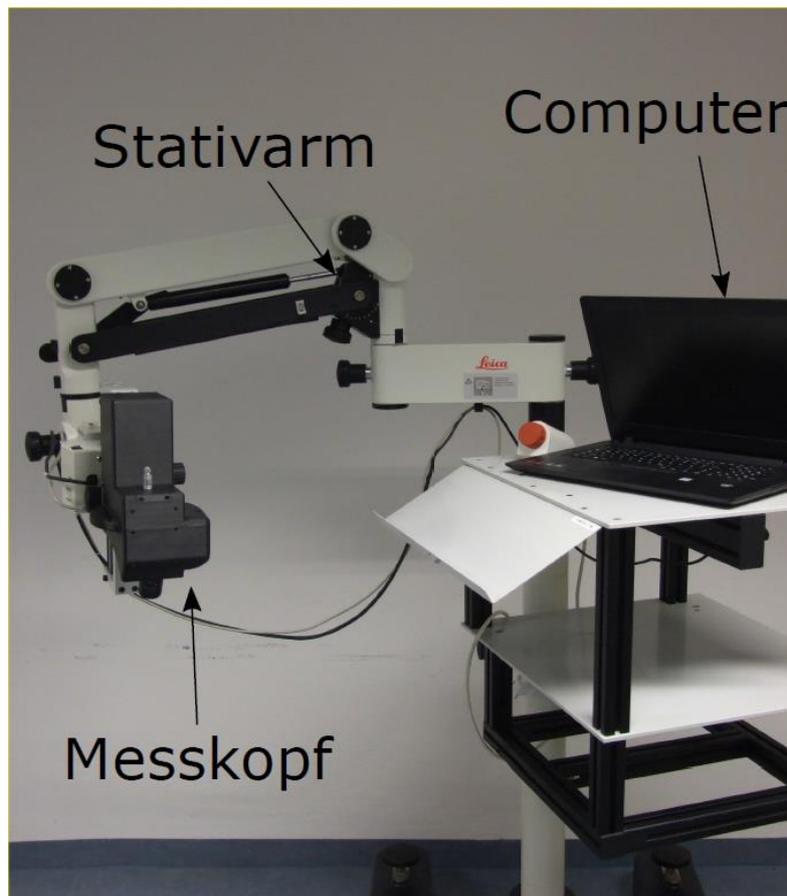


Abbildung 13: Gesamtes, multispektrales Messsystem für die klinische Studie, bestehend aus Messkopf, Stativarm und Computer zur Visualisierung und Datenaufnahme.

2.4.2 AP4.2 – Entwicklung und Aufbau einer mikrooptischen Lichtquelle für die hyper-spektrale, strukturierte Beleuchtung

Ein wichtiges Projektziel war die Entwicklung einer miniaturisierten multispektralen Lichtquelle mit einer für die Fragestellung optimierten Performance, um eine breite und sichere Verwendbarkeit des neuen Diagnosekonzepts im Krankenhaus und bei niedergelassenen Ärzten sicherzustellen. Ein solches mikrooptisches System ist Voraussetzung für eine möglichst breitgestreute Gewinnung der für die Entwicklung und Verifikation der KI-Algorithmen erforderlichen Felddaten.

Hauptaufgabe des ILM war das komplette Optikdesign und die Erzeugung der Masterstrukturen mit dem Nanoscribe-System. Außerdem war das ILM für das Gesamtsystem inkl. Gehäuse und die mit dem Kamerasystem synchronisierte Ansteuerung der Lichtquelle verantwortlich.

Das dafür erarbeitete erste Konzept verfügt über 45 LED basierte Lichtquellen mit neun verschiedenen Wellenlängen mit je vier verschiedenen Mustern und einem Hellfeldbild (s. Abbildung 14). Über ein mehrstufiges Linsensystem wird das Licht jeder LED zunächst kollimiert und dann über einen speziellen Wabenkondensator und einer nachgeschalteten Fourierlinse homogenisiert. Durch eine unscharfe Abbildung der vier verschiedenen binären Masken, die jeweils im Brennpunkt der Fourierlinsen stehen, soll in der Probenebene ein sinusförmiges Muster erzeugt werden. Dazu wird jedes Muster über eine einzelne zunächst nach Unendlich abgebildet und dann alle Muster über eine gemeinsame Linse überlagert auf den Probenort abgebildet.

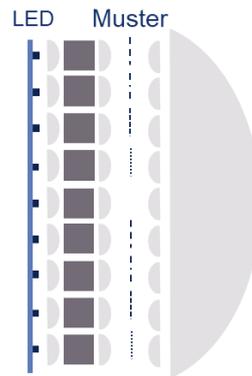


Abbildung 14: Erarbeitetes Konzept für die miniaturisierte multispektrale Lichtquelle.

Auf Basis des erarbeiteten Konzepts wurde dann das Optikdesign erstellt. Hierzu wurde zunächst für die ausgewählten LED-Typen Strahldaten beschafft und darauf aufbauend der vordere Teil aus LED, angepasster Kollimationsoptik und Wabenkondensator simuliert und optimiert. Das zweistufige Mikrolinsensystem für den Wabenkondensator ist bereits als Fresneloptik ausgelegt und damit mit dem Nano-scribe-System fertigbar, als Teil der mit HS-S geplanten Prozesskette für eine kostengünstige Herstellung. Abbildung 15 zeigt die resultierende, gewünschte sehr homogene Intensitätsverteilung im Fokus der Fourierlinse.

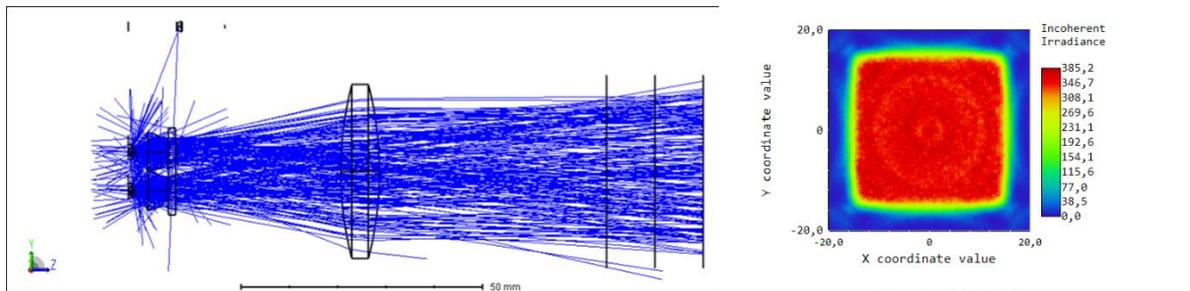


Abbildung 15: Optikdesign der miniaturisierten Lichtquelle mit LED, Kollimation und Fresnellinsen-Wabenkondensator; hier beispielhaft für zwei rote Leds und ohne Abbildungsstufe für die Muster-Implementierung; rechts: resultierende Intensitätsverteilung.

Noch während der nachfolgenden Entwicklung der Abbildungsstufe für die Streifenmuster-Generierung stellte sich heraus, dass die vorgesehenen binären Masken nicht in der notwendigen Qualität beschafft werden können. Deshalb wurde das Konzept für die Implementierung eines kommerziellen Mikrospiegel-Arrays („DMD“, Vialux GmbH) zur Mustergenerierung angepasst.

In dem neuen Konzept werden die neun verschiedenen farbigen LEDs zunächst über ein zweiseitiges Mikrolinsen-Array kollimiert, dann mittels Wabenkondensator plus nachgeschalteter Fourierlinse homogenisiert und gemischt. Die Ebene der homogenen Verteilung fällt dabei mit der Ebene des Mikrospiegelarrays zusammen. Das dort generierte Streifenmuster wird dann über ein geeignetes Objektiv auf die Hautoberfläche abgebildet (Abbildung 16).

Auf Basis des Konzepts und den Kenngrößen des DMDs wurde dann das Optikdesign erstellt (s. Abbildung 17). Die leistungsschwache, aber wichtige 950nm-LED (ein erstes Ergebnis der klinischen Untersuchungen) ist jetzt in der Mitte des Arrays angeordnet, wo man die höchste Gesamtlichtausbeute erzielt. Die Kollimationslinse wurde für jede LED einzeln und auf Basis deren Strahldaten optimiert. Die

Mikrolinsen des Wabenkondensors mussten ebenfalls nochmals angepasst werden und sind so ausgelegt, dass vor jeder LED ein einzelnes im Spritzguss hergestelltes und identisches Mikrolinsen-Element positioniert wird. Die Fourierlinse ist auf die neuen Anforderungen bzgl. des DMD ausgelegt und als (kostengünstiges) Standardbauteil beziehbar. Die in Abbildung 17 dargestellte resultierende Intensitätsverteilung auf dem DMD ist im zentralen Bereich sehr homogen und fällt lediglich an den Ecken aufgrund von Vignettierung an dem Prisma vor dem DMD stark ab. Da der DMD überstrahlt wird, spielt diese Vignettierung jedoch keine Rolle. Die Abbildung des Musters auf die Hautoberfläche wird über ein Standard-Objektiv realisiert.

Für die anschließend erfolgte Realisierung des Systems wurde zunächst die Mechanik konstruiert, wobei alle Komponenten auf einer gemeinsamen Basisplatte angeordnet sind. Die Kollimationslinsen sind als ein Bauteil ausgeführt, das bereits Komponenten zur Befestigung auf der Leiterplatte enthält und an der HS Aalen in der Arbeitsgruppe von Prof. Heinrich additiv gefertigt wurde. Für die additive Fertigung des Mikrolinsenarrays wurde zunächst mit dem Nanoscribe-System die Masterstruktur (9x9 Mikrolinsen) gedruckt und an HS-S weitergegeben.

Die Halterung für die spritzgegossenen Wabenkondensoren besteht aus zwei metallischen Gittern. Diese wurden mittels Drahterodieren hochpräzise gefertigt. In der Konstruktion der Bauteile wurde eine Entformungsschräge von drei Grad vorgesehen, welche ebenfalls in die Halterungsgitter eingearbeitet wurde. Eine Selbstzentrierung der Bauteile zueinander und zu den LEDs wird somit möglich. Zusätzlich sind Bohrungen vorgesehen, um die Halterung in den Strahlengang der Optik einpassen zu können.

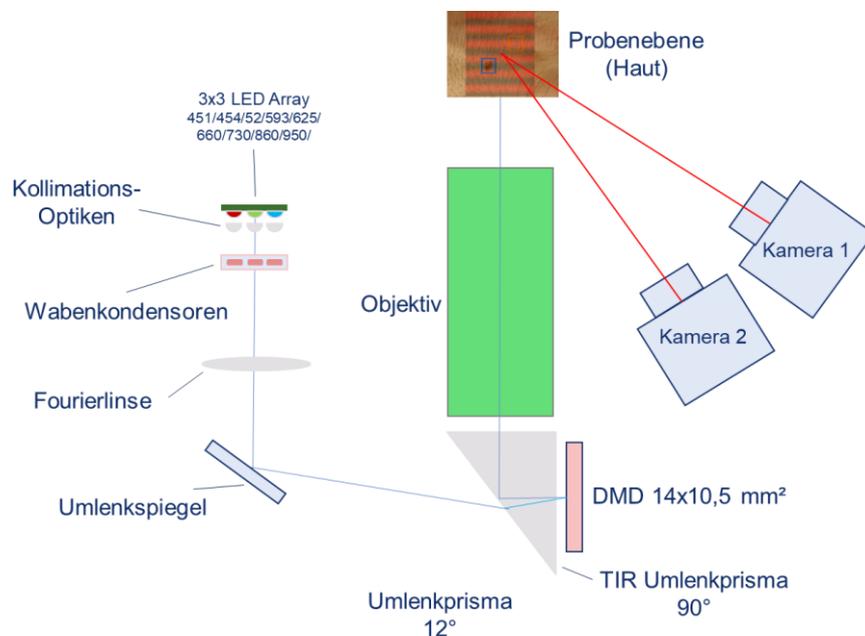


Abbildung 16: Zweites, umgesetztes Konzept für die multispektrale Lichtquelle mit strukturierter Beleuchtung über DMD.

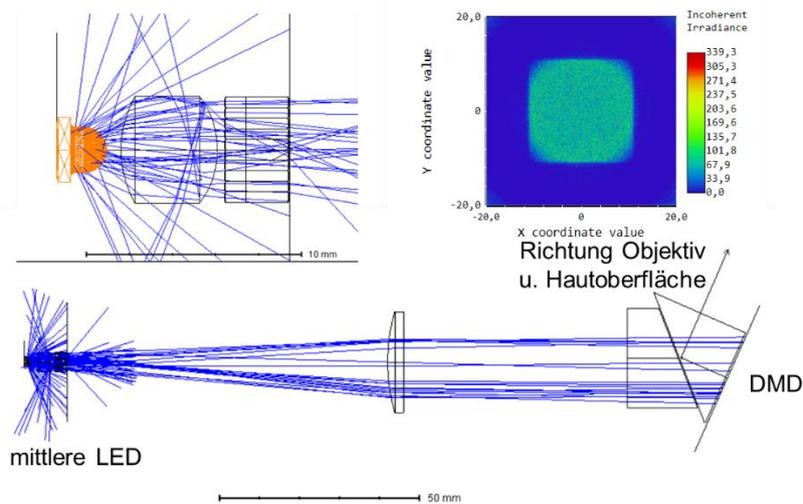


Abbildung 17: Links unten: Optikdesign der miniaturisierten Lichtquelle mit LED, Kollimation und Fresnellinsen-Wabenkondensator; Fourierlinse, Prismenanordnung und DMD; links oben: Detail zur LED-Kollimation und Homogenisierung; rechts oben: resultierende Intensitätsverteilung.

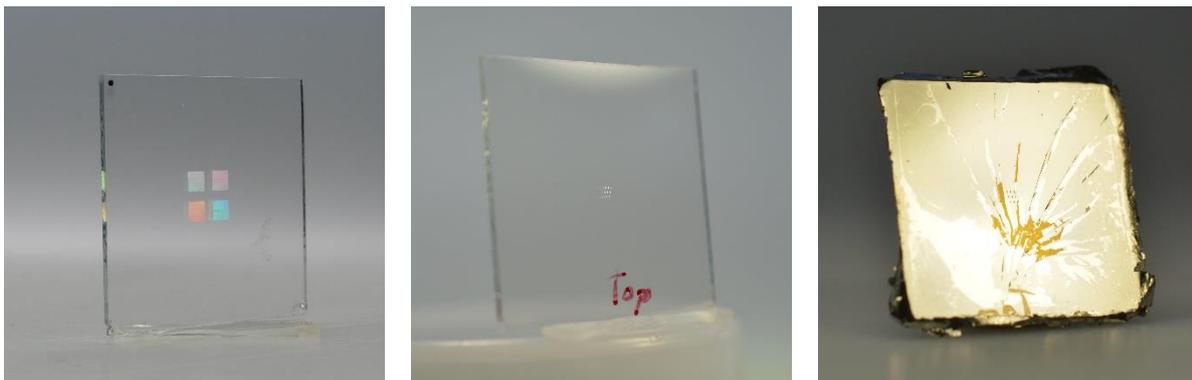


Abbildung 18: a) Die vom ILM hergestellte Masterstruktur auf einem ITO-beschichteten Glasträger. Die optische Gitterstruktur wird mittels 2-Photonenlithographie aus vielen Einzelstrukturen zusammengesetzt. b) die am HS-S hergestellte Teststruktur ebenfalls mittels 2-Photonenlithographie. c) Die mittels Galvanotechnik abgeformte Struktur in Nickel weist noch starke Verunreinigungen an der Oberfläche auf. Die für den Prozess benötigte Sputterschicht, sowie Teile der ITO-Beschichtung des Objektträgers scheinen bei der Entformung mit abgelöst zu werden.

Auf Basis der vom ILM bereitgestellten Daten und Master wurden in Zusammenarbeit mit HS-S miniaturisierte optische Bauteile in Kunststoff hergestellt, um die Möglichkeit einer kostengünstigen Reproduktion von prototypischen Bauteilen, welche mittels 2-Photonenlithographie gefertigt wurden, zu ermöglichen. Die Prozesskette sieht vor, mittels Nanoscribe-System eine optische Struktur (z.B. Mikrolinsenarray oder optisches Gitter) zu fertigen und diese im Anschluss mit Methoden der galvanischen Abformung in Metall zu replizieren und schließlich als Spritzgusswerkzeug-Einsatz zu nutzen. Die Prozesskette ermöglicht durch den Übertrag in ein Spritzgusswerkzeug die Herstellung vieler – qualitativ gleichbleibender – Bauteile, welche die ursprünglich hergestellte Masterstruktur genau abbilden. Die Herstellung großer Bauteilmengen in Kunststoff reduziert, trotz hoher Initialkosten, die Kosten eines Einzelbauteils auf wenige Cent, während ein mittels 2-Photonenlithographie hergestellter Prototyp schnell mehrere tausend Euro kosten kann. Auch die Herstellungszeit der Bauteile reduziert sich durch

das Massenherstellungsverfahren Spritzguss erheblich. Während funktionale Prototypen mit dem Nanoscribe-System mehrere Tage bis Wochen drucken, können im Spritzguss mehrere hundert Teile innerhalb eines Tages produziert werden, was wiederum eine Kosten-Effizienz-Steigerung darstellt.

Der von ILM definierte Wabenkondensator wurde als doppelseitiges Mikrolinsenarray ausgelegt. Zusätzlich bestand die Herausforderung hierbei, aus einseitig strukturierten Nanoscribe-Strukturen (eine rückseitige Strukturierung ist in dem Nanoscribe System nicht möglich) ein doppelseitig strukturiertes Bauteil herzustellen. Es wurden daher am ILM zwei identische Nanoscribe Masterstrukturen hergestellt. Beide bildeten das gleiche Mikrolinsenarray ab. HS-S hat von beiden Strukturen im Anschluss eine galvanische Abformung vorgenommen. Hierzu wurden additiv gefertigte Rahmen hergestellt, welche die Masterstrukturen in dem Galvanikbad halteten. Nachdem die Proben mittels PVD beschichtet und elektrisch kontaktiert wurden, konnte ein gleichmäßiger Nickelauftrag realisiert werden. Dabei wurde eine Aufwachsrate von ca. 1 mm/Tag erreicht. Nach der Trennung von Bauteil und Masterstruktur (Entformung) (s. Abbildung 19, Mitte) mussten die Bauteile zur Weiterverarbeitung vorbereitet werden, um später passgenau in das Spritzgusswerkzeug integriert zu werden. Die im Nickel abgeformten Strukturen enthalten oftmals noch Reste der Masterstrukturen, welche beim Entformvorgang mit abgerissen werden. In diesem Fall waren es Reste des Nanoscribe IP-S-Resins, welcher zur Herstellung der Nanoscribe-Masterstrukturen verwendet wurde. Der Resin ist nach dem Belichten und Aushärten stark quervernetzt und daher sehr resistent gegen klassische Lösungsmittel für Kunststoffe (z.B. Aceton). Die Empfehlungen zur Entfernung beläuft sich daher auf das Veraschen mittels Sauerstoffplasma oder einer Temperierung im Ofen bei $>600^{\circ}\text{C}$. Da beide Möglichkeiten auch einen Einfluss auf die Nickelstrukturen hatten (Verfärbungen, thermische Verformung), wurden zusätzliche chemische Möglichkeiten zum Entfernen des Kunststoffresins aus den Kavitäten des Nickels erprobt.

Die Verwendung von AZ-100 Remover (MicroChemicals GmbH) in Kombination mit konzentrierter Kalilauge hat sich dabei als zielführend herausgestellt und die organischen Kunststoffreste konnten erfolgreich aus den Kavitäten gelöst werden. Im Nachgang wurden die Nickelbauteile mit einem leicht löslichen Schutzlack versehen und in einem Kugler Micromaster 5x Ultrapräzisionsfräszentrum nachbearbeitet. Die Nickelbauteile konnten entsprechend mit der nötigen Präzision in dem Spritzgusswerkzeug eingebaut werden.

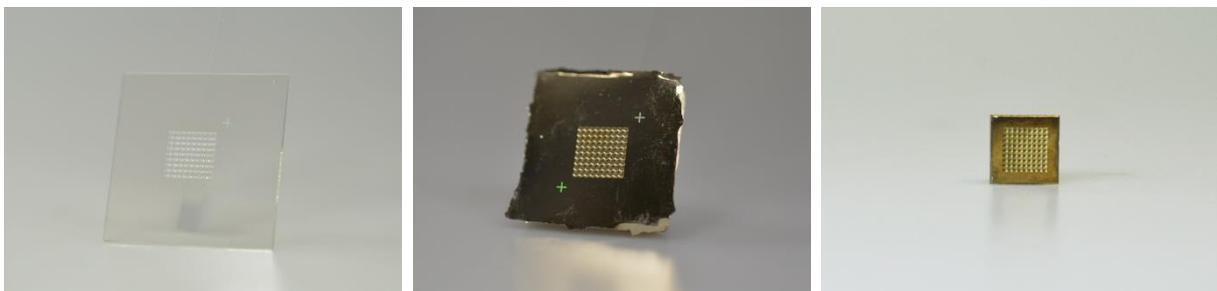


Abbildung 19: Die Prozesskette zur Herstellung von Spritzgusswerkzeugeinsätzen aus Nanoscribe-Masterstrukturen. Der finale Einsatz (rechts) hat eine Kantenlänge von 7 x 7 mm und kann in ein Spritzgusswerkzeug integriert werden.

Hierzu wurden mehrere Konzepte erarbeitet, welche den Einbau ermöglichen. Umgesetzt wurden letztendlich zwei dieser Konzepte für verschiedene Arten von Bauteilen. Für den Wabenkondensator wurde eine Klemmung der Nickeleinsätze vorgesehen. Für die Klemmung wurde einer der Einsätze in

den beweglichen Werkzeugstempel eingepasst und fixiert. Das passende Gegenstück wurde entsprechend in der Gegenplatte auf der unbeweglichen Auswerferseite des Werkzeugs eingepasst. Die zwei Werkzeugseiten mit den Nickeleinsätzen sind in der Abbildung 20 dargestellt. Eine große Herausforderung hierbei war die relative Ausrichtung der Mikrolinsenarrays zueinander. Dazu wurde die Einpassung in die Werkzeugteile so ausgelegt, dass sie die Ausrichtung der Nickeleinsätze zueinander mit der gleichen Genauigkeit der Werkzeughälften zueinander ermöglichte. Diese liegt bei unter 20 µm Toleranzabweichung.

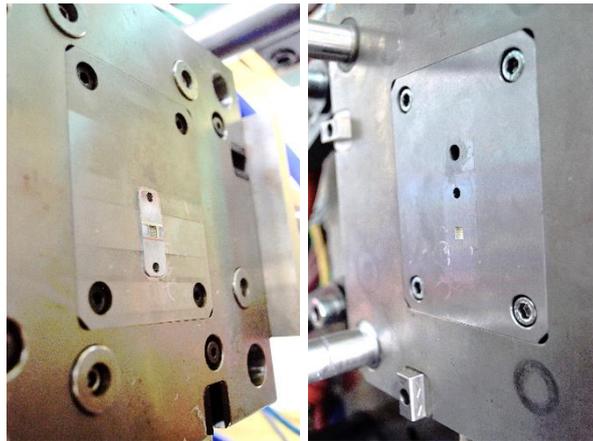


Abbildung 20: Auf der Düsen- und Auswerferseite des Spritzgusswerkzeugs wurde jeweils ein Nickeleinsatz für die Herstellung des zweiseitig strukturierten Wabenkondensators integriert.

Mit Hilfe der eingepassten Einsätze konnten im Anschluss die Wabenkondensoren entsprechend der Vorgaben auf einer Arburg 370A Spritzgussmaschine abgemustert werden.

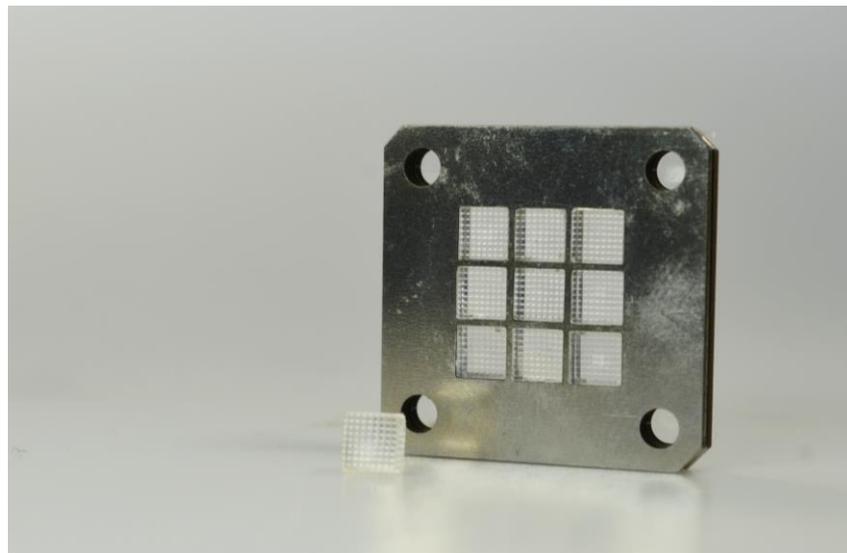


Abbildung 21: Die abgemusterten Wabenkondensatoren konnten in die vorgesehene Halterung eingepasst werden.

Für die Herstellung wurde das Spritzprägeverfahren verwendet, um eine möglichst hohe Abbildungsgenauigkeit beim Herstellen der Strukturen zu ermöglichen. Das Einpassen der Bauteile in die vorgesehene Halterung war nach der erfolgreichen Abmusterung ebenfalls möglich (s. Abbildung 21). Obwohl eine quantitative optische Charakterisierung der Bauteile zu jetzigem Zeitpunkt noch aussteht,

sind bei rein visueller Begutachtung keinerlei Schlieren oder Streuzentren erkennbar. Die erfolgreiche Reproduktion der durch 2-Photonenlithographie gefertigten Masterstrukturen mittels galvanischer Replikation und anschließendem Spritzguss konnte erfolgreich gezeigt werden. Der Einbau der gefertigten Linsen in den optischen Strahlengang und deren Erprobung steht zum jetzigen Stand noch aus.

2.4.3 AP4.3 – Entwicklung und Aufbau einer mikrooptischen hyperspektralen Detektionseinheit

In diesem Arbeitspaket wurde, ebenfalls basierend auf den Ergebnissen der klinischen Messungen, eine mikrooptische hyperspektrale Detektionseinheit aufgebaut. Großer Vorteil ist die zu erwartende Verkürzung der Messdauer durch die parallelisierte Erfassung aller Spektralkanäle.

Ausgangspunkt stellt das in einem vorangegangenen Gemeinschaftsprojekt der Innovationsallianz (IDAK) zusammen mit HS-S entwickelte und realisierte mikrooptische HSI-System dar. Als wesentlicher Nachteil hat sich das dort verwendete kommerzielle Transmissionsgitter erwiesen, insbesondere deshalb, da der daraus resultierende schräge Lichteinfall der 1. Beugungsordnung ($20^\circ - 30^\circ$) auf den Kamerachip die Auswahl an geeigneten Kameras signifikant einschränkt.

Nach gemeinsamer Erstellung des Lasten- und Pflichtenhefts wurde deshalb zunächst ein verbessertes und neuartiges Konzept mit einem Mikrolinsenarray in Fresnel-Ausführung sowie einem rückseitig aufgebracht „Geradsichtgitter“ favorisiert (s. Abbildung 22, links). Dabei verbessert die Anordnung nicht nur erheblich die Abbildungsqualität und die Sensitivität, sondern verringert auch noch den Bau- und den Justageaufwand. Die schräg aufgebracht, dafür jedoch segmentierten Gitterstrukturen ermöglichen einen senkrechten Einfall des Lichts der ersten Beugungsordnung auf den CCD- bzw. CMOS-Chip. Damit steht ein sehr breites Spektrum an handelsüblichen Kamerachips zur Auswahl, was sich auch positiv auf die Gesamtkosten auswirken dürfte.

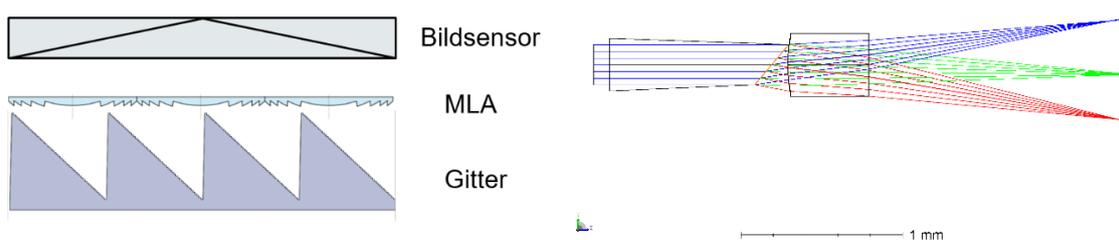


Abbildung 22: Links: Konzept des hybriden Bauteils, bestehend aus Fresnel-Mikrolinsenarray und neuartigem Geradsichtgitter mit dahinterliegendem CCD-Chip; rechts: Optikdesign der Struktur, mit resultierendem Strahlverlauf durch eine Mikrolinse für drei unterschiedliche Wellenlängen.

Basierend auf dem Konzept wurde das Optikdesign eines geeigneten Geradsichtgitters mit einer Gitterkonstante von 600 Linien pro Millimeter erstellt (s. Abbildung 22, rechts) und dann erste Test-Gitter mit dem Nanoscribe-System ausgedruckt. Bei den darauffolgenden Tests zeigte sich, dass der Grad der Segmentierung einen entscheidenden Parameter für die Funktion darstellt. Sind die einzelnen Segmente zu klein, wirken diese selbst als beugende Struktur und erzeugen eine ungewollte Modulation auf dem gewünschten Spektrum. Deshalb wurden in einem nächsten Schritt mehrere Gitter mit sich verändernder Segmentbreite gedruckt (30 l/Seg, 60 l/Seg, 90 l/Seg und 120 l/Seg). Es zeigte sich, dass ab 90 l/Seg. keine Modulation mehr vorhanden ist. Abbildung 23 zeigt das Beugungsbild mit einer Segmentbreite von 90 Linien pro Segment. Neben den +1. Ordnung, welche das Gitter wie gewünscht

unter einem Winkel von 0° verlässt, ist noch eine weitere Beugungsordnung zu sehen (rechts). Diese entsteht durch Reflektion an der schrägstehenden (45°) diffraktiven Grenzfläche des Gitters und tritt unter einem Winkel von $65^\circ - 70^\circ$ aus. Da so gut wie alle kommerziell erhältlichen Flächensensoren unempfindlich sind für Licht, welches unter einem solch flachen Winkel auftrifft, stellt der direkte Effekt zunächst kein Problem dar. Jedoch kann er durch weitere Reflexion und Streuung zu einem erhöhten Untergrundsignal führen. Daher war ein Ziel im weiteren Verlauf den reflektierten Anteil zu minimieren.

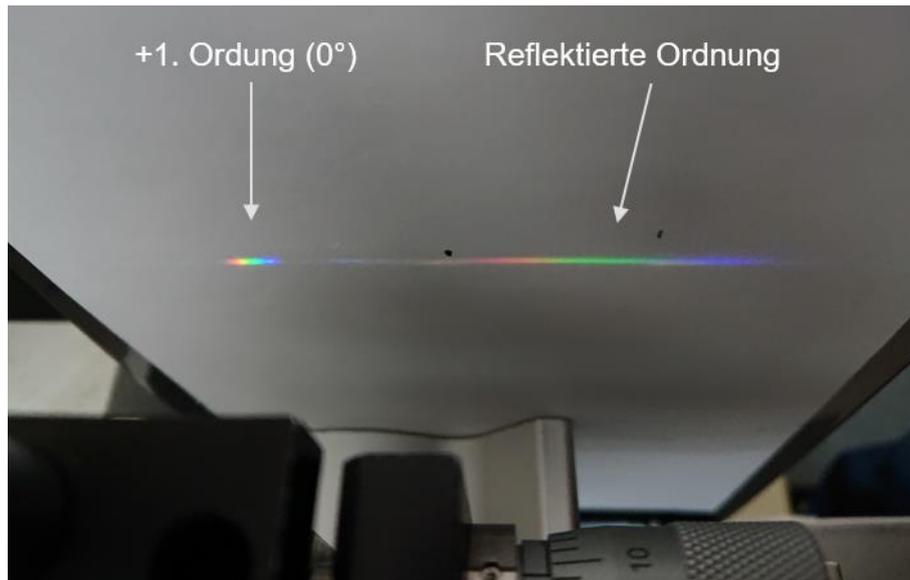


Abbildung 23: Resultierendes Spektrum im Fernfeld bei Beleuchtung mit Weißlicht.

Des Weiteren wurden die Testgitter auf ihre Effizienz hin untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Die jeweiligen Bezugsleistungen waren $\Phi_{0, LED} = 2,09 \mu\text{W}$ und $\Phi_{0, HeNe} = 1,235 \text{ mW}$.

Tabelle 7: Ergebnisse der Effizienzmessung der gedruckten Beugungsgitter mit unterschiedlicher Segmentbreite.

	Weißlicht-LED, $\Phi_{0, LED} = 2,09 \mu\text{W}$		HeNe-Laser (594nm), $\Phi_{0, HeNe} = 1,235 \text{ mW}$	
	$\Phi_{1. \text{ Ordnung}} [\text{nW}]$	Effizienz [%]	$\Phi_{1. \text{ Ordnung}} [\mu\text{W}]$	Effizienz [%]
30 l/Seg.	440	21,0	240	19,4
60 l/Seg.	380	18,2	215	17,4
90 l/Seg.	400	19,1	225	18,2
120 l/Seg.	390	18,7	215	17,4

Ein weiterer Untersuchungspunkt war die Materialauswahl für den Drucklack. Obwohl eigentlich für den Druck mit 25x Objektiv der Lack IP-S empfohlen wird, führt seine Tendenz zur Verrundung zu einer schlechteren Beugungseffizienz am Gitter als bei Verwendung des Drucklacks IP-Dip. Die schlechtere Transmission aufgrund der gelblichen Farbe dieses Lackes ist unerheblich, da das gedruckte Bauteil ja nur als Master für die Abformung verwendet wird. D.h. die letztendlich gemessene Effizienz der finalen Struktur von 20,03 % sollte beim spritzgegossenen Bauteil noch höher liegen. Allerdings führten Probleme hinsichtlich einer unzureichenden Anhaftung von mit IP-Dip gedruckten Strukturen auf dem Träger substraten letztendlich doch zur Verwendung von IP-S.

Damit liegt die Beugungseffizienz des speziellen Geradsichtgitters damit eher unterhalb der Effizienz eines konventionellen Transmissionsgitters mit 600l/mm (GT13-06V, Thorlabs, 32,9%). Dies liegt vermutlich hauptsächlich an Fresnel-Verlusten bei Strahlaustritt an der schrägen Fläche. Andererseits liegt durch die spezielle Anordnung der Auftreffwinkel auf den Kamerachip symmetrisch zu 90°, wodurch hier der Fresnel-Reflex minimiert wird und den entscheidenden Vorteil einer wesentlich höheren Anzahl an in Frage kommenden Kamerachip-Typen bringt.

Insgesamt stellt die Größe der gesamten Struktur von (13,5 x 10,2) mm² in Verbindung mit der nötigen Druckauflösung, um die diffraktive Feinstruktur (Stufenbreite: 1,463 µm; Stufenhöhe: 1,365 µm) ausreichend abzubilden, eine enorme Herausforderung an den gesamten Design- und Druckprozess. Um Aliasing-Effekte zu vermeiden, ist es wichtig darauf zu achten, dass die Druckauflösung (lateral: 0,209 µm; axial: 0,455 µm) stets einen ganzzahligen Teiler der Feinstruktur darstellt. Aufgrund der Gesamtgröße war es nötig, das Bauteil in sechs identische Elemente aufzuteilen, gut sichtbar in Abbildung 24. Dieses Element wurde dann in dem Nanoscribe-Programm DeScribe (Druckvorstufe) prozessiert und anschließend manuell zu einer Gesamtstruktur als finales Druckfile zusammengefügt. Obwohl zur Minimierung von Streuartefakten eigentlich ein Druck senkrecht zu den Gitterlinien hilfreich wäre, erfolgte der Druck parallel zu den Linien und damit mit „nur“ 2 Wochen Druckdauer anstelle von 6 Wochen.

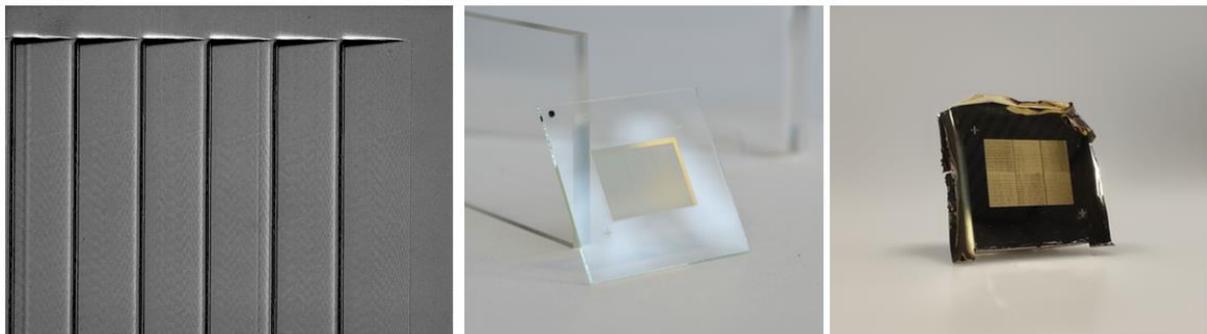


Abbildung 24: Links: Mikroskopische Teilansicht der ausgedruckten Geradsichtgitterstruktur mit Prisma-Segmenten; Mitte: Gesamtansicht der ausgedruckten Gitterstruktur; rechts: Abgeformte Struktur.

Die genannten Herausforderungen gelten auch für die erfolgte Entwicklung, Prozessierung und Druck des zugehörigen Mikrolinsenarrays. Daher sollte auch an dieser Struktur die Replikation in einem Spritzgusswerkzeug verdeutlicht werden, um ebenfalls die kosten- und zeitsparende Produktion solcher Strukturen in Aussicht zu stellen. Entgegen dem ersten Konzept zur Replikation des Wabenkondensors wurden die Gitterstrukturen als einseitiges Bauteil ausgelegt und sollten entsprechend auch als solche im Spritzguss gefertigt werden. Ähnlich dem Wabenkondensator wurden daher auch die Masterstrukturen (2-Photonenlithographie) galvanisch abgeformt und in einen Nickeleinsatz übertragen (s. Abbildung 24 rechts). Im Nachgang wurden auch diese Einsätze von organischen Kunststoffresten befreit und auf die entsprechende Größe gefräst. Im Gegensatz zu dem Wabenkondensator lag die Herausforderung der Teile jedoch in einer möglichst flachen, platzsparenden Bauweise, da der Einbau in ein bestehendes Kamerasystem erfolgen sollte. Daher wurde bei der Art des Einbaus in das Spritzgusswerkzeug ein weiteres Konzept erarbeitet. Um die flache Bauweise des Bauteils zu realisieren, muss das Nickelbauteil eben mit den Werkzeugplatten abschließen. Daher war es nicht möglich die Klemmlösung in diesem Fall zu realisieren. Als alternatives Konzept wurde daher eine Lösung mittels

Vakuum-Ansaugung realisiert. In die gegenüberliegende Platte wurde ein mittels Flycutting bearbeiteter Einsatz eingepasst, welcher eine glatte Bauteilrückseite mit geringer Rauheit ermöglicht. Der bewegliche Stempel auf der Gegenseite wurde so ausgelegt, dass eine Nickelplatte auf der Oberfläche angepasst und mittels Vakuum angesaugt werden kann. Dazu muss der Nickeleinsatz mit der größtmöglichen Präzision im Stempel eingepasst werden. Die Präzision der Bauteile korreliert daher auch direkt mit der Präzision bei der Bearbeitung der Nickeleinsätze.



Abbildung 25: Die Werkzeugeinsätze ermöglichen das Einpassen eines Nickeleinsatzes mittels Vakuumhalterung. Auf der Gegenseite ist ein Werkzeugeinsatz eingearbeitet, welcher eine optische Oberfläche mit einer Rauheit kleiner 20 nm aufweist.

Der in Abbildung 25 dargestellte Werkzeugstempel erlaubt die Ansaugung des Nickeleinsatzes über ein im inneren geführten Vakuumkanal. Die Herstellung der Nickeleinsätze konnte erfolgreich abgeschlossen werden und die Abmusterung der Bauteile (Abbildung 26 und Abbildung 27) konnte ebenfalls durchgeführt werden.

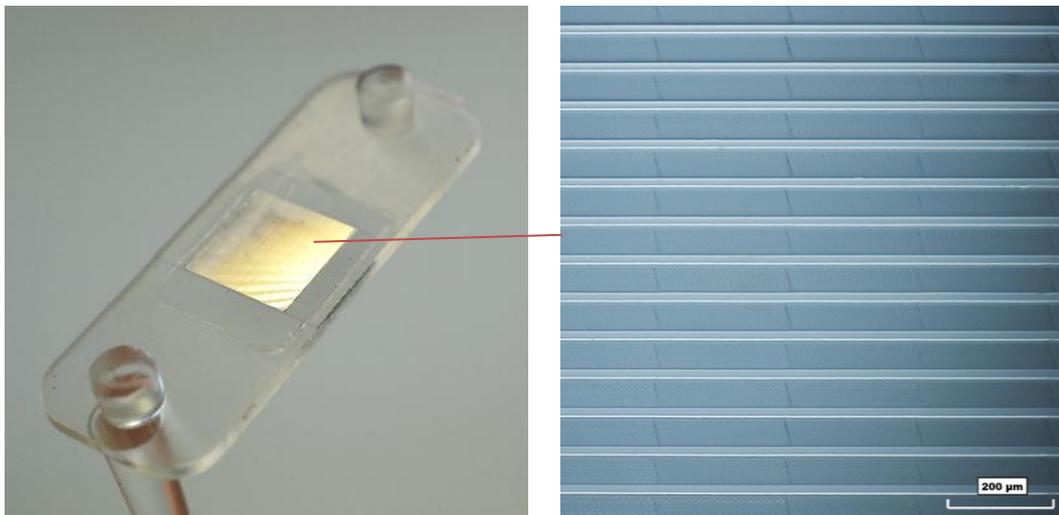


Abbildung 26: Die abgemusterte mikrooptische Gitterstruktur für die hyperspektrale Detektionseinheit.

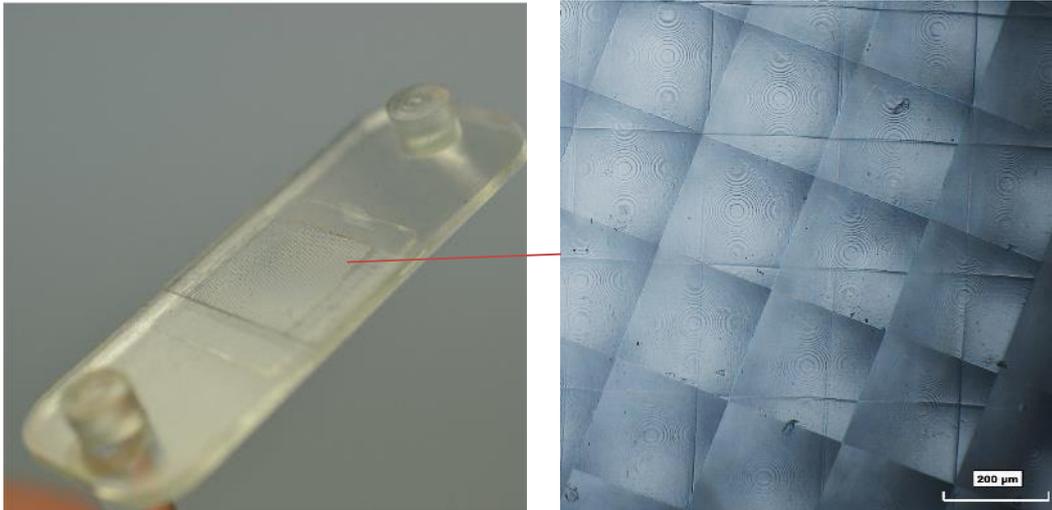


Abbildung 27: Das abgemusterte mikrooptische Fresnell-Linsenarray für die hyperspektrale Detektionseinheit.

Die Bauteile werden im Anschluss in die fertiggestellte Hyperspektrale Detektionseinheit eingebaut. Diese ist in Abbildung 28 dargestellt und besteht aus einer kommerziellen monochromen 1,1“ CMOS-Kamera (U3-3000-SE-M-GL, IDS) mit 4096 x 3000 Pixeln , einem Makroobjektiv (SP 90mm F/2.8 Di MACRO 1:1 VC USD, TAMRON) sowie zwei Adapterringen, wovon einer gleichzeitig zur manuellen Einstellung der Objektivblende dient. Das Objektiv ermöglicht bei einem minimalen Arbeitsabstand von 136 mm eine 1:1 Abbildung. Bei größeren Abständen wirkt es verkleinernd. Somit können auch größere Areale vermessen werden.



Abbildung 28: Hyperspektraler Funktionsdemonstrator, bestehend aus IDS UI-3000-SE-M-GL Kamera, einfaches Aluminium-Drehteil als Adapter, Novoflex MFT Adapter zur Blendensteuerung und Tamron 90 mm Objektiv.

2.5 AP5 – Gewebeoptikmodell- und Gerätevalidierung (ILM)

In Arbeitspaket 5 wurde der für die klinischen Messungen entwickelte und aufgebaute Demonstrator hinsichtlich Messsystem (umfasst Hardware und Messsoftware) validiert sowie die im Rahmen der klinischen Studie aufgezeichneten Daten weiterverarbeitet und HS-VS zur weiteren Verarbeitung zur Verfügung gestellt. Hierbei wurden insbesondere neue Algorithmen zur Demodulation, also der

Bestimmung von Amplitude und Phase aus den Rohdaten der multispektralen strukturierten Beleuchtung, entwickelt und implementiert.

Des Weiteren wurde ein Gewebeoptikmodell zur Bestimmung unterschiedlicher Chromophore auf Grundlage der multispektralen Bilddaten in der Ortsfrequenzdomäne erstellt. Hierzu wurden Verfahren zur Lösung des inversen Problems, also der Bestimmung von Chromophor-Konzentrationen aus zuvor gemessenen multispektralen Reflektanzdaten, entwickelt.

Eine Übersicht der Meilensteine ist in Tabelle 8 gegeben.

Tabelle 8: Status Meilensteinerreichung Arbeitspaket 5

Meilenstein	Beschreibung	Status
M5.1	Multispektraler Demonstrator validiert	erreicht
M5.2	Hyperspektrale Demonstratoren validiert	teilweise erreicht*

Abweichend zum ursprünglich angedachten Arbeitsplan konnte der komplett integrierte, hyperspektrale Demonstrator nicht vollständig validiert werden. Grund hierfür waren Mehraufwände aufgrund der erforderlichen Anpassung des Gesamtkonzeptes, sowohl des multispektralen als auch des hyperspektralen Systems, im Zuge der klinischen Daten und Erfahrungen.

* Alle Einzelkomponenten und HSI-Kamera validiert, Integration und Validierung des Gesamtsystems ausstehend.

2.5.1 AP5.1 - Validierung des multispektralen Demonstrators

2.5.1.1 Gerätevalidierung und Gewebeoptikmodell

Das makroskopische, multispektrale System wurde anhand von Messungen an, am ILM vorhandenen Gewebeoptikmodellen, getestet und validiert. Erste Messungen an Gewebeoptikmodellen, welche mit unterschiedlichen Methoden am ILM charakterisiert wurden, zeigen relative Abweichungen der absoluten Messwerte von unter 10 %.

Als Beispiel ist in Abbildung 29 die Messung von Probekörpern mit gleichem visuellem Eindruck aber unterschiedlicher Konzentration an Streuern bzw. Absorbern dargestellt. Auf dem Digitalfoto sind diese visuell nicht zu unterscheiden. Die anhand der multispektralen, strukturierten Beleuchtung rekonstruierten Absorptions- und Streukoeffizienten in Abbildung 29 unten erlauben hingegen eine eindeutige Quantifizierung der unterschiedlichen Mikrostruktur (Lichtstreuung, μ_s') sowie Chromophor-Konzentration (Lichtabsorption, μ_a).

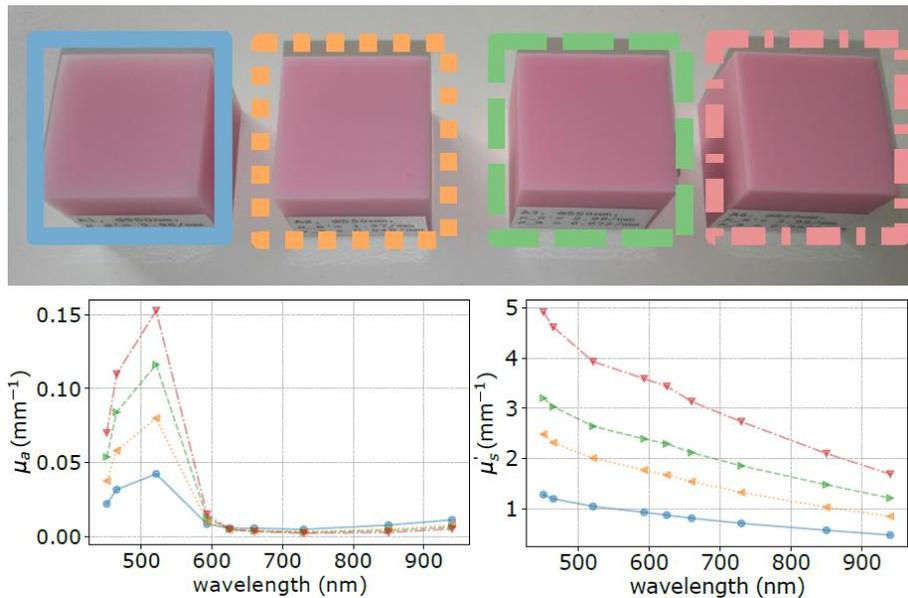


Abbildung 29: Oben ist ein Bild von optischen Phantomen mit unterschiedlicher Streuung und Absorption, aber gleichem visuellen Eindruck dargestellt. Anhand von Messungen der multispektralen, strukturierten Beleuchtung konnten die unten dargestellten Spektren des Absorptions- und des reduzierten Streukoeffizienten modellgestützt bestimmt und somit die unterschiedliche Mikrostruktur (Lichtstreuung) sowie Chromophor-Konzentration quantifiziert werden.

Im Projekt wurde weiter gezeigt, dass anhand absoluter Daten der multispektralen, strukturierten Beleuchtung eine Bestimmung von Chromophor-Konzentrationen durch Lösung des inversen Problems möglich ist. Hierzu wurde das Gewebeoptikmodell aus AP2, bestehend aus Epidermis, Dermis, Subkutis und Muskel verwendet und jeweils die integrale Hämoglobin Konzentration und Sauerstoffsättigung sowie die Melanin-Konzentration in der Epidermis sowie alle Schichtdicken in einem bestimmten Bereich variiert. Diese synthetischen Daten wurden dann verwendet, um wiederum die zuvor definierten Zielkonzentrationen zu bestimmen. Die Genauigkeit der Lösung dieses inversen Problems sind für die zuvor definierten Chromophore in Abbildung 30 für einen Datensatz der Größe 200 dargestellt. Die integrale Sauerstoffsättigung, die Hämoglobinkonzentration sowie die Melanin-Konzentration der Epidermis können prinzipiell aus den absoluten Messdaten der multispektralen, strukturierten Beleuchtung mit einer Genauigkeit von etwa 10 % bestimmt werden. Im Verlauf des Projekts hat sich gezeigt, dass hierfür eine sehr robuste und reproduzierbare Messung notwendig ist. Beim aktuell verwendeten Demonstrator wurde kontaktlos gemessen, wodurch aufgrund der unterschiedlichen Lage der Läsionen zum Fokus Messartefakte entstehen. Diesbezüglich wäre eine Messung in Kontakt mit definiertem Abstand in Zukunft vorteilhaft.

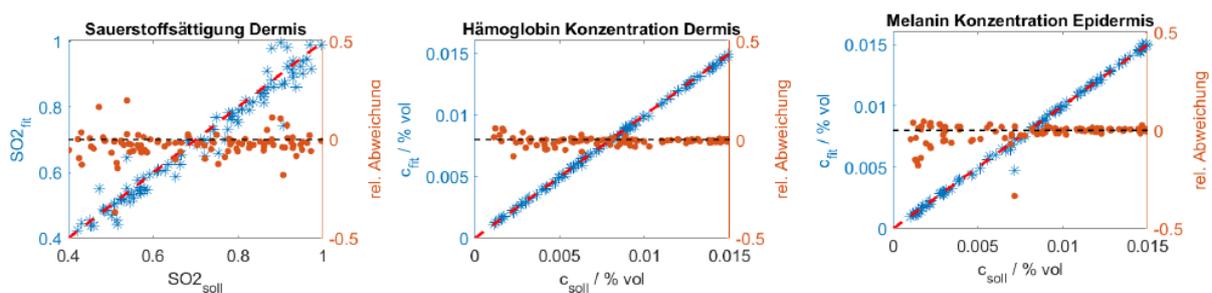


Abbildung 30: Validierung der Bestimmung der Sauerstoffsättigung, der Hämoglobin und Melanin-Konzentration anhand von synthetischen Daten. Dargestellt ist der Soll-Ist-Vergleich sowie deren relative Abweichung.

2.5.1.2 Methodvalidierung anhand von In-vitro-Messungen an Hautmodellen

In Kooperation mit dem NMI und der Hautklinik Tübingen wurden mit einem am ILM vorhandenen Laboraufbau unterschiedliche Hautmodelle vermessen. Insgesamt wurden hierfür von der Hautklinik Tübingen 24 Hautmodelle gezüchtet, von denen jeweils acht, wie in Abbildung 31 dargestellt, vom gleichen Typ waren. Von diesen 24 Modellen waren 16 Melanome und sieben melanozytäre Nävi. Eines der Modelle ist nicht richtig gewachsen und konnte daher nicht gemessen werden.

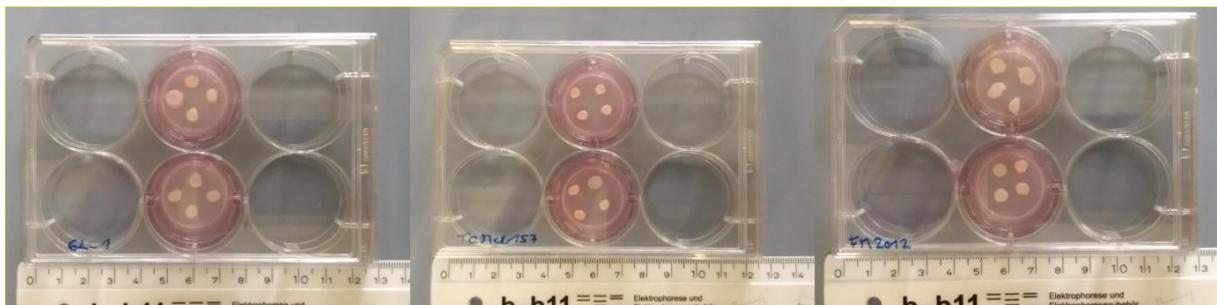


Abbildung 31: Drei Gruppen mit jeweils acht Hautmodellen vom gleichen Zelltyp, wobei zwei dieser drei Typen Melanome und einer normale Melanozyten sind.

Die Messungen wurden zunächst mit einem am ILM entwickelten Algorithmus und einer vor der Messung einmalig durchgeführten Kalibrierung postprozessiert, um die quantifizierbare Reflektanz für die gemessenen Wellenlängen und Ortsfrequenzen zu erhalten. Aus diesen Daten wurde dann, wie in Abbildung 32a) gezeigt, jeweils eine „Region of interest“ (ROI) gewählt und gemittelt. Hierdurch konnte für jedes gemessene Hautmodell ein Datensatz, wie in Abbildung 32b) dargestellt, erzeugt werden. Mit diesen Datensätzen wurde dann eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt, deren Ergebnis in Abbildung 32c) dargestellt ist. Die Daten gruppieren sich klar in drei Bereiche, wobei die Datenpunkte 001 bis 016 eine deutlichere Abgrenzung zu den Punkten 017 bis 023 zeigen. Diese Ergebnisse wurden dem NMI zur weiteren Verarbeitung vorgelegt um diese mit der Referenzdiagnostik zu vergleichen.

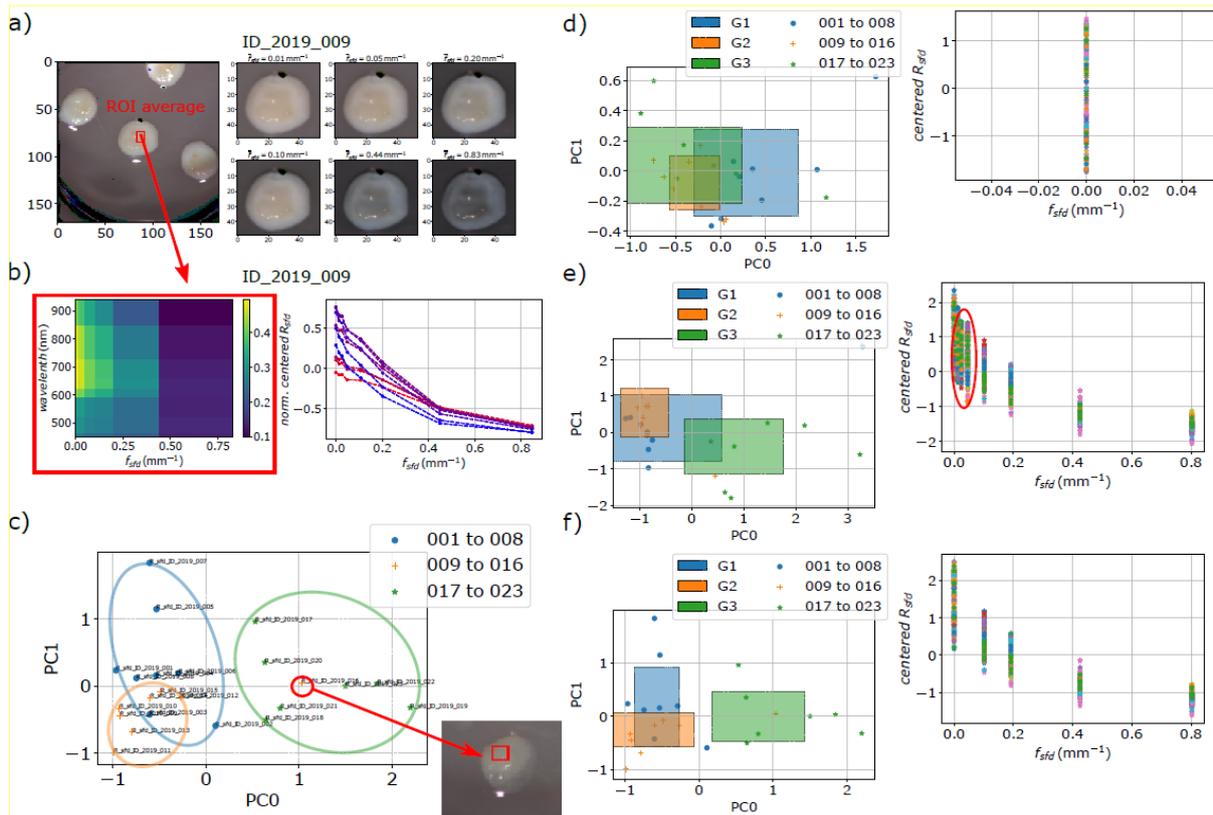


Abbildung 32: a) Aus den Messungen an Hautmodellen berechnetes RGB-Bild, anhand dessen ein ROI, über welches gemittelt wird, bestimmt wurde. b) Über das ROI gemittelte Messdaten. c) Datenpunkte aufgetragen gegen deren jeweilige Hauptkomponenten. d) bis e) Auswertung mit einer unterschiedlichen Teilmenge der gesamten Daten. Die Boxen zeigen den Median mit doppelter Standardabweichung entlang der Achsen.

Ein Vergleich der im Projekt entwickelten Methode mit einer konventionellen multispektralen Messung ohne strukturierte Beleuchtung zeigt jedoch an den Hautmodellen bereits eine deutliche Verbesserung. Hierzu wurde aus den Daten nur ein Teil für die Hauptkomponentenanalyse herangezogen. Dieser Vergleich ist in den Abbildung 32d) bis f) dargestellt: In Abbildung 32a) wurden lediglich die rechts dargestellten Datenpunkte bei der Ortsfrequenz $f=0/\text{mm}$ für die Auswertung herangezogen. Die Gruppen G1, G2 und G3 im Plot links (Hauptkomponente PC0 gegen die Hauptkomponente PC1) sind nicht klar trennbar. Die Boxen, deren Mitte den Median und deren Ausdehnung die doppelte Standardabweichung der zu den einzelnen Gruppen gehörenden Datenpunkten zeigen, überlappen deutlich. Wird stattdessen, wie in Abbildung 32 e) gezeigt, der volle Datenumfang für die Auswertung verwendet, so können klar G1 und G2 von G3 getrennt werden. Der Überlapp von G1 in G3 resultiert aus einem Ausreißer der Gruppe 1, welcher rechts oben in der Ecke liegt. Nähere Untersuchungen ergaben, dass diese Messung bei niedrigen Ortsfrequenzen deutliche Artefakte zeigt. Der Grund hierfür sind Reflexionen, welche sich aufgrund der Probengeometrie (Wells aus reflektierendem Kunststoff und eine nasse reflektierende Oberfläche) ergaben und bei In-vivo-Messungen nicht vorhanden sind. In Abbildung 32f) ist daher noch zusätzlich eine Auswertung unter Exklusion dieser Ortsfrequenzen gezeigt. Ein Ausreißer in G2 bleibt jedoch noch vorhanden, wobei hier bei visueller Bewertung des Hautmodells schon Unregelmäßigkeiten zu erkennen sind. Die Ergebnisse der In-vitro-Messungen konnten durch die Referenzdiagnostik des NMI bestätigt werden.

2.5.1.3 Methodvalidierung anhand von In-vivo-Messungen

Die Daten der In-vivo-Messungen, welche im Rahmen einer klinischen Studie an der Universitätsklinik in Tübingen mit dem Demonstrator gesammelt wurden, umfassen je Messung sechs Ortsfrequenzen und neun spektrale Bänder. In Abbildung 33 links ist die Datenaufzeichnung und mittig der reduzierte Datenumfang exemplarisch dargestellt. Aus diesen 54 Bildern wird anschließend die Modulationsamplitude bei den unterschiedlichen Ortsfrequenzen sowie die Phase anhand eines Demodulationsalgorithmus bestimmt. Im Rahmen des Projekts hat sich gezeigt, dass die seither verwendete n-Phasen Demodulation für In-vivo-Messungen aufgrund von Bewegungsartefakten nicht praktikabel ist. Es wurde daher eine Hilbert-basierte sowie eine iterative N-Phasendemodulation im Rahmen des Projekts implementiert. Aus den demodulierten Bildern lässt sich unter Anwendung einer Kalibrierung des Phasenraums, wie in Abbildung 33 rechts exemplarisch dargestellt, eine 3D-Punktwolke (engl. Point Cloud, PCL) sowie die remittierte Amplitude (Reflektanz, R_{sfd}) für jedes spektrale Band und jede Ortsfrequenz bestimmen. Diese stellen dann die Datengrundlage für die weitere KI-basierte Klassifizierung dar. Die klinischen Daten wurden dementsprechend am ILM weiterverarbeitet und HS-VS zur Entwicklung einer KI weitergegeben.

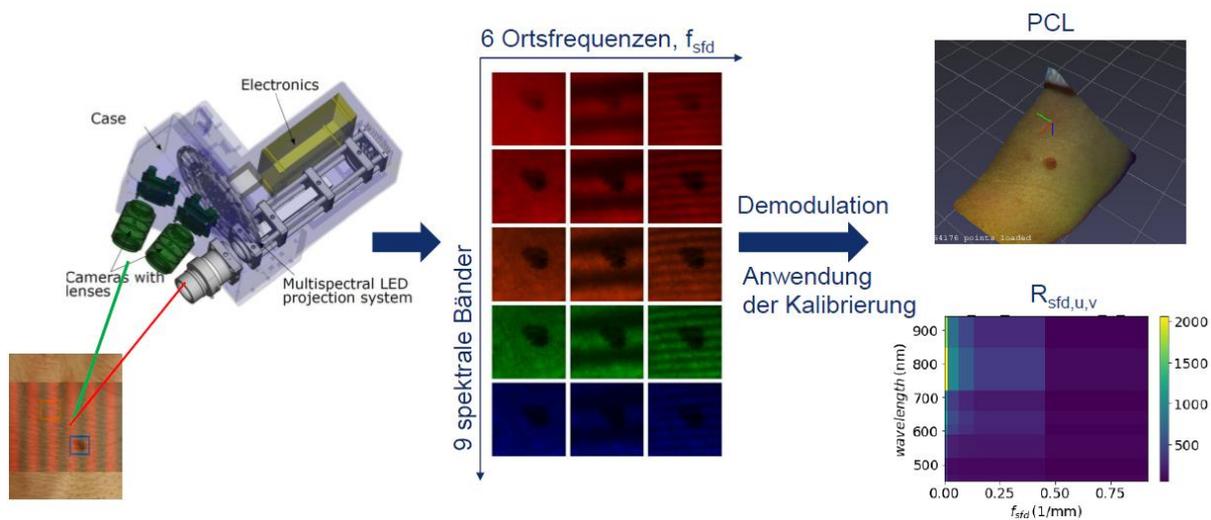


Abbildung 33: Links) Beispieldarstellung des Messgeräts mit zu vermessender Läsion in blau dargestellt und in orange die umgebende Haut. Mittig) Exemplarische, reduzierte Darstellung eines gemessenen Datensatzes bestehend aus sechs Ortsfrequenzen und neuen spektralen Kanälen. Rechts) Demodulation des Datensatzes, woraus die Punktwolke und die quantifizierbare Reflektanz (R_{sfd}) berechnet werden kann.

Im Rahmen des Projekts hat sich insbesondere die Normierung der Reflektanzdaten als kritisch herausgestellt. Um Einflüsse wie Umgebungslicht zu minimieren und eine nachträgliche Weiß-Korrektur zu umgehen, wurden die Reflektanzdaten der Läsion mit denen der läsionsfreien Umgebung normiert (vgl. Abbildung 34a)). Eine Hauptkomponentenanalyse mit anschließender Klassifizierung dieser normierten Reflektanz (vgl. Abbildung 34b) oben) anhand aller im Rahmen des Projekts erhobenen, histologisch charakterisierten Daten (7 Maligne Melanome, 7 Nävi) zeigt eine signifikante Unterscheidung zwischen malignem Melanom (MM) und Nävus (N) (vgl. Abbildung 34b Boxplot).

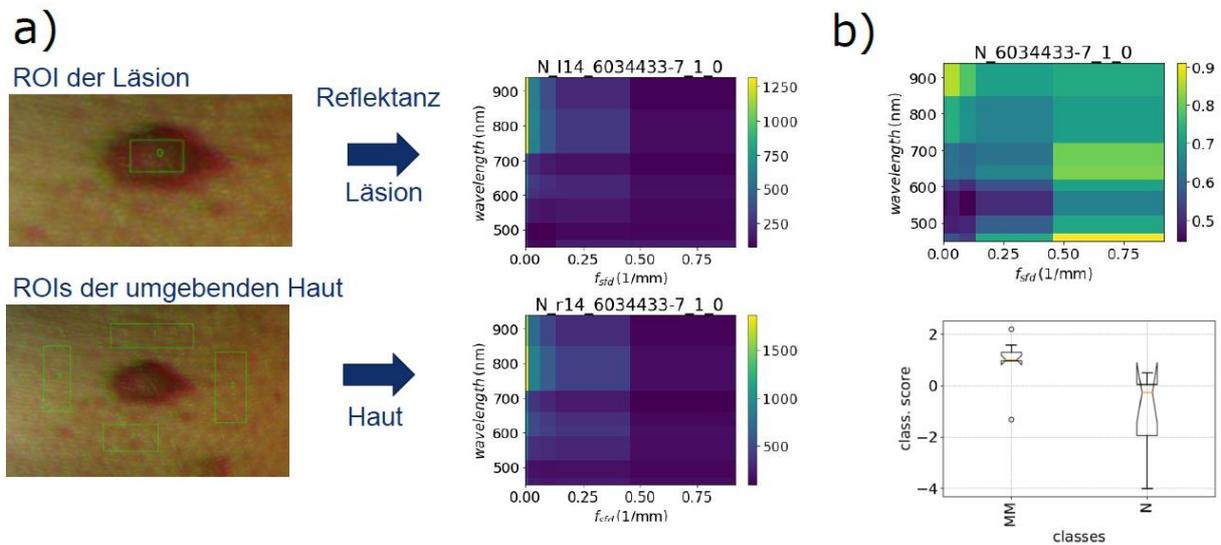


Abbildung 34: a) Reflektanz der Läsion und der umgebenden Haut. Zweitere wurde als Normierung für die Reflektanz der Läsion verwendet. b) Normierte Reflektanz der Läsion und anhand von dieser für alle Daten erstellte Klassifizierung.

2.5.2 AP5.2 – Validierung des hyperspektralen Demonstrators

Bis zum Projektende konnte der hyperspektrale Demonstrator noch nicht komplett integriert und damit nur teilweise validiert werden. Die Master der Einzelkomponenten, welche anschließend von HS-S abgemustert wurden, sind einzeln validiert und geprüft (z.B. Blaze-Gitter, Mikrolinsenarray, usw.). Diese wurden außerdem weiter verwendet um die hyperspektrale Kamera (vgl. Abbildung 28) aufzubauen und zu validieren. Die final abgeformten Optiken, insbesondere für das Projektionssystem, lagen zum Projektende jedoch noch nicht vor, weshalb eine komplette Integration und Validierung mit den abgemusterten Teilen noch nicht möglich war. Der Grund hierfür war eine Anpassung des Gesamtkonzepts: Ursprünglich war angedacht, die strukturierte Beleuchtung anhand von strukturierten optische-Dichte-Filtern (OD-Filter) zu erzeugen, während der Optikentwicklung hat sich jedoch gezeigt, dass das Konzept keine ausreichende Datenqualität liefern würde. Aus diesem Grund wurden die ursprünglich angedachten OD-Filter durch ein Mikrospiegelarray ersetzt. Aufgrund der hierdurch entstandenen Verzögerung konnte die Abformung nicht mehr im zeitlichen Rahmen des Projektes erfolgen und somit noch keine finale Integration und Validierung aller integrierter Komponenten, bestehend aus hyperspektraler Kamera und strukturierter Beleuchtung, stattfinden.

2.6 AP6 – KI-Algorithmen (HS-VS)

Das Projekt "Intelligente Diagnostik" befasst sich mit der Erkennung von Hautkrebs mithilfe von Hyperspektralbildern von Hautläsionen und künstlicher Intelligenz. Die Entwicklung der künstlichen Intelligenz wird in diesem Arbeitspaket behandelt. Dieses Arbeitspaket ist weiter in drei Arbeitspakete unterteilt.

AP6.1 beschäftigt sich mit der Entwicklung eines tiefen neuronalen Netzes zur Klassifizierung von Hautläsionen im gegebenen Hyperspektralbild. AP6.2 beschäftigt sich mit der Entwicklung einer Lernarchitektur, die die an verschiedenen Stellen (z.B. Dermatologen, Kliniken, ...) vorhandenen Daten nutzt und dabei die Privatsphäre der Datenverursacher (Patienten) schützt. AP6.3 befasst sich mit der Entwicklung einer Technik, die hilft, die vom Klassifikationsnetzwerk getroffene Entscheidung zu erklären.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Meilensteine des Arbeitspakets, welche während der Projektlaufzeit wie geplant erreicht werden konnten.

Tabelle 9: Status Meilensteinerreichung Arbeitspaket 6

Meilenstein	Beschreibung	Status
M6.1	Deep-Learning-Modell liegt vor, welches aus Projektdaten Diagnosen erstellen kann	erreicht
M6.2	Framework liegt vor in dem Deep-Learning-Modelle trainiert werden können, unter Schutz der Privatsphäre	erreicht
M6.3	Visualisierung für selbst-erklärende Deep-Learning-Modelle liegt vor	erreicht

2.6.1 AP6.1 – Entwurf, Training und Validierung von Deep-Learning-Modellen zur automatischen Diagnose von Hautläsionen

Etwa 1400 vom Projektpartner ILM simulierte Hyperspektralbilder wurden zusammen mit 31 realen Hautläsionen in zwei Datensätze - Trainings- und Testdatensatz - aufgeteilt. Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Daten auf den verfügbaren Datensatz. In Anbetracht der begrenzten Menge der verfügbaren Daten erfordert das effiziente Training des gewünschten Modells die Verwendung der Transfer-Learning-Technik. Beim Transfer-Lernen wird ein vortrainiertes Netzwerk verwendet, das auf einem großen Datensatz trainiert wurde und dann auf den begrenzten, verfügbaren Trainingsdaten trainiert. Diese Technik wird häufig bei Deep Learning-basierten Klassifizierungsaufgaben eingesetzt.

Es wurden verschiedene tiefe neuronale Netzwerkarchitekturen mit dem Trainings- und Testdatensatz ausprobiert. Die besten Ergebnisse wurden mit einem 2D-Faltung-neuronalen Netzwerk (Convolutional Neural Network) erzielt, das in PyTorch entwickelt wurde, mit einer Eingabe von 6 Kanalinformationen. Pytorch ist ein Deep-Learning-Framework, das für die Entwicklung moderner Deep-Learning-basierter Modelle verwendet wird. Abbildung 35 zeigt das Blockdiagramm des entwickelten Klassifizierungsmodells. In der Abbildung ist zu sehen, dass aus dem Hyperspektralbild sechs Kanäle zur Dimensionalitätsreduktion ausgewählt werden; aus diesen Kanälen wird ein Bild berechnet, danach wird die Eingabe in ein neuronales Netzwerk eingespeist, das das Modell EfficientNet-B3 enthält, gefolgt von voll vernetzten Schichten. Das neuronale Netz EfficientNet-B3 stammt aus einer Familie von großen neuronalen Netzen, die zusammen als EfficientNets bekannt sind. Sie werden auf dem ImageNet-Datensatz trainiert und haben im Vergleich zu anderen Netzwerken, die für Transfer-Learning-Aufgaben verwendet werden, eine geringere Anzahl von Gewichten.

Tabelle 10: Beschreibung des Datensatzes: Aufteilung des simulierten und realen Datensatzes in Trainings- und Testdaten.

Anzahl Daten	Simulation		Real	
	Melanom	Benigne	Melanom	Benigne
Training	386	1120	7	11
Test	43	125	4	9

Zunächst wird das Modell auf einem gleichmäßig verteilten ISIC-Datensatz trainiert (66 % des Datensatzes enthalten gutartige Läsionen und der Rest sind Melanome). Nach dem Training wurde eine Testgenauigkeit von 91,4 % auf den Testdaten des ISIC-Datensatzes erreicht. Dies wurde verwendet, um

die Leistung über die erhaltenen realen Testdaten zu bewerten, um eine Basislinie zu erhalten, die erzielte Genauigkeit war 66,6 %.

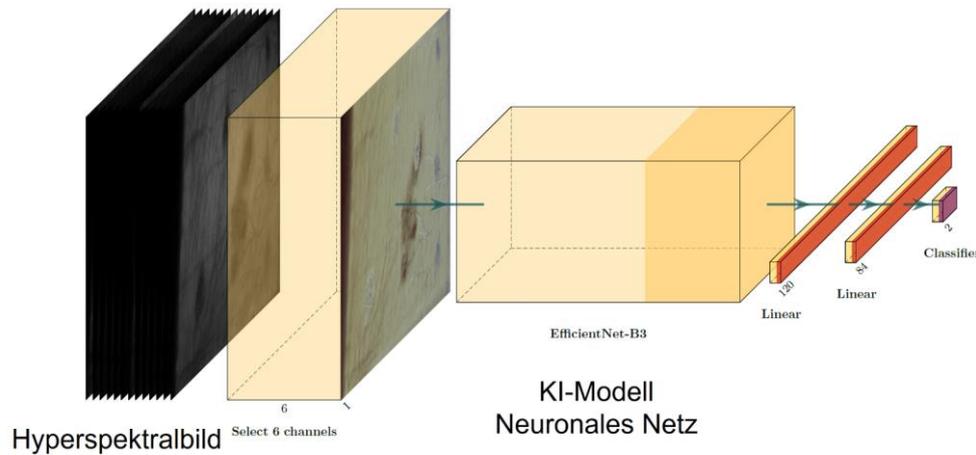


Abbildung 35: Klassifikationsmodell für die Analyse von Hautläsionen. Es werden sechs Kanäle des Hyperspektralbildes aufgenommen. Das neuronale Netzwerk ist EfficientNet-B3, gefolgt von drei voll vernetzten Schichten für die Klassifizierung.

In nachfolgenden Schritten wurden drei Experimente durchgeführt, um die Klassifikationsergebnisse zu verbessern. Im ersten Experiment wurde der ISIC-Trainingsdatensatz mit dem durch ILM simulierten Trainingsdatensatz kombiniert. Nach dem Training mit diesem Datensatz wurde eine Genauigkeit von 66,6 % auf realen Testdaten gemessen. Im nächsten Experiment wurde der Trainingsteil des realen Hautläsionsbilddatensatzes mit dem ISIC-Trainingsdatensatz kombiniert. Das Training mit diesem kombinierten Trainingsdatensatz führte zu einer gemessenen Genauigkeit von 83,3 %. Im nächsten Experiment wurden der ISIC-Trainingsdatensatz, der simulierte Trainingsdatensatz und der reale Trainingsdatensatz kombiniert, um das Netzwerk zu trainieren. Dies führte zu einer Genauigkeit von 91,6 % bei realen Testdaten. Dies deutet auf eine sehr gute Genauigkeit hin, allerdings muss man angesichts der Datenknappheit vorsichtig mit einer Aussage sein, bis man genügend Daten für Trainings- und Testzwecke hat.

2.6.2 AP6.2 – Training von Deep-Learning-Modellen unter Berücksichtigung der Patientendaten

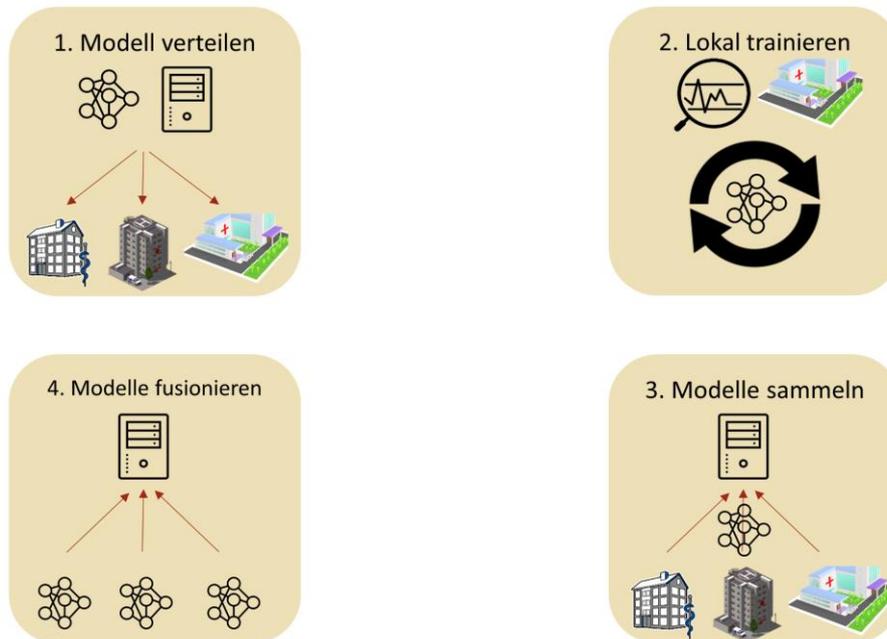


Abbildung 36: Schritte beim Federated Learning. (1) Verteilen des KI-Modells an die Teilnehmer durch einen Server; (2) Nachtrainieren der KI-Modelle bei jedem Teilnehmer mit den lokalen Daten; (3) KI-Modelle werden zurück an den Server gesendet; (4) Der Server führt die KI-Modelle zusammen und fährt mit Schritt (1) fort.

Federated Learning beschäftigt sich mit der Entwicklung einer verteilten Lernarchitektur, bei der die Daten nicht an einem zentralen Ort, sondern an verschiedenen Orten (Dermatologe, Klinik, ...) liegen. Bei dieser Lerntechnik werden die Daten nicht an einen zentralen Rechner gesendet, sondern die Modelle selbst werden zwischen den einzelnen Teilnehmern und dem Server hin- und hergeschickt.

Zunächst initialisiert der Server ein neuronales Netz und sendet es an die entfernten Geräte. Dann trainieren die entfernten Geräte die empfangenen Modelle lokal anhand der lokalen Daten. Sobald die Netze auf den Remote-Geräten trainiert sind, werden sie an den Server zurückgesendet. Nach dem Empfang der neuronalen Netze werden die Gewichte der Netze gemittelt, um ein fusioniertes Modell (Modell mit gemittelten Gewichten) auf der Serverseite zu erhalten. Diese gemittelten Gewichte des fusionierten Netzes werden dann an die entfernten Geräte zurückgeschickt. Dieser Kreislauf wiederholt sich, bis genügend Daten zur Verfügung stehen oder ein Zeitplan dafür vorliegt. Am Ende des Trainings hat jedes teilnehmende Remote-Gerät ein besseres Netz zur Verfügung, wobei der Datenschutz des Patienten gewahrt bleibt. Abbildung 36 zeigt den gesamten Prozess des Federated Learning.

In der aktuellen Phase des Projekts hat HS eine Federated Learning-Architektur entwickelt, die derzeit auf einer Remote-Hardware läuft, mit der sich Personen über das Internet verbinden können. Um diese Federated Learning-Architektur zu entwickeln, haben wir den ISIC-Datensatz verwendet, den wir in Kombination mit den PyTorch- und Flower-Bibliotheken zusammen mit Docker-Containern auf den entfernten Maschinen eingesetzt haben. Flower (<https://flower.dev/>) ist ein föderiertes Lern-Framework, das mit verschiedenen ML-Frameworks arbeitet. Für die Verbindung über das Internet wird Wireguard VPN verwendet. Docker ermöglicht ein einfaches und standardisiertes Deployment der

entwickelten Anwendung und ihrer Abhängigkeiten, andererseits ermöglicht Wireguard VPN einen sicheren Zugriff auf die entfernten Maschinen. Beides zusammen stellt ein hervorragendes Setup für die Arbeit mit entfernten Maschinen dar und ermöglicht eine schnelle und einfache Bereitstellung der entwickelten Anwendung.

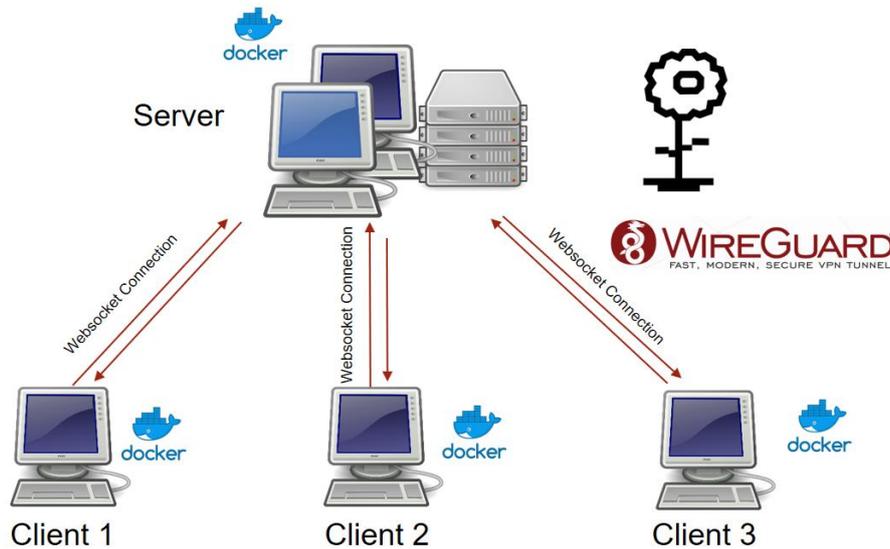


Abbildung 37: Federated Learning Architektur. Die Toolbox Flower wird für Federated Learning und WireGuard verwendet, um eine sichere Verbindung zwischen dem Server und entfernten Geräten herzustellen.

Abbildung 37 zeigt die Architektur unseres Federated Learning Setups, bei dem der Server bei Hahn-Schickard läuft und die Clients sich über das Internet mit Hilfe von Docker, Flower und Wireguard verbinden können.

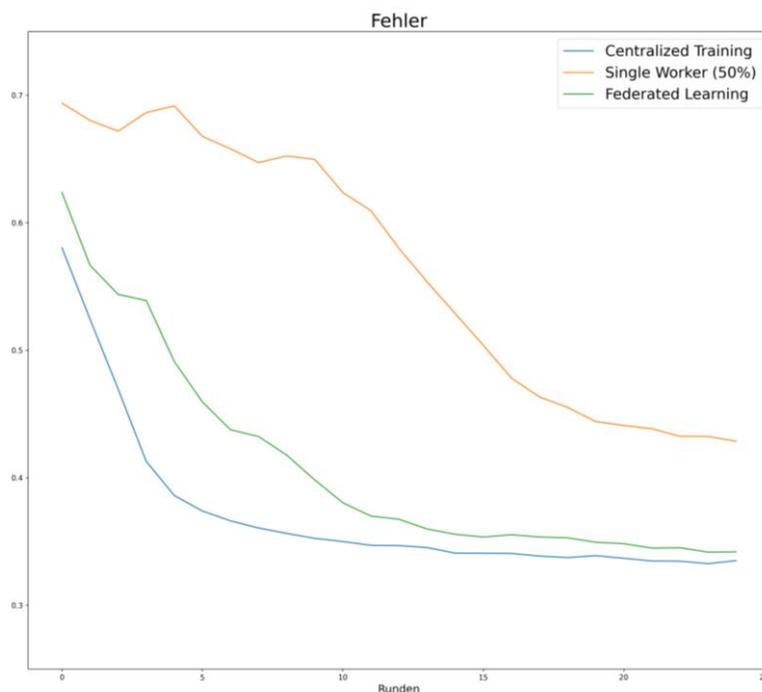


Abbildung 38: Vergleich des Testfehlers bei fortschreitendem Training für die Einstellungen Zentralisiert, Föderiert und Einzelrechner (50 % Daten)

Ein wichtiger Aspekt, der von Bedeutung ist, ist die Frage, wie das dezentrale Training im Vergleich zum zentralen Training (bei dem alle Daten an einem Ort verfügbar sind) abschneidet. Abbildung 38 zeigt den Vergleich von drei Trainingsarten, zentralisiertes Training, Federated Learning mit zwei Rechnern und Federated Learning mit einem Rechner und 50 % der Daten. Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass das zentralisierte Training den geringsten Testfehler über alle Trainingsarten hinweg ergibt, jedoch kommt das Federated Learning diesem sehr nahe. Auch der Einzelrechner Federated Learning schneidet gut ab, wenn man bedenkt, dass er eine geringere Menge an Daten zum Trainieren hat. Daraus kann man ableiten, dass Federated Learning in Bezug auf die Leistung sehr nahe an zentralisiertem Training liegt und zusätzliche Vorteile wie dezentrale Datennutzung, Wahrung der Privatsphäre usw. hat.

2.6.3 AP6.3 – Selbsterklärende Deep Learning Modelle

Sobald die Vorhersage durch das trainierte Klassifizierungsnetzwerk getroffen wurde, ist es sehr wertvoll zu wissen, wohin das neuronale Netz schaut. Besonders für einen Mediziner ist es nützlich, einen Einblick zu haben, was zu der Entscheidung der KI geführt hat. Eine erklärable KI-Technik für Bilder liefert im Allgemeinen eine Heatmap. Diese Heatmap kann über das Eingabebild gelegt werden, um die Bereiche hervorzuheben, die zur Vorhersage führen.

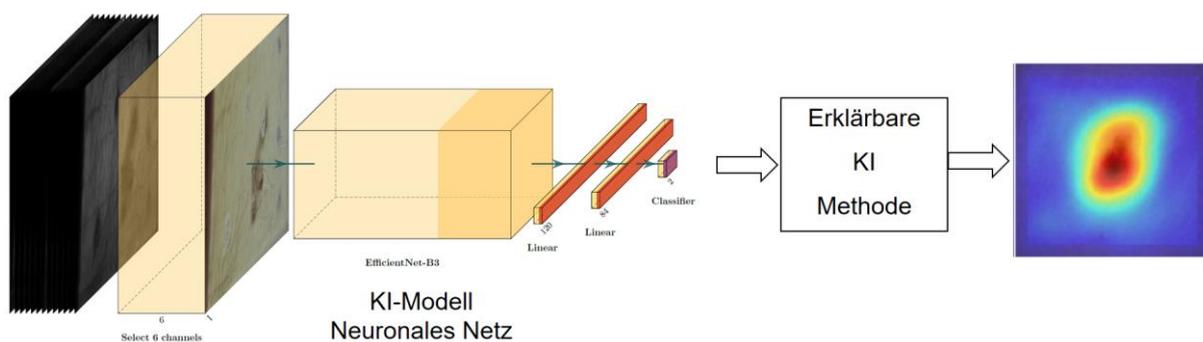


Abbildung 39: Flussdiagramm für die Analyse von Hautläsionen, gefolgt von erklärender KI. Das Bild zeigt das neuronale Netz aus Abbildung 35. Darauf folgt der Erklärbare KI-Block, der eine Heatmap berechnet.

In diesem Arbeitspaket haben wir Methoden für erklärable KI entwickelt. Abbildung 39 zeigt einen Aufbau, der einen Einblick in die Vorhersagen des Klassifizierungsnetzwerks gibt. Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass die Vorhersage nach ihrer Erstellung an einen erklärbaren KI-Block weitergeleitet wird, was zu einer Heatmap führt. Diese Heatmap wird dann verwendet, um die Ursachen der Vorhersage zu verstehen, da sie die Bildbereiche hervorhebt, die die Entscheidung beeinflussen haben. Die am besten funktionierende Technik, nämlich GradCAM, wurde mit Pytorch entwickelt. GradCAM funktioniert wie folgt: Sobald das Modell eine Vorhersage getroffen hat, wird diese Vorhersage zu einer bestimmten Faltungsschicht zurückverfolgt, aus dieser Schicht werden Gradienten extrahiert, um eine Heatmap für das gegebene Bild zu berechnen.

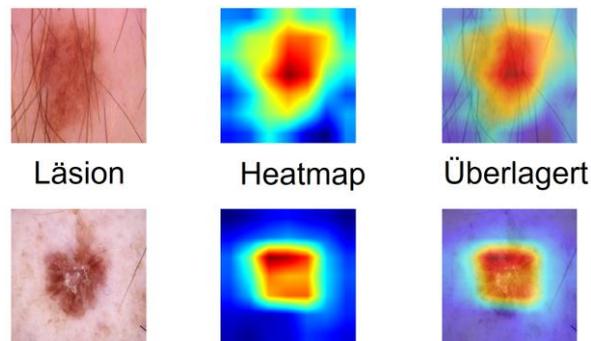


Abbildung 40: Beispiele für Hautläsionen, die von GradCAM gefundenen Heatmaps und das überlagerte Bild

Abbildung 40 zeigt zwei Beispiele von Hautläsionen zusammen mit ihren Heatmaps, die mit Hilfe der GradCAM-Techniken erzeugt wurden, sowie das überlagerte Bild mit der Heatmap.

2.7 AP 7 – Daten- und Modell-Managementplattform (FZI)

In Arbeitspaket 7 wurde eine Daten- und KI-Modell-Managementplattform entwickelt. Dazu wurden zunächst Prozessmodelle für das Datenmanagement erstellt und anschließend auf Grundlage dieser die Architektur der Plattform konzipiert. Die Umsetzung der Managementplattform sowie eines prototypischen Nutzerinterfaces erfolgte im Unterarbeitspaket 7.3.

In Arbeitspaket 7 wurden somit folgende Artefakte (Ergebnisse) entwickelt und mit dem Abschluss des Arbeitspakets die in Tabelle 11 gelisteten Meilensteine erreicht:

- Prozessmodelle für das Datenmanagement (Datenerhebung, Daten-Labeling, Verwaltung der KI-Modelle),
- Spezifikation der Daten- und Modell-Management Plattform,
- Funktionsfähige Daten- und Modell-Management Plattform.

Tabelle 11: Status Meilensteinerreichung Arbeitspaket 7

Meilenstein	Beschreibung	Status
M7.1	Prozessmodelle für Daten und Modell Handling liegen vor	erreicht
M7.2	Architekturmodell für das Backendsystem liegt vor	erreicht
M7.3.1	Backendsystem liegt vor und ist deployed	erreicht
M7.3.2	Benutzer UI für Backendsystem liegt vor und ist umgesetzt	erreicht

2.7.1 AP7.1 – Prozessunterstützung für Datenerhebung und Verwaltung

Ziel von Arbeitspakets 7.1 war die Identifikation, Konzeption und Modellierung von Prozessen, die im Rahmen der Datenerhebung erforderlich sind.

Arbeitspaket 7.1 knüpft hierzu unmittelbar an den Arbeiten zur Modellierung des SOLL-Prozesses in Arbeitspaket 1 an. Während sich Arbeitspaket 1 auf die Integration des Demonstrators in den Diagnose Prozess fokussiert, liegt der Schwerpunkt in Arbeitspaket 7 auf einer Verfeinerung der Prozesse zur Datenerhebung und –verwaltung sowie dem Training der KI-Modelle. In Workshops mit der Hautklinik

in Tübingen, dem NMI, dem ILM sowie mit HS-VS wurden entsprechende Ansätze erarbeitet und modelliert. Zur Modellierung der Prozesse wurde die Business Process Modelling Notation (BPMN) gewählt.

Da der Aufbau einer Datenbasis eine Voraussetzung zum Training von KI-Modellen darstellt, wurde der Prozess zur Datenerhebung als Subprozess in den Diagnoseprozess integriert. Hiermit wurde sichergestellt, dass kontinuierlich weitere Trainingsdaten erzeugt werden, die zum Training verbesserter KI-Modell genutzt werden können. Die vereinfachte Darstellung des Prozesses erfolgte bereits in Abbildung 2, ein detaillierte Darstellung des Datenerhebungsprozesses findet sich in Abbildung 55.

Die Datenerhebung folgt direkt im Anschluss der Diagnose mittels Auflichtmikroskopie und ist in Abbildung 2 als Subprozess *Anwendung von Intelligente Diagnostik* gekennzeichnet. Die Aktivität *Hochladen der hyperspektralen Aufnahme ins Managementsystem* bedarf mehrerer Schritte, wie in der detaillierten Prozessmodellierung im Anhang (vgl. Abbildung 55) visualisiert. Da aufgrund datenschutzrechtlicher Aspekte im Projektkontext keine Patienten-IDs aus der Klinik verwendet werden, wird zunächst eine projektinterne ID für jede Aufnahme angelegt. Diese wird innerhalb des Kliniknetzes auf die konkrete Patienten-ID der Klinik abgebildet, sodass ausschließlich Mitarbeiter des Klinikums die Möglichkeit besitzen, die hyperspektralen Aufnahmen zu den konkreten Patienten zuzuordnen. Für Außenstehende sind Rückschlüsse auf personenbezogene Daten des Patienten nicht möglich. Um der Klinik zu ermöglichen Aufnahmen aus dem Demonstrator mit eigenen Datensätzen (u.a. Fotodokumentation) zusammenzuführen und auch die jeweiligen Läsionen zuordnen zu können, wurde die in Abbildung 41 dargestellte, aus fünf Komponenten bestehende projektspezifische ID definiert.

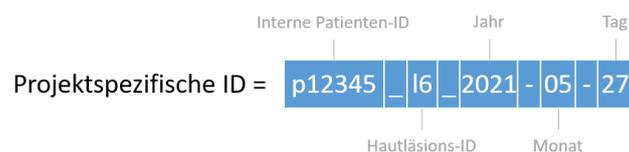


Abbildung 41: Darstellung des Aufbaus der im Projekt verwendeten ID

Diese ID ermöglicht es ferner Aufnahmen von unterschiedlichen Zeitpunkten einer Hautläsion zuzuordnen. Durch Eingabe der ID in den Client und dem Hochladen der entsprechenden Aufnahme-Datei wird ein Eintrag in der Datenmenge angelegt. Erst nach dem Hinzufügen einer Diagnose durch den Arzt kann das Bild zu Trainings- oder Testzwecken verwendet werden. Ob eine Aufnahme zur Trainings-, Test- oder Validierungsdatenmenge hinzugezogen wird, wird beim erstmaligen Anlegen der Patienten-ID durch einen internen Algorithmus entschieden. Dieser ist in Abbildung 42 mittels Beschreibungen im Pseudocode dargestellt. Der Algorithmus stellt sicher, dass zu jedem Zeitpunkt Hautläsionsaufnahmen eines Patienten nur einer Klasse (Trainings-, Test- oder Validierungsdaten) zugeordnet sind. Sobald ein Patient einmalig erfasst wurde und bspw. die Aufnahme zur Testdatenmenge hingewiesen wurde, werden somit alle weiteren Aufnahmen von Hautläsionen des Patienten ebenfalls der Testdatenmenge zugeordnet. Dieses Vorgehen sichert die Verlässlichkeit der Aussage von Performance-Tests des KI-Modells.

- Aufteilung der Daten zwischen den Datenmengen:
- Anteil Trainingsdaten (in %) $\rightarrow tr_soll$
 - Anteil Testdaten (in %) $\rightarrow te_soll$
 - Anteil Validierungsdaten (in %) $\rightarrow val_soll$

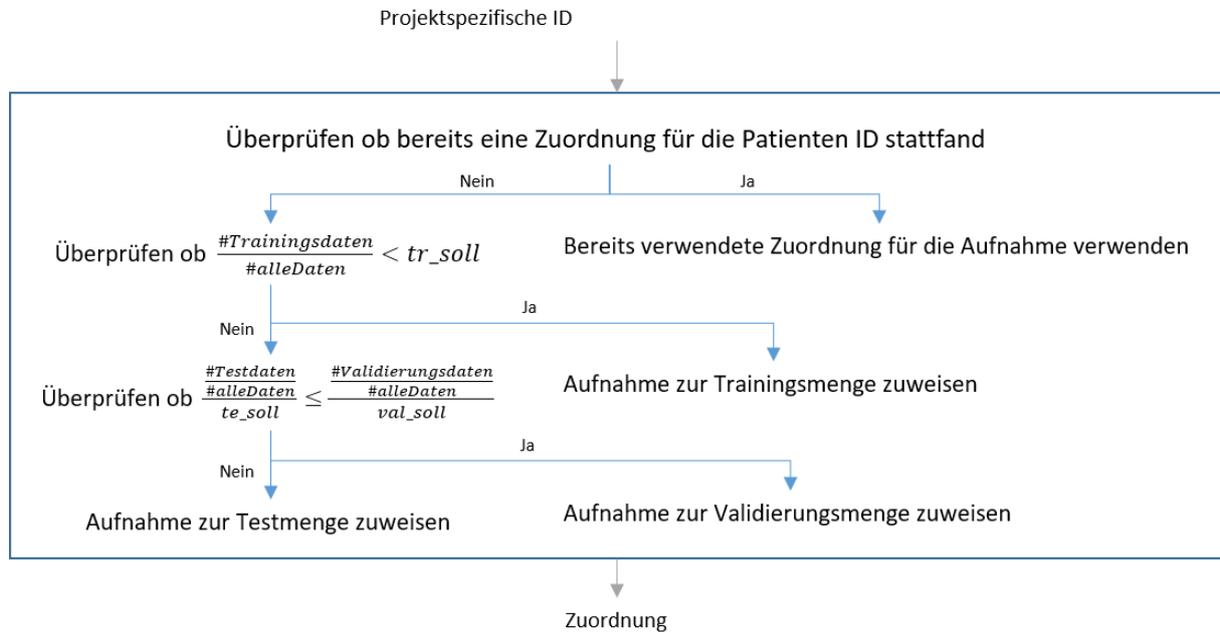


Abbildung 42: Algorithmus zur Zuweisung einer neuen Aufnahme in die Datenbestände Trainings-, Test- oder Validierungsdaten

Neben der allgemeinen Datenerhebung wurde auch der weitere Aufgabenschwerpunkt des Unterarbeitspakets 7.1, die Modellierung von Prozessen zum Erstellen der KI-Modelle und somit die Möglichkeit der Ausführung von Trainingsprozessen, erfolgreich umgesetzt. Abbildung 43 visualisiert den mittels BPMN entworfenen Prozess des Trainings und damit den Ablauf zur Anpassung bzw. zur Erstellung der KI-Modelle.



Abbildung 43: Modellierung des Trainingsprozesses, welcher mit dem Client des Managementsystems gestartet werden kann

Analog zu den Trainingsprozessen wurde in AP 7.1 das Ausführen etwaiger Testprozesse zum Aktualisieren und Überprüfen der Genauigkeiten der Diagnosen der einzelnen KI-Modelle betrachtet. Der zugehörige Prozess ist in Abbildung 44 modelliert. Zur Sicherstellung des Zugriffs auf die vorgestellten Trainings- und Test-Prozesse wird, wie in beiden Prozessmodellierungen beschrieben, vor der vollständigen Durchführung ein Passwort verlangt.

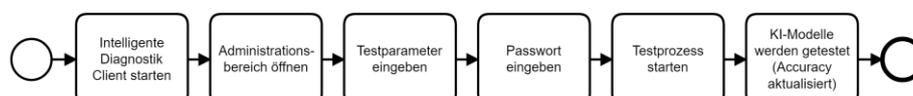


Abbildung 44: Modellierung des Testprozesses, welcher mit dem Client des Managementsystems gestartet werden kann.

Die konkreten Abläufe wurden zudem mit Hilfe von Sequenzdiagrammen beschrieben, um insbesondere das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten zu konzipieren. Neben Sequenzdiagrammen zu den Trainings- und Test-Prozessen wurden auch die weiteren in Arbeitspaket 1 (vgl. Abbildung 3) spezifizierten Funktionen betrachtet. Bei der Abfrage eines KI-Diagnose-Ergebnisses wurde beispielsweise im Rahmen dieses Arbeitspakets folgender Ablauf entworfen und später umgesetzt (vgl. Abbildung 45): Die Eingabe einer eindeutigen Patienten-ID sowie das Betätigen eines entsprechenden Buttons durch den Anwender zur Abfrage des KI-Ergebnisses startet den Prozess. Der Client sendet die Anfrage (wie alle Anfragen) zur zentralen Komponente, dem Management-System. In diesem wird zunächst die Aufnahme aus der Datenbank abgerufen und im nächsten Schritt dem KI-Modell in geeigneter Form übergeben. Das KI-Modell berechnet die Prognose, welche wiederum zurück zum Managementsystem übergeben wird. Das Managementsystem adaptiert anschließend geeignet den erhaltenen Wert und liefert diesen zum Client, in dem daraufhin das Ergebnis visuell dargestellt wird. Analog wurden auch Abläufe zu den Funktionen *Anpassung der Einstellungen*, *Starten des Managementsystems*, *Durchführung von Messungen*, *Anzeigen von Aufnahmen* und *Anfügen von manuellen Diagnosen* erstellt. Diese Beschreibungen dienen in Arbeitspaket 7.2 und 7.3 als Grundlage für die Umsetzung des Managementsystems. Durch unterschiedliche, kleinere Designanpassungen während der konkreten Entwicklungsphase wurden jedoch teilweise die ursprünglich geplanten Abläufe angeglichen.

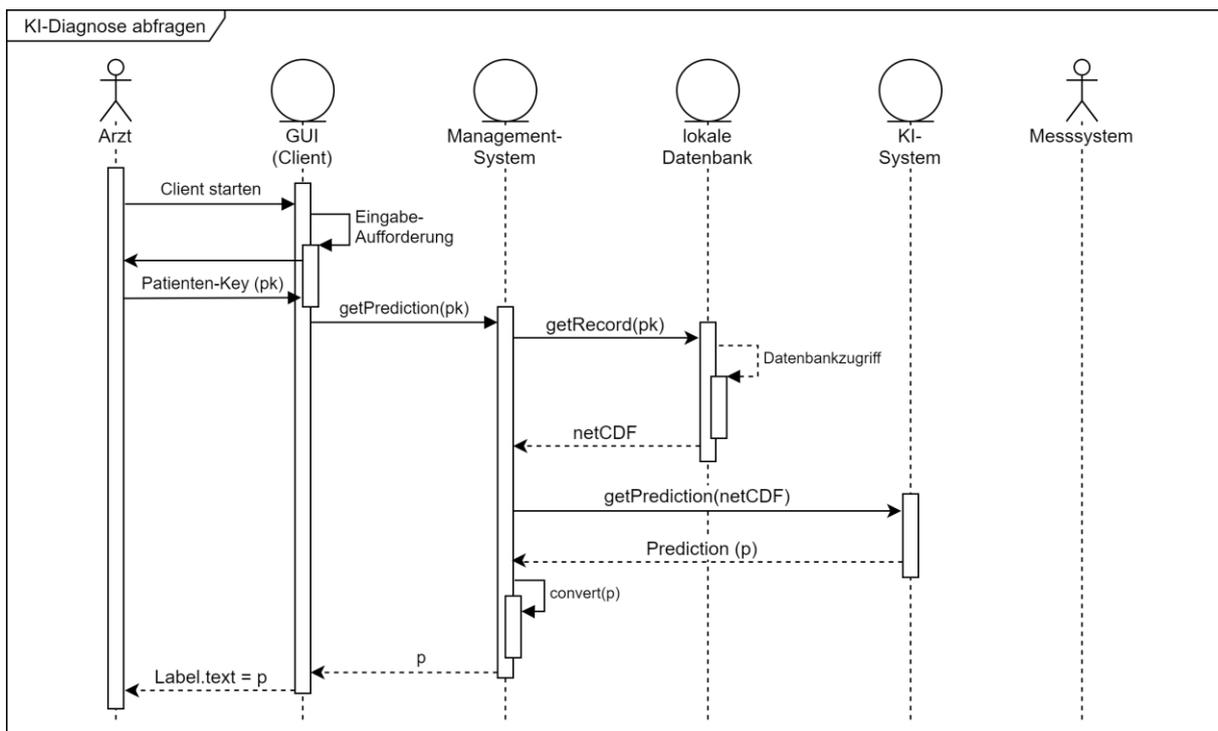


Abbildung 45: Sequenzdiagramm für den Prozess der Abfrage einer KI-Diagnose

2.7.2 AP7.2 – Konzeption der Plattform

Die Konzeption der Plattform hatte das Ziel Architekturmodelle (Unterkapitel 2.7.2.2), Austauschformate und Schnittstellen für eine datenschutzfreundliche Gesamtlösung (Unterkapitel 2.7.2.1) zu definieren.

2.7.2.1 Schnittstellen-Design

Zur Wahrung von Datenschutzanforderungen wurden vorab verschiedene Maßnahmen identifiziert und später umgesetzt. Zum einen sollten Rückschlüsse von erhobenen Daten nur für befugte Mitarbeiter des Klinikums Tübingen möglich sein. Dazu wurde im AP 7.1 eine projektspezifische ID entworfen (siehe Abschnitt 2.7.1). Zur weiteren Sicherung vor unbefugtem Zugriff auf das System wurde der Demonstrator zudem nicht im Klinik-Netzwerk betrieben. Diese effektive Maßnahme bot sich an, da im Rahmen des Projekts Intelligente Diagnostik zunächst nur ein Demonstrator produktiv in der Hautklinik Tübingen zur Datengewinnung eingesetzt wurde. Systemkomponenten konnten somit gemeinsam lokal auf einer Maschine ausgeführt werden. Mit Hilfe der Container-Virtualisierung einzelner Komponenten, besteht jedoch grundsätzlich die Möglichkeit, die Komponenten auch verteilt in einem Netzwerk auszuführen und somit mehrere Messsysteme gleichzeitig zu betreiben. Schematisch ist dies in Abbildung 46 dargestellt. Die linke Seite visualisiert den verwendeten, während der Projektlaufzeit umgesetzten, Ansatz für die Datenerhebung. Die rechte Seite demonstriert den Aufbau bei einer möglichen Integration mehrerer Messsysteme.

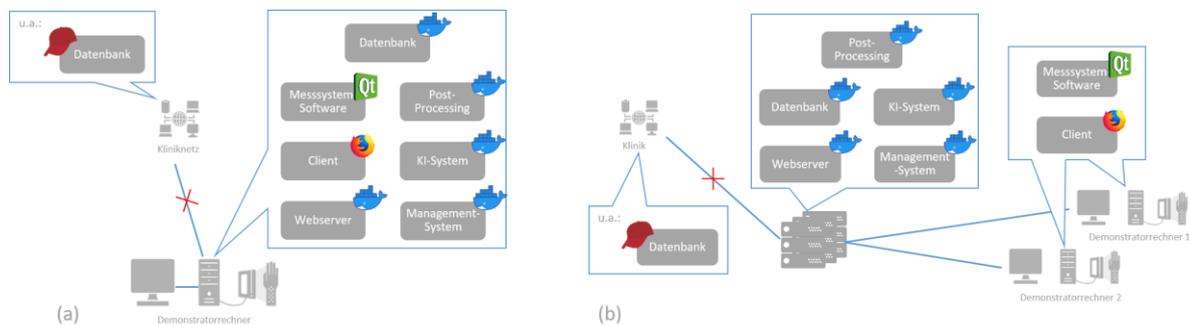


Abbildung 46: Darstellung zweier möglicher Aufteilungen der Komponenten innerhalb eines internen Netzwerkes. Die linke Seite visualisiert den zur Datenerhebung verwendeten Ansatz (a). Die rechte Seite zeigt die mögliche Erweiterung von diesem um weitere Messsysteme/Clients (b).

Die Schnittstellen zwischen den Komponenten bzw. zwischen dem System und dem Anwender wurden im Arbeitspaket AP 1.1 identifiziert (vgl. Abbildung 4). In Arbeitspaket 7.2 wurden die entsprechenden Austauschformate gemeinsam mit den Partnern spezifiziert. Tabelle 12 umfasst eine Übersicht der Schnittstellen sowie eine kurze Beschreibung der darüber ausgetauschten Informationen. Für die Schnittstellen zwischen Client und Managementsystem sowie zwischen Management- und KI-System wurden eigene REST APIs entwickelt, welche die in der Tabelle dargestellten Informationen innerhalb eines JSON-Strings übertragen.

Tabelle 12: Grobgranulare Übersicht über die Informationen, die zwischen den einzelnen Systemkomponenten ausgetauscht werden.

Schnittstelle	Art	Übermittelte Informationen
Anwender → Messsystemsoftware	Nutzerschnittstelle	Projektspezifische ID
Messsystemsoftware → Filesystem	Interne Schnittstelle	Rohdaten der Aufnahme
Filesystem → Post-Processing	Interne Schnittstelle	Rohdaten der Aufnahme
Post-Processing → Filesystem	Interne Schnittstelle	Post-processierte Aufnahme
Filesystem → Client	Interne Schnittstelle	Post-processierte Aufnahme
Nutzer → Client	Nutzerschnittstelle	Projektspezifische ID Manuelle Diagnose Einstellungen

Client → Nutzer	Nutzerschnittstelle	KI-Diagnose Visualisierung der Aufnahme
Client ↔ Managementsystem	REST-Schnittstelle	Diagnosen Metadaten der Aufnahme Training- Test- Informationen
Managementsystem ↔ KI-System	REST-Schnittstelle	Diagnosen Metadaten der Aufnahme Training- Test- Informationen
Managementsystem ↔ Datenbank	JDBC	In Abbildung 48 spezifiziert

Die netCDF-Dateien beinhalten die konkreten Aufnahmen der Hautläsionen und werden somit in nahezu allen Komponenten benötigt. Nach Absprachen zwischen HS-VS, dem ILM und dem FZI hat das ILM die in Abbildung 47 dargestellte Datei-Struktur entworfen. Die linke Seite verdeutlicht die Datei-Struktur nach der Erstellung der Datei durch den Messsystem-Client. Automatisiert erkennt die Post-Processing Komponente, dass eine neue Datei angelegt wurde und führt die in Abschnitt 2.5.1.3 beschriebene Demodulation durch. Hierbei wird die Dateistruktur entsprechend Abbildung 47 (b) erweitert. Diese Dateistruktur bleibt für alle weiteren Kommunikationen, wie zum Beispiel zwischen Management- und KI-System, und für alle weiteren Prozessschritte bestehen.

NetCDF-Dateiformat (Rohdaten)

```
netcdf \4776874-8_1_2020-09-29 {
group: \4776874-8_1_0 {
dimensions:
  x = 1936 ; y = 1216 ;
  time = UNLIMITED ; // (162 currently)
  tS_h_min_s_ms_us = 5 ;
variables:
  ushort raw28(time, y, x) ;
  raw28:HWInfo = "not available" ;
  raw28:ExpTimeMS = 7.99883810810811 ;
  raw28:MaxVal = 4096. ;
  raw28:MinVal = 0. ;
  raw28:IntensityValuesName = "counts" ;
  raw28:IntensityValuesUnit = "a.u." ;
  raw28:XUnit = "px" ;
  raw28:YUnit = "px" ;
  raw28:XScale = 0. ;
  raw28:YScale = 0. ;
  raw28:ImgDate = "2020-09-29" ;
  raw28:ImgTime = "10:24:13" ;
  int raw28_tS(time, tS_h_min_s_ms_us) ;
  int raw28_ip_MeasureCount(time) ;
  int raw28_ip_ProjectionType(time) ;
  int raw28_ip_SequenceID(time) ;
  float raw28_ip_SpatialFrequencyCol(time) ;
  float raw28_ip_SpatialFrequencyRow(time) ;
  float raw28_ip_Wavelength(time) ;
  //Analog Variablen zu raw14
} // group \4776874-8_1_0
group: \4776874-8_1_1 {
// group attributes:
  string :SerialNr = "prototype0" ;
  string :ID = "4776874-8_1" ;
  string :WavelengthUnit = "nm" ;
  string :SpatialFrequencyColUnit = "rad/mm" ;
  string :SpatialFrequencyRowUnit = "rad/mm" ;
  string :Date = "2020-09-29" ;
} // group \4776874-8_1_1
}
```

(a)

NetCDF-Dateiformat

```
netcdf \4776874-8_1_2020-09-29 {
group: \4776874-8_1_0 {
group: pp_14_deg {
dimensions:
  wavelength = 9 ;
  f_sfd = 6 ;
  image_rows = 1216 ;
  image_cols = 1936 ;
  position = 3 ;
variables:
  int64 wavelength(wavelength) ;
  wavelength:unit = "nm" ;
  float f_sfd(f_sfd) ;
  f_sfd:unit = "1/mm" ;
  int64 image_rows(image_rows) ;
  image_rows:unit = "pixel" ;
  int64 image_cols(image_cols) ;
  image_cols:unit = "pixel" ;
  float R_sfd(wavelength, f_sfd, image_rows, image_cols) ;
  float P_sfd(wavelength, f_sfd, image_rows, image_cols) ;
  byte valid_data(image_rows, image_cols) ;
  float f_sfd_corr_fac(image_rows, image_cols) ;
  string position(position) ;
  position:unit = "mm" ;
  float xyz(image_rows, image_cols, position) ;
// group attributes:
  :date = "2020-09-29" ;
  :time = "10:24:13" ;
  :lesion_id = "4776874-8_1" ;
  :patient_id = "None" ;
  :measure_cnt = "0" ;
  :device_serial_number = "prototype_0" ;
  :exposure_time_ms = 7.99883810810811 ;
} // group pp_14_deg
group: pp_28_deg {
//Analog zur Gruppe pp_14_deg
} // group pp_28_deg
} // group \4776874-8_1_0
}
```

(b)

Abbildung 47: Darstellung der Struktur der netCDF-Dateien. Auf der linken Seite die Struktur vor dem Post-Processing (a) und auf der rechten Seite die Struktur nach dem Post-Processing (b).

2.7.2.2 Präsentations-, Logik- und Datenschicht

Die in Arbeitspaket 7.2 durchgeführte Konzeption beinhaltet, neben der Festlegung von Austauschformaten und der Definition von Schnittstellen, auch die Entwicklung von Architekturmodellen. Dazu war insbesondere die Komponente des Managementsystems und der Datenbank zu betrachten. Der entwickelte webbasierte Client basiert auf HTML, CSS und JavaScript. Im Post-Processing Docker-Container werden Python-Skripte ausgeführt und der KI-System-Docker-Container nutzt Python zur Realisierung einer REST-Schnittstelle, aus welcher einzelne KI-Modell-Funktionen aufgerufen werden. Das Zusammenspiel untereinander wurde bereits zuvor im Rahmen der Beschreibung zum Schnittstellenentwurf (2.7.2.1) und in der Beschreibung zu Arbeitspaket 1 (2.1.1) erläutert. Im Folgenden wird die Konzeption der Datenbank- (Datenschicht) sowie der Managementsystem-Komponente (Logikschicht) erörtert.

Als Datenbank setzt das Managementsystem auf eine Relationale Datenbank. Zur Persistierung der Aufnahmen, Trainingsdaten und KI-Modelle wurde das in Abbildung 48 dargestellte relationale Modell

entworfen. Wie in Abbildung 48 dargestellt wird nur ein Teil der Daten (Meta-Informationen zu den KI-Modellen sowie die der postprozessierten Bilder) in der Datenbank persistiert. Die Rohdaten werden auf Grund ihrer Größe (ca. 1-1,5 GB pro Datei) nicht in der relationalen Datenbank abgelegt. Die Datenbank besteht somit aus drei Tabellen. Die Tabelle *meta_data_ai_models* verwaltet Informationen zu den letzten Trainings- und Testprozessen je Modell, wie bspw. die verwendete Batch-Größe, und beinhaltet Informationen über die Klassifikationsgüte sowie den Zeitpunkt der letzten Änderung. Die beiden Tabellen *meta_data_records* und *rgb_pictures* sind hingegen für die Verwaltung der einzelnen Aufnahmen zuständig. Jede Aufnahme wird durch die jeweilige projektspezifische ID charakterisiert, welche sich aus der projektspezifischen Patienten ID, der projektspezifischen Läsions-ID und dem Datum der Aufnahmen zusammensetzt (vgl. Abbildung 41). Dementsprechend wurde die Kombination dieser drei Attribute als primärer Schlüssel verwendet. Aufgrund der Tatsache, dass innerhalb einer Aufnahme-Datei mehrere einzelne Bilder abgelegt werden können (die innerhalb weniger Minuten hintereinander von der gleichen Hautläsion erstellt wurden), existieren mehrere RGB-Repräsentationen für einen Aufnahme-Datei. Dazu wurde die Tabelle *rgb_pictures* erstellt. Diese speichert einmalig berechnete RGB-Bilder in Form eines Base64-Codes zum Aufnahme-Eintrag ab, um diese bei einem erneuten Zugriff nicht neu berechnen zu müssen. Die eigentlichen Aufnahmen werden aufgrund ihrer Größe in Form der netCDF-Dateien direkt im Filesystem abgelegt. In der Datenbank wird im Attribut *path* der Pfad zu diesen Dateien verwaltet. Somit können etwaige langwierige Kopiervorgänge zwischen unterschiedlichen Komponenten bzw. Containern vermieden werden.

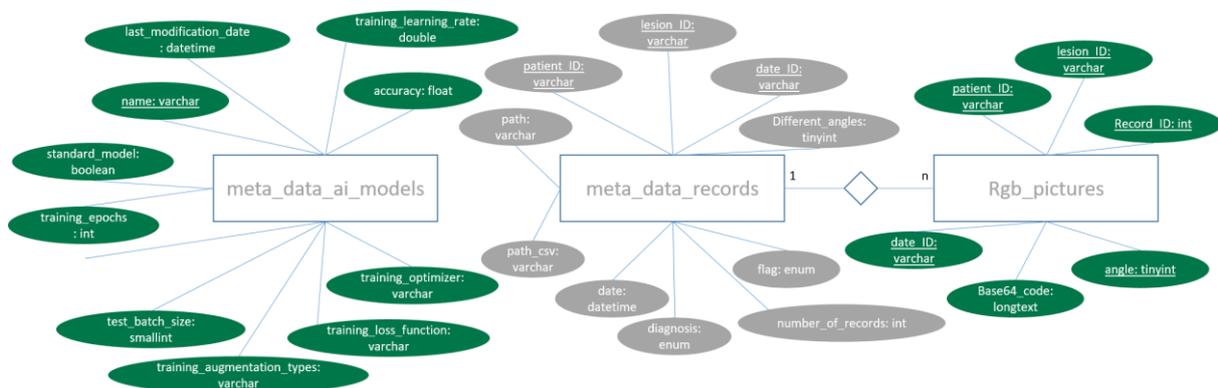


Abbildung 48: Entity-Relationship-Modell der Datenbank zur Speicherung von Meta-Informationen, sowohl für die einzelnen Aufnahmen (*meta_data_records*) als auch für die KI-Modelle (*meta_data_ai_models*).

Das Managementsystem ist ein auf Java basierender Webserver (Verwendung von Apache Tomcat). Insgesamt besteht diese Komponente aus 29 objektorientierten Klassen und Interfaces, welche in Form eines UML-Klassendiagramms modelliert wurden. Für einen strukturierten Entwurf wurde auf bekannte Entwurfsmuster zurückgegriffen. Beispielsweise wurde die Kommunikation zum KI-Modell mittels dem Adapter-Muster von Gamma et al.⁴ umgesetzt. Diese Umsetzung ist in Abbildung 49 dargestellt.

Aufgrund des iterativen Entwicklungsprozesses wurden die Komponenten sowie Schnittstellen für die Kommunikation zwischen KI- und Managementsystem im Laufe der Projektphase schrittweise erweitert bzw. aktualisiert. Für die parallele und von konkreten Abstimmungen unabhängige Bearbeitung

⁴ Gamma et al.: Design Patterns: Elements of Reusable Object-Oriented Software, 1st ed., Addison-Wesley, (1994).

war eine flexible Integration des KI-Systems in die Managementplattform notwendig. Das Adapter-Pattern ermöglicht die Einbindung des KI-Systems ohne die Notwendigkeit konkrete Realisierungen innerhalb des KI-System-Docker-Containers zu kennen. Die im Managementsystem benötigten KI-Funktionen wurden dazu zunächst durch das Interface *KI-Modell* spezifiziert. Diese Funktionen konnten somit, ohne die zugehörigen konkreten Algorithmen zu betrachten, in der weiteren Systementwicklung verwendet werden. Nach Workshops mit HS-VS zur KI- und Managementsystemschnittstelle wurden von Seiten des FZIs entsprechende Endpunkte im KI-System-Docker-Container implementiert. Die Adaption der Funktionen, welche im Managementsystem für das KI-System verwendet wurden, und der Funktionen, welche das KI-System bereitstellt, konnte daraufhin in der KI-Adapter-Klasse vorgenommen werden. Durch die Verwendung des Entwurfsmusters Adapter waren dazu keine Anpassung an Implementierungen anderer Klassen des Managementsystems notwendig.

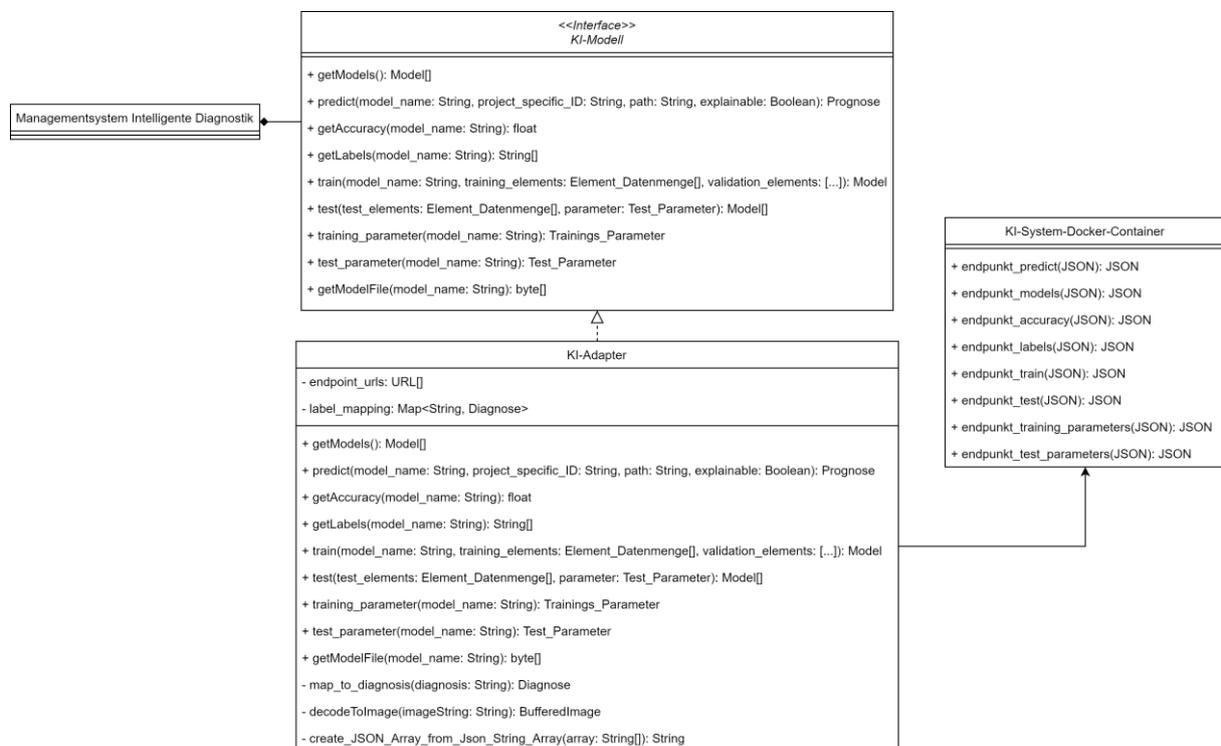


Abbildung 49: Auszug aus dem UML-Klassendiagramm des Managementsystems. Integration des KI-Systems durch die Verwendung des Entwurfsmusters Adapter von Gamma et al.⁴.

2.7.3 AP7.3 – Entwicklung des Backends

Die in Arbeitspaket 1 identifizierten Anforderungen und die darauf aufbauend in AP7.2 entworfenen Konzepte konnten in Arbeitspaket 7.3 erfolgreich umgesetzt werden. Der größte Implementierungsaufwand war dabei für die Methoden der *Hyperspektralen-Datenbank*-Klasse notwendig. Nach dem Hochladen einer hyperspektralen Aufnahme werden entsprechende RGB-Bilder zur Visualisierung der Hautläsion berechnet. Dazu müssen die einzelnen Variablen zu den unterschiedlichen Wellenlängen innerhalb des Managementsystem ausgelesen und geeignet kombiniert werden. Zudem erfolgt in der *Hyperspektralen-Datenbank*-Klasse die Berechnung der CSV-Dateien für die Darstellung der 3D-Punktwolke. Die Koordinaten der einzelnen Punkte sind bereits in der netCDF-Datei enthalten. Um eine einheitliche Darstellung zu gewährleisten, werden diese jedoch aufwendig im Managementsystem transformiert und die Punktwolke für eine Darstellung, die möglichst parallel zur Ebene liegt, optimiert.

Der hierzu verwendete Algorithmus ist in Abbildung 50 mittels Pseudocode beschrieben. Zusammengefasst besteht dieser aus zwei Schritten: Im ersten Schritt werden die Rotations-Winkel approximiert, mit welchen die Wolke gedreht werden soll. Der zweite Schritt ist daraufhin für die Ausführung der Drehung mit den im ersten Schritt berechneten Winkeln zuständig.

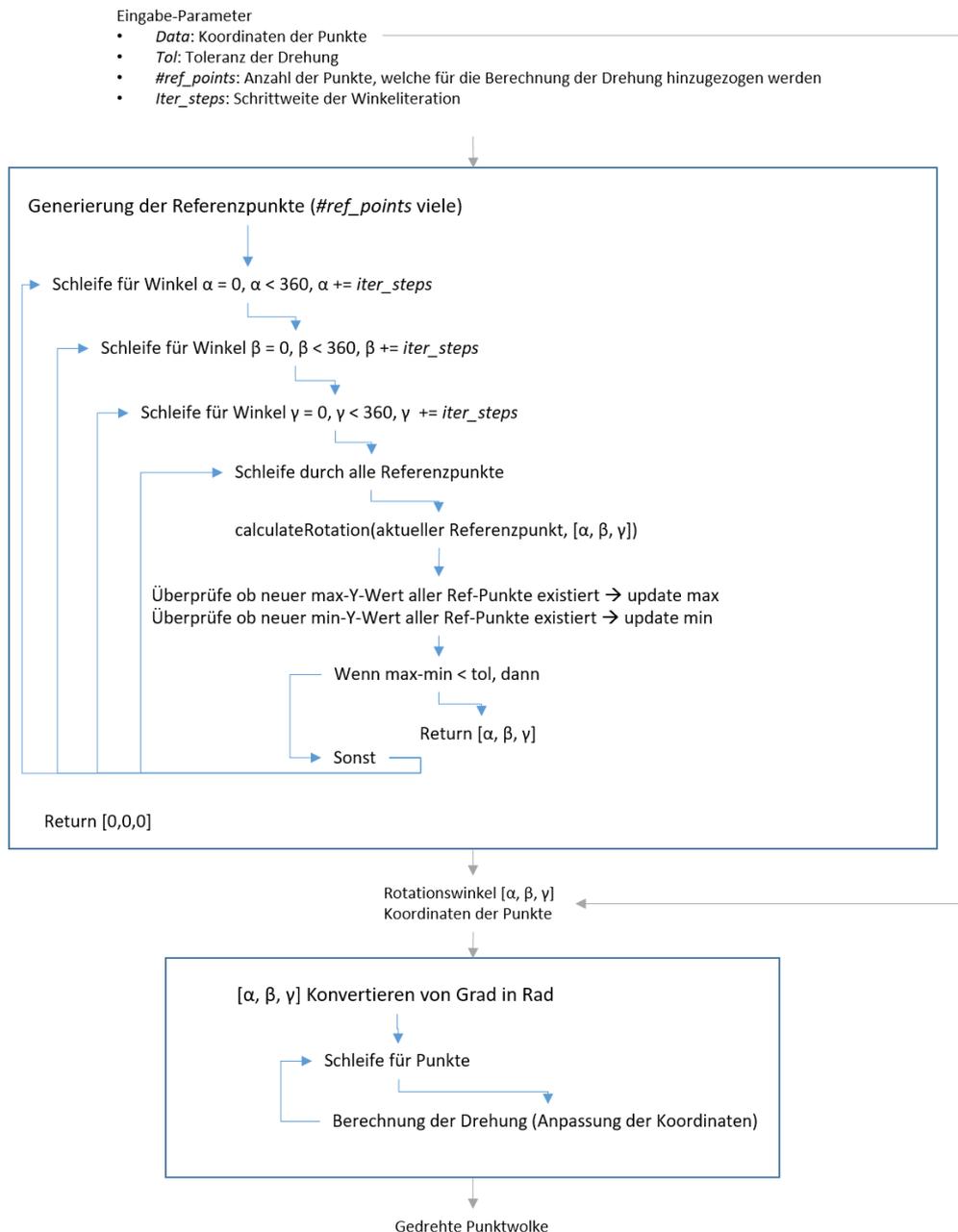


Abbildung 50: Grobe Darstellung des Algorithmus zur Drehung der 3D-Punktwolke.

Neben dem Umsetzen der in AP 7.2 (2.7.2) spezifizierten Methoden und Klassen sowie dem in Abbildung 48 dargestellten Datenbank-Konzept, wurden die einzelnen Docker-Container der einzelnen Komponenten definiert und mittels einer Docker-Compose-YAML-Datei zu einem gemeinsamen Demonstrator integriert.

Der im Projekt entwickelte Client für die Interaktion vom Anwender mit dem Managementsystem wurde als webbasierte Oberfläche umgesetzt. Die Oberfläche bietet dem Nutzer die Möglichkeit die in Abbildung 3 aufgeführten Funktionen zu nutzen. Hierzu zählen beispielsweise die Möglichkeiten nach Eingabe einer neuen projektspezifischen ID einen neuen Eintrag anzulegen oder durch die Eingabe einer bereits verwalteten projektspezifischen ID, ältere Aufnahmen nochmals anzuschauen. In Abbildung 51 ist die prototypisch entwickelte Oberfläche dargestellt. Insgesamt besteht die Nutzeroberfläche aus einem Dashboard, welches fünf Module übersichtlich anordnet und dem Nutzenden einen direkten Zugriff auf die Informationen ermöglicht. In dem Modul *Diagnoseergebnis* besitzt der Arzt die Möglichkeit ein manuelles Diagnoseergebnis anzufügen. Die Dokumentation des histopathologischen Untersuchungsergebnis in diesem Feld wird bspw. für Trainings- oder Test-Prozesse benötigt. Mittels der Module *Aufnahme* und *Punktwolke* kann zudem die Hautläsion nochmals betrachtet werden. Da das Messsystem über zwei unterschiedliche Kameras verfügt, besteht die Möglichkeit zwischen der 14 und der 28 Grad Aufnahme zu wechseln. Außerdem kann mit Hilfe des Dropdown-Menüs *Aufnahme auswählen* zwischen einzelnen Serienaufnahmen der Aufnahme-Datei gesprungen werden. Das KI-Ergebnis wird zum einen in Form einer Text-Darstellung im Modul *KI Diagnoseergebnis* visualisiert und zum anderen in Form einer Heatmap im Modul *KI Aufnahme* ausgegeben. In der oberen Zeile besteht die Möglichkeit zwischen projektspezifischen IDs zu wechseln und im Modul *Aufnahme* besteht die Möglichkeit neue netCDF-Dateien für die Verwaltung im Managementsystem hochzuladen.

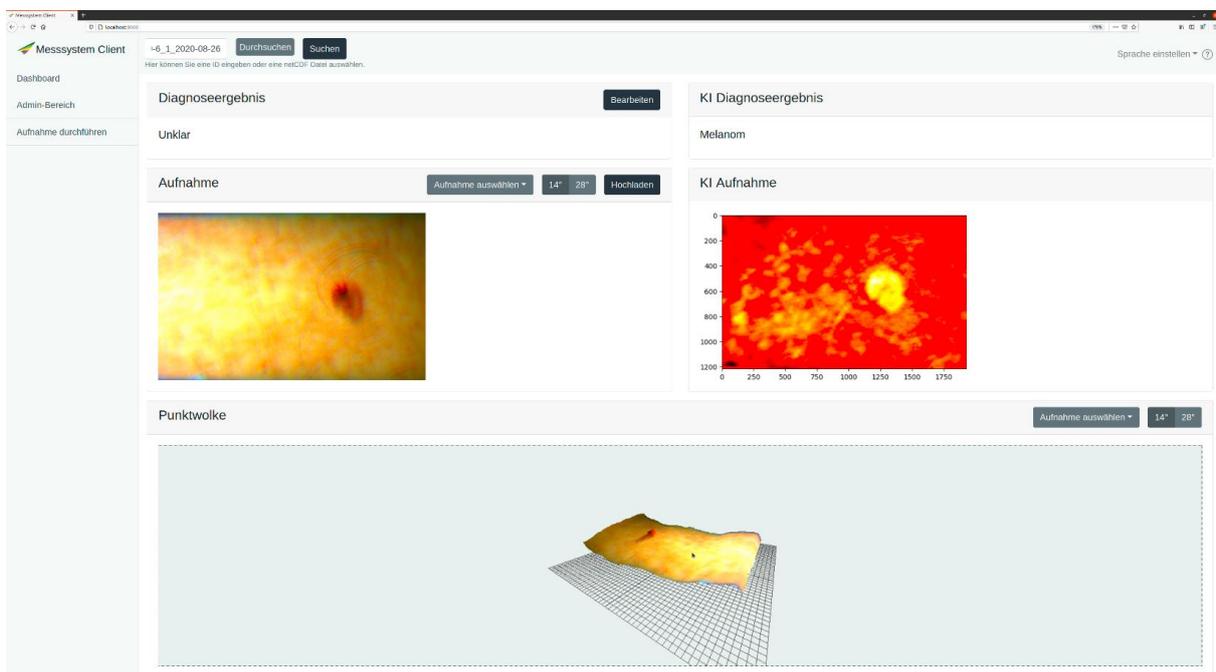


Abbildung 51: Prototypische grafische Nutzeroberfläche für die Interaktion des Nutzers mit dem Managementsystem

Neben den fünf Modulen im Dashboard existieren weitere Dialoge. In dem in der linken Spalte dargestellten Menü kann der *Admin Bereich* geöffnet werden (siehe Abbildung 52). Im Admin-Bereich besteht u.a. die Möglichkeit Systemeinstellungen vorzunehmen und Trainings- sowie Test-Prozesse zu starten. Dazu müssen alle erforderlichen Parameter ausgefüllt werden. Der Client führt währenddessen eine Überprüfung der Korrektheit der angegebenen Werte durch. Wenn bspw. die Batchsize außerhalb des erlaubten Bereichs liegt, wird eine entsprechende Fehlermeldung angezeigt und der

Trainingsprozess nicht gestartet. Dazu werden im Hintergrund die Wertebereiche vom KI-System (über das Managementsystem) abgefragt. Zusätzlich zur Angabe der Trainings- bzw. Test-Parameter, können Trainings- und Validierungs-Daten ausgewählt werden. Nach Eingabe eines Passworts kann daraufhin der jeweilige Prozess gestartet werden. Mittels einer Nachricht wird im Nachgang der Nutzer über den erfolgreichen oder nicht erfolgreichen Verlauf informiert. Neben dem Starten von Trainings- und Test-Prozessen kann im Admin-Dialog zwischen zur Verfügung stehenden KI-Modellen gewechselt werden. Dazu werden in einem DropDown-Menü (vgl. Abbildung 52 unter *Modell auswählen*) die verwalteten Modelle aufgelistet. Zu der Bezeichnung der Modelle werden übersichtlich der jeweilige Genauigkeitswert und das Datum der letzten Änderung präsentiert. Mit dem Button *Als Standard festlegen* kann das Modell als Standard-Modell für spätere Prognosen ausgewählt werden.

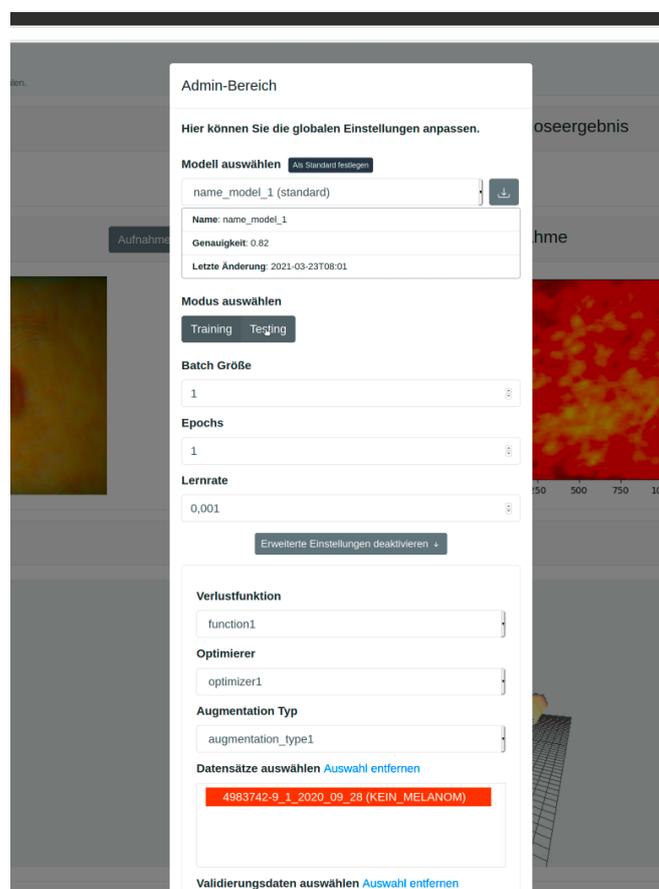


Abbildung 52: Prototypische grafische Nutzeroberfläche für die Interaktion des Nutzers mit dem Managementsystem. Darstellung des Administrationsbereichs innerhalb des Clients.

2.8 AP8 – Evaluation des Demonstrators (FZI/ILM)

Im Rahmen des achten Arbeitspakets wurden die in den vorherigen Arbeitspaketen entwickelten Komponenten zu einem vollintegrierten Demonstrator zusammengeführt. Der Demonstrator wurde mittels ausgiebiger Testfällen u.a. bzgl. der im Arbeitspaket 1 festgelegten Funktionen evaluiert. Darüber hinaus wurden im Unterarbeitspaket 8.2 Handlungsempfehlungen und potentiell Domänen-übergreifende Anwendungsszenarien dokumentiert.

Mit dem Abschluss von Arbeitspaket 8 wurde der in Tabelle 13 gelistete Meilensteine erreicht:

Tabelle 13: Status Meilensteinerreichung Arbeitspaket 8

Meilenstein	Beschreibung	Status
M8	Integriertes Gesamtsystem (Demonstrator) bestehend aus Sensorik, KI-Modell, Backend und Diagnose-Komponente liegt vor. Ein Dokument mit Handlungsempfehlungen für das weitere Vorgehen liegt vor.	erreicht

2.8.1 AP8.1 – Durchführung von Tests und Auswertung der KI-basierten Diagnose

Vor der Durchführung von Tests und der Auswertung der KI-basierten Diagnosen musste zunächst der Aufbau des Gesamtsystems zu einem vollintegrierten Demonstrator erfolgen. Der Demonstrator besteht aus den drei wesentlichen Komponenten KI-, Mess- und Management-System. Diese wurden zusammen auf einem Demonstrator-Rechner mit Ubuntu 20.04 Betriebssystem, RTX 3070 Grafikkarte inkl. 8GB Graphics RAM, 64 GB Arbeitsspeicher und Core i9 – 10 * 3,7 GHz CPU ausgerollt. Die Integration des KI-Systems sowie aller Komponenten des Management-Systems (Client-Webserver, Backend sowie Datenbank) erforderten, auf Grund der verwendeten Container-Virtualisierung und der damit verbundenen einfachen plattformübergreifenden Inbetriebnahme dieser Komponenten, keine aufwendigen Anpassungen. Bei der Messsystemsoftware handelt es sich, aufgrund einer erforderlichen direkten Kommunikation mit Hardware-Komponenten, um eine native Anwendung. Diese wurde seitens ILM zum Einsatz unter Linux entsprechend modifiziert. Die Anbindung und Steuerung des Messsystemkopfs erfolgten durch die Verbindung zweier USB-Schnittstellen.

Die für die Evaluation zu betrachtenden Testfälle wurden zunächst spezifiziert und basieren zum einen auf den am Anfang des Projektes definierten Funktions-Anforderungen (vgl. Abbildung 3) und zum anderen auf den spezifischen Entwurfsentscheidungen des Gesamtsystems. Exemplarisch sind in Tabelle 14 drei Tests für die Schnittstelle des Managementsystems aufgelistet und in Abbildung 53 ein End-to-End-User-Test für die Evaluation der Funktionsanforderungen aus AP1 dargestellt.

Tabelle 14: Exemplarische Auflistung der durchgeführten Testfälle

Art	Beschreibung	Gewünschtes Ergebnis	Status
Schnittstellentest 1	Abfrage des Endpunktes Diagnose mit ungültiger ID. (http://localhost:8080/managementSystem/Diagnose/abc)	Ausgabe Statuscode: 221	positiv
Schnittstellentest 2	Abfrage des Endpunktes Diagnose mit gültiger aber nicht vorhandener ID. (http://localhost:8080/managementSystem/Diagnose/p1_i1_2020_01_01)	Ausgabe Statuscode: 220	positiv
Schnittstellentest 3	Starten des Trainingsprozesses mit nicht gültigem Modellnamen (http://localhost:8080/managementSystem/admin/training/x)	Ausgabe Statuscode: 404 (Not Found)	positiv

Das entwickelte Gesamtsystem konnte aufgrund der andauernden Corona-Pandemie nicht im Gesamten im Klinik-Betrieb getestet werden. Das System inkl. der Managementsystemsoftware und der KI-Ausgabe wurde stattdessen in Form eines Online-Workshops der Klinik vorgestellt. Hierbei wurde auch das Nutzerinterface im Detail diskutiert, wobei seitens der Klinik im Besonderen das übersichtliche Design und die gute Bedienbarkeit unterstrichen wurden. Die Messvorrichtung sowie die Messsystemsoftware wurden bereits zur Datenerhebung mehrere Monate im Hautklinikum Tübingen verwendet, sodass umfangreiche Erfahrungen gesammelt werden konnten. Daraus resultierende Anpassungswünsche, wie der Möglichkeit des Aufsetzens des Messkopfes auf die Hautläsion zur einfacheren Fokussierung bei der Aufnahme, wurden dokumentiert und stellen Verbesserungspotential für zukünftige Arbeiten dar.

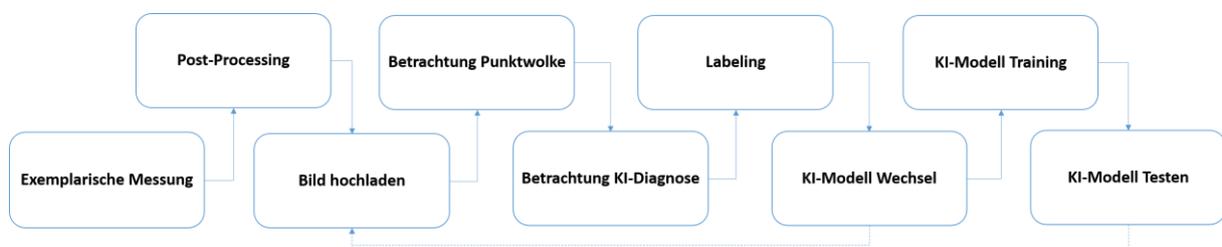


Abbildung 53: Ablauf des End-to-End User-Tests.

Die Ergebnisse des Abgleichs der KI-basierten Diagnosen mit dem Referenzstandard sind in Tabelle 15 für verschiedene Modelle dargestellt und fassen die Ergebnisse aus Abschnitt 2.6.1 zusammen. Modell A wurde zu Vergleichszwecken lediglich auf RGB-Bildern trainiert, welche aus dem ISIC-Datensatz stammen. Modell B hingegen basiert zudem auf die im Projekt erstellten simulierten multispektralen Daten. Das dritte Modell (Modell C) wurde zusätzlich zu den Aufnahmen des ISIC-Datensatzes mit den Daten trainiert, welche in der Hautklinik Tübingen durch das multispektrale Messsystem erzeugt wurden. Dem Modell mit der höchsten Genauigkeit, Modell D, liegen sowohl die Aufnahmen des ISIC-Datensatzes, die in der Klinik erzeugten Multispektraldaten als auch die simulierten Multispektraldaten zugrunde. Die Testergebnisse unterteilen sich in *Genauigkeit* und *Sensitivität* und wurden auf multispektralen Testdaten erzeugt.

Tabelle 15: Genauigkeit und Sensitivität von vier im Rahmen des Projektes betrachteten KI-Modellen.

Modelle	Genauigkeit	Sensitivität
Modell A	66,6 %	25 %
Modell B	66,6 %	50 %
Modell C	83,3 %	100 %
Modell D	91,6 %	75 %

Die Menge der Trainingsdaten bestand aus 1506 simulierten und 18 realen Multispektraldaten, die Testdatenmenge aus 168 simulierten und 13 realen Aufnahmen.

2.8.2 AP8.2 – Ableitung von Handlungsempfehlungen

Neben den zu Beginn des Projekts unter anderem durch Modellierung und Analyse der Prozesse identifizierten Anforderungen wurden während der Projektlaufzeit sowie im Rahmen der Erprobung und Evaluation der einzelnen Komponenten weitere Anforderungen identifiziert. Für diese Anforderungen

wurden entsprechend Maßnahmen abgeleitet und dokumentiert, sodass diese im Rahmen einer iterativen Weiterentwicklung in möglichen nachfolgenden Projektphasen umgesetzt werden können. Eine Teilmenge der ermittelten neuen Anforderungen enthält Tabelle 16. Die ausführliche Beschreibung wurde in Form eines Antragsdokuments für die zweite Projektphase (Intelligente Diagnostik 2) festgehalten.

Tabelle 16: Weitere Anforderungen, die während der Projektlaufzeit sowie im Rahmen der Evaluation identifiziert wurden

Anforderung	Begründung
Durchführung der Aufnahmen durch Auflegen des Messkopfes auf die Hautläsion	Die Aufnahme der multispektralen Daten erfolgt, indem die Messvorrichtung in einer Entfernung von mehreren Zentimetern zur Hautläsion gehalten wird. Zu nahe bzw. zu weit entfernte Aufnahmen führen zu Unschärfen in den Bildern. Durch das Halten der Messvorrichtung entstehen häufig Bewegungsartefakte und der korrekte Abstand ist schwierig einzuhalten. Durch eine Vorrichtung, mit der das System auf die Hautläsion aufgelegt werden kann, könnten diese Probleme entfallen.
Gleichzeitige Datenakquise an verteilten Standorten	Um im gleichen zeitlichen Rahmen mehr Daten zu erheben, müssen mehrere Demonstratoren an unterschiedlichen Standorten zur Datensammlung eingesetzt werden. Das aktuelle Verfahren unterstützt z.Z. noch keinen Datenaustausch zwischen mehreren Managementplattformen in unterschiedlichen Netzwerken. Dementsprechend müssen hier unterschiedliche technische sowie datenschutzrechtliche Aspekte in möglichen folgenden Projektphasen adressiert werden.
Maligne Melanome sind möglicherweise ein zu spezifisches Krankheitsbild	Da eine Klassifikation in malignes Melanom oder Nävus als Hilfestellung für Ärzte möglicherweise nicht ausreichend ist, um den Einsatz eines dedizierten Systems zu rechtfertigen, sollte im Sinne der Breitenwirksamkeit untersucht werden, wie sich das Verfahren auf andere dermale Krankheitsbilder anwenden lässt.
Niederschwellige Nutzung der Daten	Aufgrund der Größe von ca. 1,5 GB je Datensatz, sind die Daten im Prinzip an einen Standort gebunden und können nicht praktikabel standortübergreifend ausgetauscht werden. Entsprechende Konzepte sind für den breitenwirksamen Einsatz des Verfahrens zu untersuchen.
Überprüfung von Optimierungspotentialen hinsichtlich der Flexibilität des Entwicklungsprozesses	Die Prozesskette konnte erfolgreich entwickelt und demonstriert werden, zeigte sich jedoch anfällig in Bezug auf Anforderungsänderungen. Die Flexibilität der Prozesskette könnte somit in einer zweiten Projektphase verbessert werden.
Erprobung der entwickelten hyperspektralen Messeinheit	Die entwickelten hyperspektralen Messeinheiten stellen eine vielversprechende Weiterentwicklung der multispektralen Messeinheit dar. Hier sollte eine praxisnahe Evaluation im Rahmen eines integrierten Demonstrators erfolgen.
Miniaturisierung der Messeinheit	Die hyperspektrale Messeinheit ist zurzeit noch größer als das multispektrale Messsystem. Im Rahmen weiterer Forschungsvorhaben könnte eine Miniaturisierung untersucht werden, um damit eine weitere Verbesserung der Praktikabilität des Messsystems zu erzielen.

Zudem wurden Domänen-übergreifende Anwendungsszenarien ermittelt. Diese sind bspw. im medizinischen Kontext für die hyperspektrale Bildgebung:

- Allgemeine Fluoreszenz-Diagnostik
- Perfusion-Diagnostik (Untersuchung der Durchblutung von Gewebe) oder
- Automatisierte Diagnostik in der Endoskopie

Die multispektrale Bildgebung bzw. die multispektrale Lichtquelle ist zum Beispiel anwendbar als Anregungslichtquelle für die Fluoreszenz und kann ebenfalls potentiell für die Bildgebung in der Endoskopie eingesetzt werden. Die im Projekt betrachtete multispektrale strukturierte Beleuchtung kann zudem für die Erfassung der Zahngeometrie und Charakterisierung von Zahnfarben in Bezug auf die automatisierte Herstellung von Zahnersatz eingesetzt werden sowie die Diagnostik von initialen Karies verbessern. Aber auch für weitere Bereiche sind die gewonnenen Ergebnisse anwendbar. So kann beispielsweise die multispektrale strukturierte Beleuchtung zur morphologischen Charakterisierungen von trüben Substanzen wie z.B. von Milch dienen oder die Daten- und Modell-Management-Plattform zur Verwaltung von KI-Modellen und Daten für unterschiedlichste Szenarien, welche Trainingsdaten in HDF5-Format betrachten, verwendet werden.

Die aus den Evaluationen abgeleiteten Handlungsempfehlungen wurden in einem Antragsdokument für eine mögliche zweite Projektphase (Antrag Intelligente Diagnostik 2) gesammelt und basieren auf den zuvor vorgestellten identifizierten Anforderungen (vgl. Tabelle 16).

3 Anhang

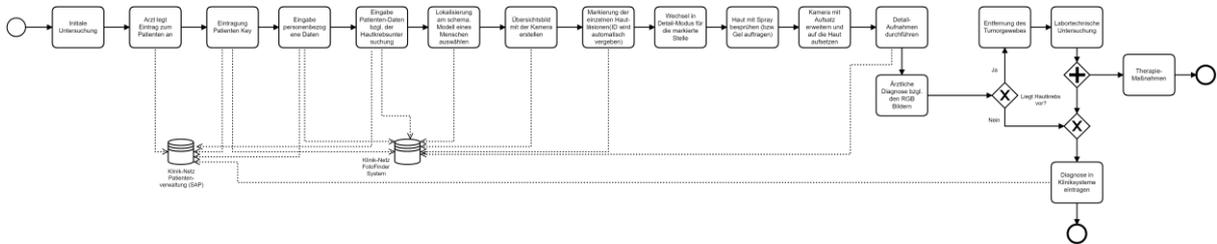


Abbildung 54: Modellierung des Prozesses der Hautkrebsdiagnostik ohne Intelligente Diagnostik.

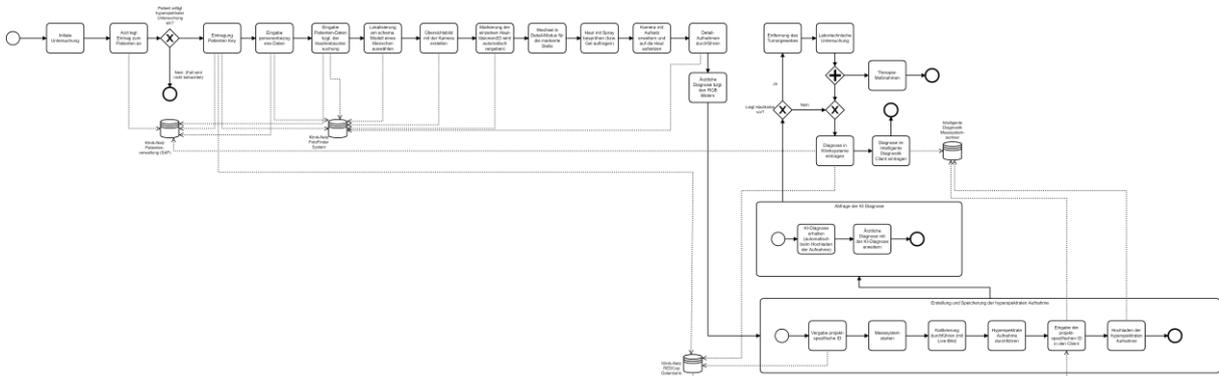


Abbildung 55: Modellierung des Prozesses der Hautkrebsdiagnostik mit Intelligente Diagnostik.