University of Twente

Technisch Geneeskundige Opdracht

Een nieuwe applicator ter optimalisatie van de stabiliteit en positionering van de laser-fiber tijdens photodynamische therapie van tumoren in de sinonasale ruimte

Auteurs: Corné Dijkstra (s1801368), Amber Eikholt (s1806599),
Julia van den Heiligenberg (s1898914) & Bart de Vries (s2329131)

Begeleiders: Robert van Veen, Ferdi van der Heijden,
Barış Karakullukçu & Pim Schreuder

Tutor: Tess Snoeijink

22 juni 2020

Inhoudsopgave

1 Inleiding **4**
1.1 Probleemanalyse . . . 4
1.2 Ontwerpdoel . . . 4
1.2.1 Belang van een nieuwe applicator . . . 5

2 Achtergrondinformatie **6**
2.1 Klinische achtergrondinformatie . . . 6
2.2 Technische achtergrondinformatie . . . 7
2.2.1 Photodynamische therapie . . . 7
2.2.2 Frontal Light Distributor . . . 8
2.2.3 Bepaling van de spot-diameter . . . 8
2.2.4 Elektromagnetische navigatie en sensoren . . . 9
2.2.5 Translatoren . . . 10
2.2.6 Materialen . . . 10

3 Ontwerpmethode **12**
3.1 Programma van Eisen . . . 12
3.2 Methode en toetsingscriteria . . . 12

4 Resultaten **15**
4.1 Literatuurstudie . . . 15
4.1.1 Opbouw van de applicator . . . 15
4.1.2 Materiaalkeuze . . . 15
4.1.3 Sterilisatie . . . 16
4.1.4 Elektromagnetische navigatie . . . 16
4.1.5 Translator . . . 18
4.1.6 Spot-diameter bepalen met liniaal . . . 18
4.1.7 Berekening hoek van de tip . . . 18
4.2 De applicator: CAD-design . . . 20
4.3 Toetsing van de applicator . . . 26

5 Discussie **30**
5.1 Materiaal en sterilisatie van de applicator . . . 30
5.2 Stabiliteit en *fluence rate* . . . 30
5.3 Positionering van de applicator . . . 31
5.4 De stap richting de kliniek . . . 32

6 Toekomstperspectief **33**

7 Conclusie **34**

Referenties **35**

A Appendix **38**
A.1 Sub-vragen per eis . . . 38
A.2 Sterilisatie-protocol . . . 40
A.3 Materiaalkeuze . . . 41
A.4 Tabel technische specificaties XY-translator . . . 43
A.5 Hoek van de applicator-tip . . . 44
A.6 Klinisch protocol . . . 45

Abstract

Voor de behandeling van *in situ* tumoren in de sinus maxillaris wordt in het Antoni van Leeuwenhoek (AvL) gebruik gemaakt van photodynamische therapie (PDT). In de huidige klinische praktijk wordt de behandeling door middel van handmatige positionering van de PDT-laser-fiber uitgevoerd. Echter, om een veilige en effectieve PDT-behandeling te realiseren is het van belang dat een stabiele en een nauwkeurige positionering van de PDT-laser-fiber ontwikkelt wordt. Een nauwkeurige positionering en een stabiele belichting zullen resulteren in maximale schade in het tumor-weefsel en minimale schade in omliggend gezond-weefsel, waardoor de overlevingskans en de genezing van de patiënt toenemen en postoperatieve klachten afnemen. Als oplossing hiervoor is, met behulp van de opgestelde eisen vanuit het AvL, een concept 3D-CAD applicator ontwikkeld. De applicator biedt een stabiele en nauwkeurige positionering van de laser-fiber door gebruik te maken van een aantal functionaliteiten die ook worden toegepast in een standaard flexibele endoscoop. Deze functionaliteiten zijn voor dit concept vereenvoudigd of aangepast om aan de eisen van het AvL te voldoen. De ontwikkelde applicator biedt de mogelijkheid om getransleerd te worden in twee richtingen, heeft de mogelijkheid om de applicator-tip te laten buigen en biedt werkkanalen voor een laser-fiber, EM-sensor en een liniaal. Door de combinatie van deze mogelijkheden biedt de nieuwe applicator de potentie om een efficiënte PDT-behandeling in onder andere de sinonasale ruimte te bewerkstelligen.

Voorwoord

Dit verslag is het resultaat van de Technisch Geneeskundige Opdracht (TGO) ter afsluiting van de Bachelor Technische Geneeskunde (TG) aan de Universiteit Twente in het collegejaar 2019-2020. Deze TGO is aangeboden in samenwerking met de afdeling Hoofd- Hals Oncologie van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis te Amsterdam. Wij hebben met z'n vieren met erg veel plezier gewerkt aan deze opdracht maar deze opdracht hebben we niet alleen uitgevoerd.

We willen graag onze begeleiders bedanken voor alle hulp, feedback en goede begeleiding gedurende deze afgelopen 10 weken. Allereerst willen we graag Robert van Veen bedanken voor de prettige samenwerking; bedankt voor het enthousiasme en de bruikbare, kritische feedback gedurende dit project. Ook onze technische begeleider dr. ir. Ferdi van der Heijden willen we bedanken voor alle feedback en de bruikbare tips. Daarnaast willen we twee medische begeleiders, dr. Barış Karakullukçu (Hoofd-Hals chirurg) en drs. Pim Schreuder (Kaakchirurg) van het AvL bedanken voor de hulp bij het inzichtelijk maken van het klinische probleem en de kennis die jullie met ons hebben gedeeld. Verder hebben we veel geleerd van ir. Erik de Vries, industrieel ontwerper, die ons geholpen heeft op het gebied van ontwerpen, productkennis en alle aspecten die daarbij komen kijken. Ook willen we Diana Bijl, steriliteit consultant, bedanken voor het gesprek rondom de sterilisatie-mogelijkheden van ons ontwerp.

Als laatste willen we onze tutor Tess Snoeijink hartelijk bedanken voor de begeleiding van het proces tijdens deze afgelopen weken.

Wij wensen u veel leesplezier toe,

Corné Dijkstra
Amber Eikholt
Julia van den Heiligenberg
Bart de Vries

1 Inleiding

Photodynamische therapie (PDT) is een minimaal invasieve therapeutische behandeling die door middel van cytotoxische processen tumorcellen kan laten afsterven [1, 2, 3, 4]. Deze behandeling is gebaseerd op de interactie tussen lichtgevoelige stoffen (*photosensitizers*), zuurstof en een laserlicht met specifieke golflengte. PDT wordt naast chirurgie, radiotherapie en chemotherapie beschouwd als een effectieve behandeling bij *in situ* tumoren in het hoofd-hals gebied. Tumoren in de nasale holtes en paranasale sinussen zijn zeldzaam, het vormt slechts 1% van alle nieuw gediagnosticeerde maligne tumoren [5]. Het Antoni van Leeuwenhoek (AvL) ziekenhuis te Amsterdam is het gespecialiseerde centrum op het gebied van PDT in Europa en faciliteert veelzijdig onderzoek hiervoor. Door de adequate toepasbaarheid van PDT biedt het voor een tal van tumoren in het hoofd-halsgebied een uitkomst.

Voor dit onderzoek zal de focus liggen op het behandelen van tumoren in de paranasale sinussen. PDT is een kortdurende behandeling, die weinig schade toebrengt aan gezond weefsel mits het nauwkeurig wordt toegepast. Daarnaast biedt PDT de mogelijkheid om palliatief toegepast te worden. Een behandeling met PDT biedt naast zijn functionele voordelen ook cosmetische voordelen vanwege een mooi herstellende genezing van het behandelde gebied [2]. PDT is daardoor een veelbelovende behandelmethode naast (en bij) chirurgie en krijgt steeds vaker de voorkeur boven radio- en chemotherapie. Dit is omdat radio- en chemotherapie vaak meer ingrijpende functionele en/of cosmetische schade veroorzaakt. Echter, deze behandeling heeft nog een aantal verbeterpunten met betrekking tot nauwkeurigheid en stabiliteit gedurende de behandeling.

1.1 Probleemanalyse

Voor patiënten met een tumor in de paranasale sinussen zijn meerdere behandelmogelijkheden. De behandelmogelijkheden verschillen per patiënt en is afhankelijk van de stadiëring en de locatie van de tumor [6]. PDT wordt meestal uitgevoerd als additieve behandeling op een chirurgische ingreep. Het kan worden ingezet bij het verwijderen van een recidief (als het grootste gedeelte chirurgisch is verwijderd) of bij het verwijderen van een oppervlakkige tumor. Bij deze chirurgische ingreep kunnen botstructuren en weefsel worden verwijderd. Het gebied waar de tumor en de sinus maxillaris zich bevonden, wordt na een dergelijke chirurgische ingreep de 'sinonasale ruimte' genoemd. Het resterende gedeelte van de tumor wordt een aantal weken later behandeld met PDT.

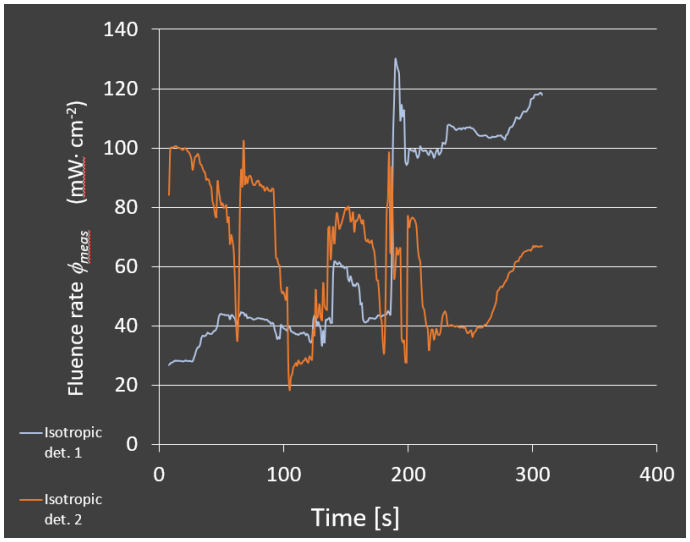
De huidige PDT-behandeling [4, 7, 8, 9] bestaat uit twee fasen: de voorbereiding en de behandeling. Tijdens de voorbereiding wordt de *photosensitizer* intraveneus toegediend. De *photosensitizer* heeft ongeveer drie à vier dagen nodig om zich te verspreiden in het lichaam van de patiënt. De *photosensitizer* zit overal in het lichaam, zowel gezond weefsel als tumorweefsel. Na vier dagen komen de patiënten terug naar het ziekenhuis om op de operatiekamer (OK), onder narcose, de behandeling te ondergaan. Via een neusgat wordt een endoscoop met camera ingebracht en via het andere neusgat wordt de laser-fiber ingebracht. De uiteindelijke locatie van de tip van de laser-fiber wordt preoperatief bepaald aan de hand van een CT-scan van de patiënt. Deze locatie is van groot belang voor het belichten van het tumorweefsel en het intact houden van het gezonde weefsel rondom de tumor. De locatie waar de laser-fiber moet komen, wordt op dit moment bepaald met behulp van een elektromagnetisch (EM) navigatiesysteem, Medtronic. De laser-fiber wordt vervolgens ingebracht en 'bestuurd' door de chirurg met de hand richting de plek die voor de operatie is vastgesteld. Deze 'besturing' vindt plaats door de laser-fiber het neusgat in te voeren en vervolgens wordt met behulp van de EM-navigatie en de endoscoop, de laser-fiber zo goed mogelijk geplaatst. De locatie die de tip van de laser-fiber uiteindelijk heeft, ten opzichte van het tumorweefsel, wordt geschat middels de tweedimensionale endoscopische beelden. Vervolgens kan de belichting beginnen en wordt gedurende ongeveer 200 seconden het tumorweefsel belicht, waarbij de chirurg handmatig de laser-fiber op de juiste plek houdt. Tijdens de behandeling wordt het gezichtsveld van de chirurg beperkt door onder andere de huidige fixator. Deze fixator kan worden gezien als een zwart blok waaraan de instrumentatie van de operatie bevestigd kan worden. Deze fixator wordt vastgemaakt aan de fixatie-arm van het OK-bed.

Aan de hand van een analyse van de huidige PDT-behandeling en overleg met het de opdrachtgever uit het AvL, zijn de focuspunten van dit onderzoek bepaald. De problemen die naar voren komen tijdens de PDT-behandeling zijn; onnauwkeurige en handmatige positionering, geen fixatie mogelijkheid van de laser-fiber op de juiste locatie en het beperkte gezichtsveld van de chirurg. De huidige positionering van een laser-fiber leidt ertoe dat de belichtingsintensiteit ($\frac{mW}{cm^2}$), ook wel *fluence rate* genoemd, fluctueert. Deze fluctuatie is afgebeeld in Figuur 1. Ook kan door de huidige methode van positionering geen fine-tuning van de positie van de laser-fiber plaatsvinden. Dit maakt deze behandeling onnauwkeurig en bovendien onveilig voor de patiënt en daarom moet voor bovenstaande problemen een oplossing bedacht worden.

1.2 Ontwerpdoel

Voor een veiligere en nauwkeurigere belichting van het tumorweefsel is optimalisatie nodig van de positionering en stabiliteit van de laser-fiber. Een oplossing hiervoor is om een applicator te ontwerpen met daarin een werkkanaal voor de laser-fiber. Een ideale applicator omvat een medisch hulpmiddel die fixatie (stabiliteit), fine-tuning (positionering) en navigatie van een PDT-laser-fiber mogelijk maakt. Daarnaast mag de applicator niet het gezichtsveld van de chirurg beperken. In theorie zou

met behulp van de optie voor het fixeren van de laser-fiber op de juiste locatie een constantere *fluence rate* kunnen worden bereikt. Een constantere *fluence rate* zal de belichtingstijd potentieel verminderen en daarmee de behandeling efficiënter maken. Door EM-sensoren te betrekken in het ontwerp, kan in de toekomst software voor deze EM-navigatie worden ontwikkeld. Met EM-navigatie kan preoperatief gepland worden met behulp van patiënt-specifieke CT-scans. Tijdens de behandeling kan dan de exacte locatie van de laser-fiber constant worden gevolgd, waardoor de uiteindelijke positionering van de laser-fiber nauwkeuriger plaatsvindt. Hierdoor is kan de belichting nauwkeuriger en wordt de behandeling voor de patiënt veiliger. Naast deze positionering is het van belang om in het ontwerp van de nieuwe applicator, inclusief fixator, mee te nemen dat het gezichtsveld van de chirurg niet moet worden beperkt.



Figuur 1: *De fluence rate gemeten in de sinonasale ruimte met behulp van isotropische detectoren, bij handmatige positionering van de laser-fiber [10]. Het is te zien dat de gemeten fluence rate van beide detectoren varieert tussen de 20* $\frac{mW}{cm^2}$ *en 120* $\frac{mW}{cm^2}$*. Optimaal zou de fluence rate gedurende 200 seconde een kleine fluctuatie hebben ronde de 100* $\frac{mW}{cm^2}$*.*

1.2.1 Belang van een nieuwe applicator

Het gebruik van een applicator met bovengenoemde aspecten bewerkstelligt een betere PDT-behandeling met betrekking tot stabiliteit en positionering. Een nauwkeurige en stabiele PDT-behandeling resulteert in het toebrengen van maximale schade in het doelgebied en slechts minimale schade in gezond weefsel. Dit zal er idealiter toe leiden dat de respons op initiële behandeling en daarmee de overlevingskans van patiënten met *in situ* tumoren in de sinonasale ruimte [11] zal toenemen. In theorie wordt ook de belichtingsduur minder door een efficiëntere en stabiele belichting. Daarnaast zullen postoperatieve klachten als pijn, oedeem, necrose en infecties potentieel geminimaliseerd worden. Hierdoor zou pijnmanagement na de PDT-behandeling kunnen afnemen en zal al met al het postoperatieve traject voor de patiënt beperkt kunnen worden. Voor de ontwikkeling van een effectievere PDT-behandeling van *in situ* tumoren in de sinonasale ruimte is optimalisatie van een applicator dus essentieel. De focus van dit onderzoek is het ontwikkelen van een applicator voor de fine-tuning van de positionering van de laser-fiber, het kunnen bepalen van de afstand van de lasertip tot het tumorweefsel en een fixatie mogelijkheid zodat deze laser-fiber stabiel op de juiste plek zit.

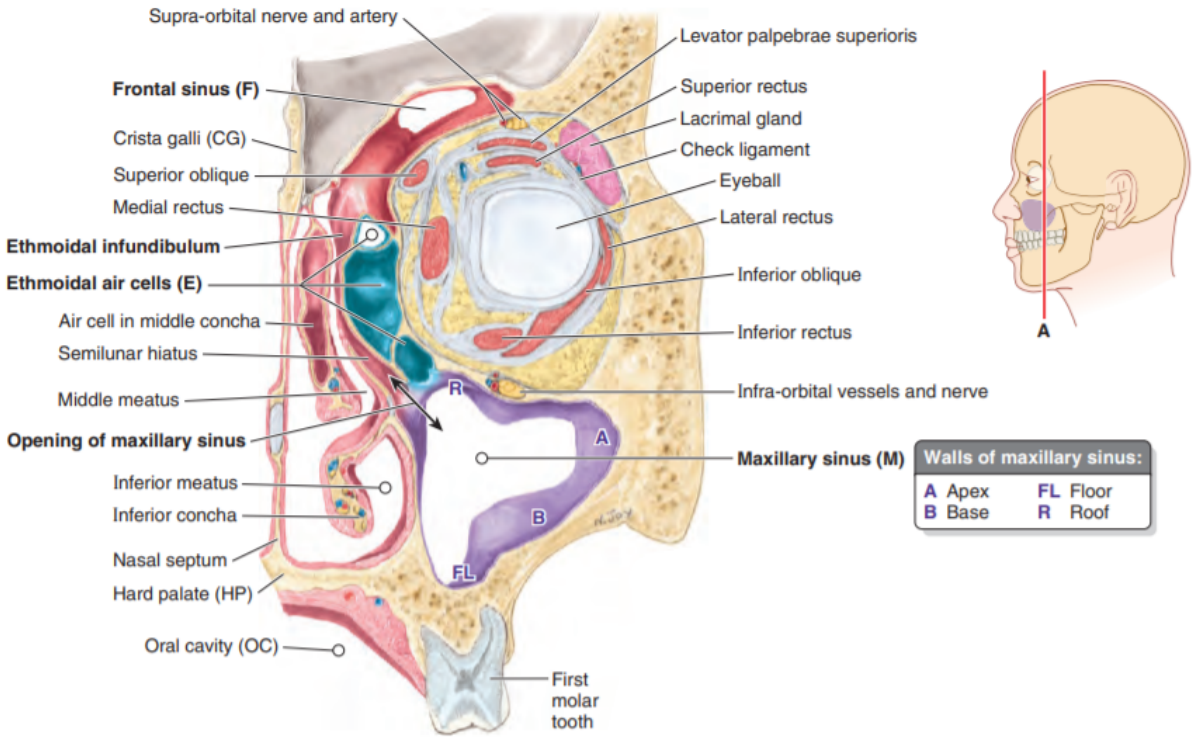
Om deze doelen te realiseren moeten tussenstappen worden genomen. Allereerst wordt in overleg met het AvL een Programma van Eisen opgesteld voor deze applicator; Wat zijn de functies van deze applicator volgens de chirurgen? Wat zijn de eisen van de nieuwe applicator om de patiëntveiligheid te waarborgen? Vervolgens moet worden nagedacht over het ontwerp; Hoe kunnen deze functies en eisen worden verwerkt in één ontwerp? Welke vormen moet de applicator aannemen? Welke hoeken moeten er gemaakt kunnen worden? Welke materialen kunnen worden gebruikt? Als laatste stap is het toetsen van de haalbaarheid van de eisen van belang; Voldoet de applicator aan alle eisen? Kan de applicator alle gewenste functies uitoefenen in de anatomisch beschikbare ruimte?

2 Achtergrondinformatie

Voor het ontwikkelen van een applicator om de PDT-behandelingen van tumoren in de sinonasale ruimte te optimaliseren, is het van belang als technisch geneeskundige dat kennis is verkregen van de anatomische, (patho) fysiologische en verschillende technische aspecten die bij dit onderzoek van belang zijn.

2.1 Klinische achtergrondinformatie

Voor dit onderzoek is specifiek gekeken naar behandeling met behulp van een PDT-applicator voor *in situ* tumoren in de sinonasale ruimte, een post-operatief overblijfsel van de sinus maxillaris. Daarvoor is de anatomie en (patho)fysiologie van de sinus maxillaris van belang. De sinus maxillaris (zie Figuur 2) is een van de paranasale holten van de mens [12]. Deze paranasale holte is piramidevormig en vormt de grootste paranasale sinus, waarbij de apex zich uitstrekt richting het jukbeen [11]. De *base* bevindt zich lateraal boven de *floor* en vormt het onderste deel van de laterale wand van de neusholte. De base gaat over in de *floor* en die is gevormd door het tandige deel van de bovenkaak. De bovenkant van de sinus wordt gevormd door de onderkant van de oogkas, de *roof*. Mede door de ligging van de sinus maxillaris is het een opgave om een effectieve behandeling van tumoren in deze sinus te realiseren.



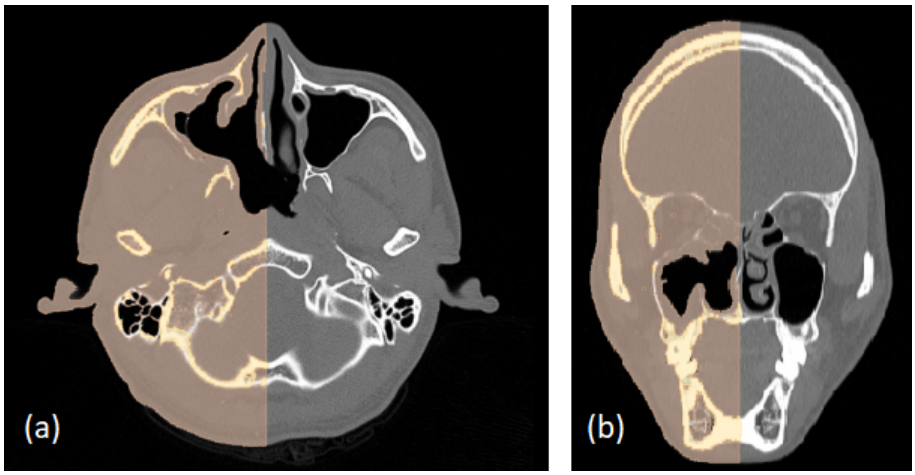
Figuur 2: *Posterieur aanzicht van een coronale doorsnede van de rechter helft van het hoofd met daarin de anatomische positionering van de sinus maxillaris [11].*

De bloedtoevoer voor de sinus maxillaris gaat via de *a. maxillaris* en de onderkant van de sinus wordt voorzien door de takken van de *a. palatina major* en *descendens*. De innervatie van de sinus maxillaris gaat via de *n. alveolaris*.

De functie van de sinus maxillaris is nog niet helemaal bekend [12], maar hier zijn een aantal theorieën over. Een functie van de sinus kan het minder zwaar maken van de schedel zijn. Een andere theorie is dat de sinus maxillaris invloed kan hebben op de akoestische resonantie in het hoofd. Het kan daarbij nog mogelijk zijn dat de sinus maxillaris geïnspireerde lucht verwarmt en bevochtigt en de neus helpt met het registreren van geuren.

In de sinus maxillaris kunnen tumoren ontstaan, dit komt echter niet vaak voor. Minder dan 1% van de tumoren ontstaat in de paranasale sinussen: dit is 5% van alle hoofd- en nekkankersoorten [13]. De tumoren in de sinus maxillaris hebben verschillende histologische kenmerken [5]. Zo komen plaveiselcelcarcinomen voor in de sinussen, maar zijn er ook nog andere histologische vormen die in de sinussen aan te treffen zijn. Afhankelijk van de histologie van de tumor zijn (of combinaties van) chirurgie, radiotherapie en in bepaalde gevallen chemotherapie de huidige behandeling [2]. In het AvL is nu ook PDT aan deze lijst toegevoegd. Mocht een PDT-behandeling nodig zijn bij deze tumoren, dan heeft vaak al een chirurgische ingreep plaats gevonden, zoals beschreven in sectie 1.1. Door deze ingreep is de sinus maxillaris niet meer intact

en daarom wordt gesproken van de sinonasale ruimte. In Figuur 3 is het verschil weergegeven tussen de sinus maxillaris en de sinonasale ruimte.



Figuur 3: *Een transversale (a) en coronale (b) doorsnede van een patiënt die een operatie is ondergaan voor een tumor in de sinus maxillaris. In deze doorsnedes is het verschil zichtbaar tussen een duidelijk afgegrensde sinus maxillaris, aan de rechterkant in de afbeeldingen, en de geopereerde sinonasale ruimte, aan de linkerkant in de afbeeldingen.*

2.2 Technische achtergrondinformatie

Naast het klinische aspect is ook het technische aspect van een opdracht van belang. Om een klinisch hulpmiddel te ontwikkelen voor PDT, is kennis van de techniek achter deze behandeling noodzakelijk.

2.2.1 Photodynamische therapie

PDT [4] is een lokale behandeling, die door reactieve zuurstof componenten *in situ* tumoren en infectieuse laesies behandelt. Het reactieve zuurstof component komt voort uit een chemische reactie van de *photosensitizer* met licht. Voor deze opdracht betreft het de *photosensitizer* Foscan® en het licht met golflengte 652 nm. Een PDT-behandeling bestaat uit twee fasen [14]; het toedienen van de *photosensitizer* en het activeren van de *photosensitizer* door het licht. Het toedienen [8] van Foscan® gebeurt vier dagen voor de daadwerkelijke behandeling. Het is een systemische *photosensitizer*, waardoor de patiënt direct al gevoelig is voor licht en zich daar haast niet aan mag blootstellen. Dit is ten zeerste aan te raden, om nevenschade aan onder andere de huid en ogen te voorkomen. De Foscan® verdeelt zich vervolgens evenredig over de cellen, naarmate het metabolisme van de cel hoger is.

De laatste fase is het belichten van de *in situ* tumor, dat leidt tot een fotochemische reactie. Deze chemische reactie [7, 15, 14] bestaat uit twee delen, type I en II. Type I is een proces waarbij een waterstofatoom of elektron wordt aangetrokken door het geëxciteerde Foscan®. Het waterstofatoom of elektron is daarbij losgetrokken van de omgeving, resulterend in reactieve componenten (vrije radicaal). De reactieve componenten kunnen zowel zelf schade aanrichten, als een reactie aangaan met een zuurstofmolecuul. Het zuurstofmolecuul kan zowel peroxide of superoxide anionen vormen, waarbij de originele reactieve component weer terug valt naar grond niveau. Type II is het direct vormen van een singlet zuurstof uit triplet zuurstof, door energieoverdracht uit het geëxciteerde Foscan®.

Door de aanwezigheid van reactieve componenten in een cel, wordt oxidatieve stress veroorzaakt [15], en dat kan leiden tot schade aan de cel. Het singlet zuurstof is hoogst reactief [4] en reageert over een korte afstand. Het reageert met name met biologische moleculen als eiwitten en membraan componenten. Na deze reactie keert singlet zuurstof terug naar triplet zuurstof. Hierbij richt het dus schade aan, aan het *micro-environment* van de cel, met name aan het celmembraan en de mitochondria. Deze organellen zijn essentieel voor het metabolisme van de cel, waardoor de cel in apoptose gaat. De type II chemische reactie is de grootste bijdrager [14] van celschade. Naast apoptose zijn nog drie andere mechanismen [14] waarmee PDT het tumorweefsel aantast. Deze mechanismen zijn:

- het opwekken van een ontstekingsreactie op het tumorweefsel;
- het ontstaan van cytotoxische producten;
- schade aan de haarvaten in de tumor.

De *photosensitizer* [8] concentreert zich voornamelijk in het epitheel, waardoor kleinere bloedvaten bij PDT beschadigd raken [9]. Het licht bereikt echter niet de grotere bloedvaten zoals de *a. carotis*, waardoor men hier geen schade verwacht.

Wanneer bloed vrij komt tijdens de PDT-behandeling, kan het bloed als een 'lichtfilter' dienen. Hierdoor bereikt het licht de *photosensitizer* in het tumorweefsel moeilijker. Dit komt door de hemoglobine in erytrocyten, die het licht van 652 nm absorberen. Dit is echter geen probleem wanneer kleine vaten in het epitheel lopen: diffuus licht verplaatst zich er omheen, waardoor het tumorweefsel toch bereikt wordt. Zenuwen zouden minimaal door PDT aangetast worden, maar de exacte reden daarvan is nog niet bekend. Doordat de zenuwen intact blijven bij een PDT-behandeling, kan dit voor meer pijnklachten zorgen bij de behandelde patiënten [8].

2.2.2 Frontal Light Distributor

Voor de PDT-behandeling wordt in het AvL de *Frontal Light Distributor (FLD), model FD* (Medlight SA, Ecublens Zwitserland) gebruikt. Dit is een katheter met daarin een silica laser-fiber en een distaal gelegen microlens [16]. De FLD wordt toegepast in onder andere de mond, op de huid, maar ook in de paranasale sinussen zoals de sinonasale ruimte.

De FLD genereert een homogene circulaire spot met scherp afgebakende randen [16]. Deze eigenschappen maken het ideaal voor precieze irradiatie van weefsel met PDT. Daarnaast biedt de FLD door zijn brede apertuur (0.37) de mogelijkheid in kleine ruimtes zoals de sinonasale ruimte een tumor te bestralen. Dit wordt door de kleine diameter van 2 mm gecombineerd met een starre endoscoop om zo de navigatie naar de tumor te bewerkstelligen. De FLD biedt de mogelijkheid om met een breed spectrum aan golflengtes (480-800 nm) te werken. Dit maakt het toepasbaar voor een *photosensitizer* als Foscan® die alleen gevoelig is voor golflengtes van 652 nm. In Tabel 1 zijn de specificaties van de FLD volledig uitgewerkt. De laser-fiber is steriel geleverd, en is geschikt voor eenmalig gebruik. De laser-fiber is goed buigbaar, behalve de tip. De tip is 1 cm lang en is niet buigbaar.

Mechanische dimensies	
Diameter	2 mm
Lengte	4 m
Optische eigenschappen	
Hoek van divergentie	34.7 ^{o}
Spotdiameter:	
- Op 0 mm afstand	0.6 mm
- Op 10 mm afstand	7.6 mm
- Op 20 mm afstand	13.2 mm
Laser input	
Maximale power (P)	2.0 W
Golflengte bereik	480 - 800 nm
Optische fiber	
Fiber materiaal	SILICA, lage OH-
Minimale buiging radius	94 mm

Tabel 1: *Technische specificaties FD Frontal Light Distributor [16].*

Zoals in Tabel 1 te zien is, is de spotdiameter (d [mm]) van de laser-fiber afhankelijk van de afstand (h [mm]) tussen de punt van de laser-fiber en het doelgebied dat bestraald moet worden. Een accurate kwantificatie van h en daarmee van d is daarbij belangrijk om minimaal schade te veroorzaken buiten en maximale schade binnen het doelgebied. De oppervlakte van het weefsel ($A[cm^2]$) kan berekend worden met behulp van formule 1 en spotdiameter (d) kan berekend worden met behulp van formule 2.

$$A(h) = \pi(h * tan(34,7/2))^2 \tag{1}$$

$$d(h) = 2 * (h * tan(34,7/2)) \tag{2}$$

De PDT-dosimetrie is afhankelijk van de irradiantie, de tijdsduur van blootstelling ($t[s]$) en de concentratie geïnjecteerde *photosensitizer* ($C[\frac{mol}{L}]$).

2.2.3 Bepaling van de spot-diameter

Zoals aangegeven in Formule 2 is de spot-diameter en *fluence rate* afhankelijk van de afstand (h) van laser-fiber tip tot doelgebied. Een accurate positionering zou daarmee voornamelijk profiteren van een accurate afstelling van de spot-diameter met behulp van de afstand (h). Voor het bepalen van deze spotdiameter en de afstand tot aan het tumorweefsel op de OK, moet een handige en bruikbare oplossing worden bedacht.

2.2.4 Elektromagnetische navigatie en sensoren

De starre optische endoscoop voorziet de chirurg van een tweedimensionaal beeld, waarbij dieptebepaling (afstand (h)) moeilijk is [8]. Voor een driedimensionale navigatie van de PDT-laser-fiber naar de goede locatie, zou EM-navigatie een toevoeging zijn op de behandeling van tumoren in de sinonasale ruimte met PDT. Bij EM-navigatie wordt gebruik gemaakt van verschillende magnetische velden. Rondom de patiënt bevindt zich het magnetische referentieveld. Dit referentieveld wordt opgewekt door permanente magneten of elektromagnetisme van een *field generator*. In de *field generator* liggen meerdere spoelen die elk een verschillend elektromagnetisch veld kunnen opwekken. Hierdoor ontstaat een inhomogeen magnetisch veld. Elk punt in het magnetische referentieveld heeft een unieke veldsterkte en ruimtelijke oriëntatie, die omgezet kan worden naar een coördinaat en een richting. In dit referentieveld kan gebruik worden gemaakt van elektromagnetische sensoren. Deze sensoren zijn op zichzelf kleine spoelen en hierin wordt dus ook een kleine stroom opgewekt. De locatie en oriëntatie van deze spoelen ten opzichte van het referentieveld kan worden bepaald en daarmee wordt het object wat deze sensoren bevat realtime gevolgd [1, 17, 18]. Een dergelijke methode wordt al toegepast in aandoeningen in de longen waarbij een bronchoscoop wordt uitgevoerd met een EM-sensor [2]. Op deze manier zou een soortgelijke optie ontwikkeld kunnen worden om de tip van PDT-laser-fiber op de juiste positie te kunnen brengen. De EM-sensor wordt daarom meegenomen in het ontwerp van de PDT applicator. Elektromagnetische *tracking* heeft wel een nadeel in het klinisch gebruik, namelijk dat medische diagnostische apparaten (MRI-scanners, CT apparaten of andere ferromagnetische objecten) het magnetische veld kunnen verstoren. Hardware componenten van het *tracking* systeem, zoals de *EM field generator*, moeten dichtbij de patiënt worden geplaatst. [17]

Het gebruik van EM-sensoren in de vorm van kleine spoelen geeft veel mogelijkheden op het gebied van positionering en oriëntatie in de ruimte. Deze magnetische spoelen meten de magnetische flux (ϕ) op een bepaald punt in de ruimte. Deze flux is een component van de magnetische fluxdichtheid (B) van het magnetische referentieveld. De sensor meet alleen de gradiënt van het magnetische veld die het verschil weergeeft in magnetische veldsterkte in een bepaald punt. Hiervoor is een inhomogeen magnetisch veld nodig omdat de magnetische kracht evenredig is met de gradiënt van het magnetische veld. Voor EM-navigatie zijn verschillende soorten EM-sensoren beschikbaar om de flux te kunnen meten:

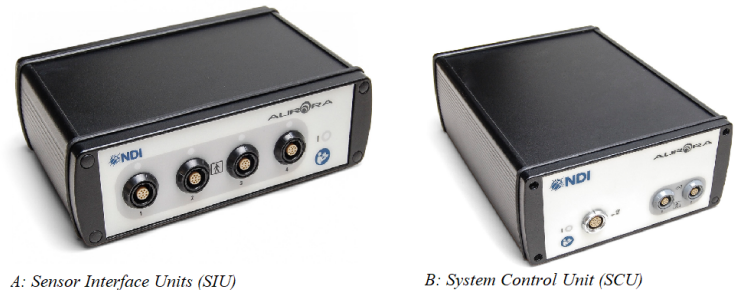
- *Search coils*: Deze sensoren zijn inductoren die de magnetische flux als een functie van de tijd meten. Hiervoor is een wisselend magnetisch veld nodig om een voltage te kunnen meten.
- *Fluxgate sensoren*: Deze sensoren bevatten twee aan elkaar tegengestelde inductoren en kunnen de tweede harmonische Fouriercomponent meten. Dit zorgt ervoor dat deze sensoren zowel een statisch als wisselend magnetisch veld kunnen meten.

Northern Digital Inc. Aurora®
Het AvL ziekenhuis heeft beschikking tot een Northern Digital Inc. (NDI) Aurora® EM-navigatiesysteem [19]. NDI is een bedrijf met een grote medische afdeling voor het onderzoek en de ontwikkeling van geavanceerde 3D meetinstrumenten. NDI is groot op het gebied van *computer-assisted* chirurgie en therapie. Het elektromagnetische navigatiesysteem NDI Aurora® wordt wereldwijd al toegepast in de gezondheidszorg op verschillende afdelingen zoals neurochirurgie, cardiologie en interventionele radiologie. De NDI Aurora® sensoren zijn verkrijgbaar in een kostenefficiënte wegwerp variant of een robuustere sensor voor meermalig gebruik. De diameter van deze sensoren is ongeveer 0,3 mm. De NDI-sensoren voldoen aan de medische veiligheidsstandaard. De NDI-sensoren worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van medische roestvast stalen of titanium instrumenten. Het NDI Aurora® systeem wordt vooraf gekalibreerd, wat zorgt voor een gebruiksvriendelijke en snelle toepassing in de operatiekamer. Het NDI Aurora® navigatiesysteem wordt al voor verschillende toepassingen gebruikt zoals voor de diagnose van longcarcinomen en de juiste positionering tijdens ablatie van levercarcinomen [20, 21, 22].

De NDI Aurora® navigatie maakt gebruik van een wisselstroom magnetisch veld en hiervoor zijn de sensoren op basis van *search coil* geschikt om te gebruiken. Het NDI Aurora® systeem kan gebruik maken van twee soorten *field generators*: *Planar Field Generator* (PFG) of *Tabletop Field Generator* (TFG), beide te zien in Figuur 4. De PFG is een stuk kleiner dan de TFG en is ervoor gemaakt om gefixeerd te worden aan een fixatiearm op de operatiekamer. De TFG is groter maar deze versie is ontworpen om geplaatst te worden tussen de patiënt en de operatietafel [19].

De *Sensor Interface Units* (SIU) digitaliseert en versterkt de elektrische signalen die vanaf de sensoren worden gemeten. Dit kastje minimaliseert ook de ruis. Deze signalen worden doorgestuurd naar de *System Control Unit* (SCU) die de data verzamelt en de positionering en oriëntatie van elke sensor berekent. Deze informatie wordt vervolgens overgebracht naar de computer[19]. De SIU en SCU zijn weergegeven in Figuur 5.

Figuur 4: *NDI Aurora® field generators. Links is de Tabletop Field Generator te zien. De afmetingen van de TFG zijn 762 mm x 507 mm x 34 mm en deze weegt 13.3 kg. Rechts is de Planar Field Generator afgebeeld met afmetingen van 200 mm x 200 mm x 70 mm en een gewicht van 3.2 kg [19].*



Figuur 5: *A: De Sensor Interfase Units is 32 mm x 50 mm x 90 mm groot en weegt 250 gram. B: De System Control Unit is 88 mm x 235 mm x 295 mm groot en weegt 3.4 kg [19].*

2.2.5 Translatoren

Voor een accurate positionering van de applicator, en daarmee de laser-fiber, is fine-tuning van de positie vereist. Uit de huidige kliniek blijkt dat een constante en accurate *fluence rate* door handmatige positionering van de laser-fiber moeilijk haalbaar is. Dit volgt onder andere uit het handmatig meten van de juiste afstand van laser-fiber tip tot het doelgebied. Dit wordt momenteel met een provisorische liniaal gerealiseerd,dat erg gevoelig is voor fouten. Om deze foutmarges te minimaliseren, is een meer systematische methode vereist. Een mechanische translator in combinatie met een 'slimme' liniaal kan hiervoor uitkomst bieden. Met behulp van een translator wordt het mogelijk om de applicator in kleinere stappen met minder spatiële fluctuatie, zoals bewegingen van de hand van chirurg, op de ideale belichtingspositie te transleren. Deze translatie wordt twee- of driedimensionaal uitgevoerd om de laser-fiber in twee of drie dimensies zo accuraat mogelijk te positioneren.

2.2.6 Materialen

Een belangrijk aspect van de applicator is de materiaalkeuze. De applicator bestaat mogelijk uit verschillende onderdelen waarbij elk onderdeel eigen kenmerken en eigenschappen heeft. De materiaalkeuze en het ontwerp gaan hand in hand en daarom moeten verschillende eigenschappen van verscheidene materialen worden onderzocht. Bij de materiaalkeuze moet ook in acht worden genomen dat het gebruik voor medische behandeling toegestaan is en dat sterilisatie mogelijk moet zijn. Hiertoe zijn de volgende factoren onderzocht: mechanische, oppervlakte, fysieke, chemische, reologische eigenschappen en gebruik.

Mechanische eigenschappen
Mechanische eigenschappen [23, 24] zijn van groot belang, omdat zij de basis zijn voor stabiliteit onder kracht. De macroscopische reactie van het materiaal op de werkende krachten resulteert in een verandering van vorm als de krachten groot genoeg zijn. Om interatomische krachten to overkomen moeten externe krachten genoeg zijn om in structurele schade te resulteren. Voor een stevig materiaal wordt al snel geconvergeerd door de volgende mechanische eigenschappen: stijfheid, taaiheid, en vloeigrens. De stijfheid is de mate waarin een materiaal zich verzet tegen die kracht. Taaiheid is het vermogen van het materiaal om energie te absorberen en plastisch te deformeren voordat het breekt. De vloeigrens is het punt waarop het materiaal plastisch deformeert. Om een stabiele en stevig materiaal te kiezen, zullen deze drie eigenschappen groot genoeg moeten zijn.

Oppervlakte eigenschappen
Het oppervlak [23, 24] van de applicator moet zo egaal mogelijk zijn. Dit is van belang voor zowel de eventuele wrijving met de patiënt, als voor het sterilisatie proces. Daarbij is elke vorm van absorptie niet gewenst. Thermische absorptie is echter tijdens sterilisatie bijna niet te voorkomen. Het is daarom van belang dat bij het gebruik van twee of meer verschillende materialen, de materialen elkaar onderling niet tegen elkaar werken. Daarnaast moet de applicator over een juiste hardheid beschikken, om vervorming bij gebruik te voorkomen.

Fysieke eigenschappen
De fysieke eigenschappen [23, 24] zijn eigenschappen die dat materiaal karakteriseren en daardoor observeerbaar en meetbaar zijn. De applicator moet licht in gewicht zijn om mee te kunnen positioneren en fixeren. Dit is ook wenselijk voor het gebruik van de applicator door de chirurg. Dit resulteert in een materiaal van lage dichtheid. Daarnaast zijn eigenschappen als transparantie, magneticiteit, en elektrische conducitiviteit minder van belang. De applicator is niet ontwikkeld voor gebruik bij een MRI en heeft geen eigen stroom toevoer.

Chemische Eigenschappen
Een chemische eigenschap [23, 24] is een eigenschap die tijdens of na een chemische reactie aanwezig is. Voor materialen met medische doeleinden resulteert dat vaak in degradatie. Dit kan optreden door; smeermiddelen, oplosmiddelen, vocht, elektromagnetische straling, en sterilisatie. Het is van belang dat er zo min mogelijk degradatie optreed. De gekozen materialen moeten uiteindelijk het sterilisatie-protocol kunnen doorlopen zonder chemische degradatie te ondergaan.

Reologische eigenschappen
Eigenschappen waarmee deformatie en flow van een materiaal worden beschreven heten reologische eigenschappen [25]. Hieronder vallen onder andere smelt temperatuur, viscositeit, en krimp. Het is van belang dat de krimp zo min mogelijk is voor het functioneren van de applicator. Daarnaast moet de smelt temperatuur boven de sterilisatie temperatuur zijn.

Gebruik
De applicator is ontworpen voor positionering en navigatie van een laser-fiber. Naast de applicator is een translator en koppelstuk nodig voor optimaal gebruik. Het is aan te raden een kleurenschema te gebruiken waarbij elk onderdeel apart herkenbaar is. Daarbij wordt de applicator van een 'normale' tast voorzien, om het zo gebruiksvriendelijk mogelijk te maken.

3 Ontwerpmethode

Aan de hand van de probleemanalyse en het ontwerp-doel van dit onderzoek is een methode opgesteld waarmee het probleem systematisch kan worden aangepakt. Voor het ontwerpen van de applicator wordt allereerst een programma van eisen opgesteld. Vanuit het AvL zijn verschillende eisen en wensen duidelijk geworden voor dit ontwerp. Vervolgens worden per eis mogelijke oplossingen geschetst en een toetsingsmethode beschreven.

3.1 Programma van Eisen

Het eindproduct van dit onderzoek is een drie-dimensionaal Computer Aided-Design (CAD) voor een nieuwe PDT-applicator. Deze applicator kan worden gezien als een buisstructuur waarin verschillende werkkanalen zijn opgenomen. Werkkanalen zijn holle, ronde kanalen waardoor andere instrumenten kunnen worden vervoerd. Een van de werkkanalen is nodig voor de laser-fiber. De applicator moet worden bevestigd aan een fixatie-arm van het OK-bed. Hierbij wordt de aanname gedaan dat deze fixatie-arm stabiel is en de patiënt tijdens de ingreep niet beweegt. Het AvL ziet ook graag de implementatie van een EM-sensor in de applicator waarmee in de toekomst met behulp van EM-navigatie pre-operatieve en patiënt-specifieke planning en navigatie mogelijk is.

In overleg met het AvL is een programma van eisen opgesteld voor deze nieuwe PDT-applicator:

1. De applicator moet door het neusgat in de sinonasale ruimte gebracht kunnen worden. De applicator moet in de anatomische ruimte passen.
2. De applicator moet een stevige en starre huls vormen voor de laser-fiber en de EM-sensor.
3. De tip van de applicator moet een hoek kunnen maken van ongeveer 20 graden.
4. De applicator moet de mogelijkheid bevatten om aan een translator gekoppeld te worden voor de fine-tuning van de positie en fixatie van de applicator. De translator moet op de fixatie-arm van de operatiekamer passen, voor de stabiliteit.
5. De applicator moet de mogelijkheid hebben om de afstand tussen de laser-tip en het tumoroppervlak te kunnen meten. Dit kan in combinatie met een aparte optische endoscoop worden uitgevoerd.
6. De applicator moet eenvoudig te gebruiken zijn door de chirurg.
7. De applicator moet veilig zijn voor de patiënt:
   (a) Het ontwerp mag geen scherpe randen bevatten.
   (b) Het ontwerp moet aan alle sterilisatie-eisen voldoen.

Een uitgebreide uiteenzetting van alle sub-vragen behorende bij de eisen is te vinden in Appendix A.1. Deze sub-vragen vormen de basis van alle aspecten die per eis uitgezocht dienen te worden.

3.2 Methode en toetsingscriteria

Voor het ontwerpen van een PDT-applicator is een methode opgesteld die verzekert dat iedere eis aan bod komt in de ontwerpfase. Zo zijn voor elke eis verschillende oplossingen bedacht. Ook is het van belang dat wordt onderzocht welke stappen nodig zijn om de oplossing te realiseren in de kliniek. Daarnaast moet het ontwerp getoetst kunnen worden op de eisen. Het programma van eisen is een essentiële leidraad tijdens de ontwerpfase, maar om de eisen te toetsen zijn toetsingscriteria vereist. De toetsing omvat het verzamelen van bewijsmateriaal om te kunnen verklaren in hoeverre de eisen en verwachtingen zijn behaald. Aangezien het onderzoek is beperkt tot een digitale opdracht (vanwege de Corona-crisis), is beschreven hoe de applicator met behulp van literatuurstudie, raadpleging van experts en digitale simulaties kan worden geverifieerd. De nodige oplossingen, stappen en toetsingscriteria staan voor elk van de eisen beschreven:

Eis 1: De applicator moet door het neusgat in de sinonasale ruimte gebracht kunnen worden. De applicator moet in de anatomische ruimte passen.
Om het ontwerp binnen de anatomische ruimte te laten passen, zijn de afmetingen van de anatomische ruimtes nodig. Hiervoor worden CT-scans, van een willekeurige en anonieme patiënt, gesegmenteerd. Deze patiënt heeft een operatie ondergaan waarbij een deel van de tumor al is verwijderd. Met behulp van deze scans kan een virtueel 3D model kan worden gemaakt waarin de afmetingen van de holte gemeten kunnen worden. Met deze afmetingen kan bepaald worden wat de orde van grootte van de applicator moet zijn en welke hoeken gemaakt moeten kunnen worden. Deze segmentatie wordt eenmalig gedaan bij deze CT-dataset zodat er een schatting kan worden gemaakt voor de afmetingen van de applicator.

Voor de toetsing van deze eis, worden de volgende twee vragen beantwoord:

- Wat is de maximale diameter van de applicator zodat deze via het neusgat richting de sinonasale ruimte kan bewegen?
- Hoe groot is de sinonasale ruimte voor bewegingen van de tip van de applicator?

Eis 2: De applicator moet een stevige en starre huls vormen voor de laser-fiber en de EM-sensor.
De applicator moet een stevig geheel vormen zodat dit een veilige omgeving is voor de laser-fiber. De laser-fiber kan slechts eenmalig gebruikt worden en moet daarom verwijderd kunnen worden. Om deze huls te kunnen ontwerpen is het van belang om uit te zoeken wat de specificaties zijn van de laser-fiber. Aan de hand daarvan moet onderzocht worden wat de diameter van de huls moet zijn zodat de laser-fiber stevig in de applicator zit maar nog wel genoeg bewegingsvrijheden heeft. Ook moet worden bedacht van welk materiaal deze huls gemaakt moet worden.

Op basis van technische specificaties die in de literatuur aanwezig zijn, kan een keuze gemaakt worden wat voor soort materiaal en welke afmeting de huls zal aannemen zodat deze nog wel stevig genoeg zal zijn. Uiteraard moet de applicator op stevigheid worden getoetst in de praktijk. Dit gaat echter buiten de omvang van dit onderzoek en zal in een vervolgstudie moeten plaatsvinden.

Bovendien moet een EM-sensor worden verwerkt in het ontwerp. Deze moet vast blijven zitten in of op de applicator. Het is van belang om te weten wat de afmetingen zijn van de EM-sensor. Ook is het van belang dat het magnetisch veld niet interfereert met het materiaal van de applicator. Daarnaast is de locatie van de EM-sensor in de applicator belangrijk; de EM-sensor moet de locatie van de tip van de laser-fiber kunnen bepalen, waardoor de afstand hiertussen minimaal moet zijn. Als de EM-sensor niet in de tip verwerkt kan worden is hier een uitgebreide shift-correctie voor nodig. Voor het gebruik van een EM-sensor zijn bepaalde richtlijnen opgesteld, zoals dat rekening gehouden moet worden bij de materiaalkeuze in verband met het magnetisch veld. Vervolgens zal dit in de praktijk getoetst moeten worden met het NDI Aurora® navigatiesysteem.

Tijdens de toetsing zal worden gekeken naar de volgende vragen:

- Passen alle benodigde werkkanalen in de diameter van de applicator?
- Is de huls stevig genoeg zodat die niet breekt wanneer er druk op uitgeoefend wordt?

Eis 3: De tip van de applicator moet een hoek kunnen maken van ongeveer 20 graden.
In eis 1 is naar voren is gekomen dat de applicator een stevige en starre huls moet vormen voor de laser-fiber. De tip van de applicator moet echter een hoek kunnen maken waarmee tumoren op meer locaties kunnen worden belicht. Een mogelijke oplossing voor het maken van een hoek, is een applicator met een beweeglijke tip. De tip kan beweeglijk worden gemaakt met een mechanisch systeem van scharnieren of een flexibel materiaal. Het is afhankelijk van de andere eisen welk van deze oplossingen het meest geschikt is voor de applicator. Veel eisen zijn afhankelijk van elkaar en daarom moeten verschillende combinaties worden overwogen. Wanneer de tip in een hoek wordt gebracht, moet de tip ook te fixeren zijn in deze hoek. De optie op een fixatie moet worden meegenomen in de keuze voor beweeglijke tip. De toetsing van de tip zal eerst theoretisch uitgewerkt moeten worden aan de hand mechanische eigenschappen en eisen opgesteld door het AvL. Dit wordt gedaan aan de hand van een vereenvoudigd model zodat een berekening kan worden gedaan. Zodra de tip volgens de theorie mechanisch beweegbaar zal zijn, zal virtuele simulatie plaatsvinden om de bruikbaarheid in de anatomische ruimte ervan te bepalen. In een vervolgstudie zou de tip in de praktijk getest moeten worden in een fantoom.

Voor de toetsing zijn de volgende vragen van belang:

- Welke soorten buigmechanismen zijn geschikt voor toepassing in kleine ruimte?
- Welke hoeken kan de tip van de applicator in theorie maken?

Eis 4: De applicator moet de mogelijkheid bevatten om aan een translator gekoppeld te worden voor de fine-tuning van de positie en fixatie van de applicator. De translator moet op de fixatie-arm van de operatiekamer passen, voor stabiliteit.
Het toevoegen van een translator aan het ontwerp heeft twee functies. Allereerst moet de translator twee dimensionale fine-tuning van de positionering van de applicator kunnen realiseren. Ten tweede, zorgt de translator ervoor dat de applicator niet meer beweegt nadat de juiste positie is ingesteld. De translator is het koppelpunt tussen de fixatie-arm en de applicator. Naast deze twee functionele doeleinden moet in acht worden genomen dat de translator niet in het gezichtsveld van de chirurg staat. De translator moet minimaal kunnen zorgen voor een verplaatsing van 5mm voorwaarts en 5mm achterwaarts, in kleine stappen van 0,5 mm tot 1,0 mm. Dit is bepaald aan de hand van de ervaring die is opgedaan van de huidige PDT-behandelingen en de anatomische afmetingen. Aan de hand van de wensen voor de translator, moet worden onderzocht welke soorten translatoren er zijn. Op basis van de translatoren die worden aangeboden en de opgestelde eisen zal een geschikte translator worden gekozen voor het uiteindelijke ontwerp.

De volgende vragen worden meegenomen in de toetsing:

- Zijn er translatoren die voldoen aan alle eisen (met betrekking tot grootte, nauwkeurigheid en sterilisatie mogelijkheden) beschikbaar voor deze toepassing?
- Is de translator gemakkelijk in gebruik voor de chirurg? Heeft het toegevoegde waarde voor de chirurg?

Eis 5: De applicator moet de mogelijkheid hebben om de afstand tussen de laser-tip en het tumoroppervlak te kunnen meten. Dit kan in combinatie met een aparte optische endoscoop worden uitgevoerd.
Door gebruik te maken van een endoscoop kan grofweg bepaald worden wat de positie is van de applicator. Het is echter lastig om met deze endoscoop de exacte afstand van de lasertip tot het tumorweefsel te meten. Deze afstand hangt namelijk samen met de spot-diameter die nodig is voor de belichting van de tumor. Een systeem met een klein liniaaltje in de applicator zou eventueel een oplossing kunnen bieden. Op deze liniaal zou de spot-diameter in millimeters gegraveerd kunnen worden. Het doel is dus om een 'slimme' liniaal te verwerken in de applicator die het tumorweefsel veilig kan aantikken (zonder het in te prikken) en hiermee de huidige spot-diameter kan bepalen. Om tot een goede bepaling te komen zal kritisch naar het concept van de liniaal moeten worden gekeken. Zo moet nagedacht worden wat de beste plek is voor deze liniaal en hoe deze te besturen is. Daarbij moet de liniaal stevig genoeg zijn om recht uit de tip te kunnen, maar de liniaal mag niet te dik zijn. De bruikbaarheid van de liniaal zal in overleg met het technische en het klinisch personeel besproken worden.

De volgende vraag is belangrijk voor de toetsing van deze eis:

- Is voor het bepalen van de spot-diameter op de OK een toepasbare oplossing bedacht voor de chirurg?

Eis 6: De applicator moet eenvoudig te gebruiken zijn door de chirurg.
Voor een succesvolle PDT-behandeling met de applicator is het van belang om de applicator gebruiksvriendelijk te maken voor de chirurg. Daarvoor is het nodig om tijdens het ontwerpen van de applicator rekening te houden met een gebruiksvriendelijk besturingssysteem. Hiervoor is het interessant om te begrijpen welke besturingssystemen bestaan voor soortgelijke doeleinden en hoe deze werken. De gebruiksvriendelijkheid kan worden beredeneerd in overleg met chirurgen maar is enkel in de praktijk te testen. Dit zou in een vervolgstudie op een fantoom getoetst kunnen worden. Daarnaast moet de chirurg weten wat aangepast is aan de PDT-behandeling bij het introduceren van de nieuwe applicator. Een oplossing hiervoor is het opstellen van een protocol voor het gebruik van de applicator. In het protocol moet duidelijk beschreven staan wat voor, tijdens en na de ingreep gedaan moet worden voor een succesvol gebruik van de applicator. Het protocol is te toetsen door deze samen met het ontwerp te laten controleren door een hoofd-hals chirurg die ervaring heeft met PDT-behandelingen in de sinonasale ruimte.

Voor de toetsing van eis 6 is het voornamelijk belangrijk om de chirurgen te raadplegen.

- In overleg met de chirurgen wordt bepaald of de applicator op het eerste gezicht eenvoudig te gebruiken is. Is het ontwerp gebruiksvriendelijk?
- Een protocol wordt opgesteld voor het gebruik van de applicator. Is het protocol haalbaar in de praktijk?

Eis 7: De applicator moet veilig zijn voor de patiënt: (a) geen scherpe randen en (b) steriliseerbaar.
De applicator mag de patiënt niet schaden. Zo moet in het gehele ontwerpproces rekening gehouden worden met scherpe onderdelen en randen. De liniaal waarmee de afstand tot het tumorweefsel bepaald wordt, mag geen scherpe punt hebben. In het CAD-design is duidelijk te zien of de applicator scherpe randen of punten heeft. Deze toetsing vindt constant plaats bij het ontwerpen van de applicator en wordt op het oog gedaan. Daarnaast is de steriliteit van de applicator belangrijk voor de veiligheid van de patiënt. Omdat de applicator herbruikbaar moet zijn, moet het infectiegevaar dat daarbij komt kijken minimaal zijn. Om te onderzoeken of de applicator te steriliseren is het belangrijk om te weten hoe het steriliseren van herbruikbare medische middelen werkt en wat de vereisten zijn voor het steriliseren. Het toetsen van de steriliteit kan door het ontwerp te laten voldoen aan de vereisten voor steriliteit en door het ontwerp te laten controleren door een steriliteitsconsultant van het Nederlands Kanker Instituut (NKI).

Deze eis brengt een aantal toetsingscriteria met zich mee, zoals hieronder staan opgesomd:

- Alle randen zijn rond afgewerkt.
- Het buigpunt van de tip bevat geen gevaarlijke, scherpe randen of spleten.
- De applicator heeft werkkanalen die steriliseerbaar zijn.
- De ingewikkelde mechanismen aan de applicator moeten eenvoudig uit elkaar kunnen voor de sterilisatie.
- De gebruikte materialen kunnen worden gesteriliseerd en zijn goedgekeurd voor gebruik op de OK.
- De gebruikte materialen zijn niet gevoelig voor de sterilisatie processen; ze behouden de originele vorm en de materiaaleigenschappen blijven hetzelfde.

In de resultaten, sectie 4.3, zullen de volgende essentiële vragen worden beantwoord per eis: In hoeverre is aan de eis voldaan? In hoeverre is aan de toetsingscriteria per eis voldaan? In de discussie wordt toegelicht in hoeverre nog verder onderzoek moet worden gedaan naar de applicator en bijbehorende eisen.

4 Resultaten

In dit hoofdstuk zijn de resultaten van de literatuurstudie, het CAD-design en de simulatie toegelicht. Dit is gericht op de onderbouwing van relevante keuzes in de ontwerpfase. Vervolgens is de 3D-CAD-applicator weergegeven en toegelicht. In die sectie worden de verschillende functies en keuzes van het ontwerp duidelijk gemaakt. Daarna is aan de hand van de toetsingscriteria geverifieerd of de applicator aan alle eisen voldoet.

4.1 Literatuurstudie

Een aantal aspecten van de applicator is aan de hand van literatuur onderzocht. De applicator bestaat uit verschillende onderdelen waarbij elk onderdeel eigen kenmerken en eigenschappen heeft. De gehele structuur van de applicator met zijn verschillende onderdelen wordt uitgebreid toegelicht in sectie 4.2. Hieronder zal kort worden toegelicht uit welke onderdelen de applicator globaal bestaat in sectie 4.1.1. Vervolgens is namelijk voor elk onderdeel een onderbouwing gegeven welke eigenschappen het moet bevatten en welk materiaal hiervoor geschikt is, zie sectie 4.1.2. De applicator is ontworpen voor meervoudig gebruik en waardoor alle onderdelen te steriliseren moeten zijn. Het sterilisatie-protocol, zoals deze staat in Appendix A.2, is uitgezocht en besproken met een onafhankelijk (buiten het onderzoek staand) sterilisatie-expert zoals is toegelicht in sectie 4.1.3. De applicator biedt ook ruimte voor EM-navigatie in de toekomst. In het ontwerp is de EM-sensor meegenomen en in sectie 4.1.4 zal de kalibratie van EM-navigatie worden toegelicht. Daarnaast zal de applicator te transleren zijn met een mechanische translator, toegelicht in dit hoofdstuk sectie 4.1.5. Tot slot bevat de applicator een liniaal die de spot-diameter op het tumorweefsel kan bepalen. Het werkingsmechanisme van deze liniaal wordt in sectie 4.1.6 beschreven.

4.1.1 Opbouw van de applicator

De applicator bestaat uit verschillende onderdelen. De applicator-tip is het distale gedeelte van de applicator wat het lichaam in zal gaan. De tip van de applicator is ongeveer 1 cm lang en kan niet buigbaar zijn vanwege de starre tip van de laser-fiber. De tip moet echter wel een hoek kunnen maken en hiervoor is een flexibel gedeelte toegevoegd. Dit flexibele gedeelte bevindt zich direct na de applicator-tip en is 6 cm lang. Het flexibele gedeelte zal uiteindelijk weer overgaan in een star gedeelte, genaamd de lange applicatorhuls. Dit lange gedeelte van de applicator is ongeveer 30 cm lang en zit bevestigd aan het besturingsmechanisme. Het lange gedeelte van de applicator zal net zo star en stevig zijn als de applicator-tip (23 cm). Het besturingsmechanisme bevat een draaimechanisme waarmee de tip van de applicator kan buigen. Het besturingsmechanisme van de applicator is bevestigd aan een translator. Ten slotte wordt aan de translator een koppelstuk, de *connector*, geplaatst voor het koppelen van de translator aan de fixatie-arm van het OK-bed. Het verschil tussen deze onderdelen is van essentieel belang voor het maken van bijvoorbeeld de materiaalkeuzes.

4.1.2 Materiaalkeuze

Zoals in sectie 2.2.6 is omschreven zijn de volgende aspecten meegenomen bij het maken van de materiaalkeuzes: de mechanische, oppervlakte, fysieke, chemische en reologische eigenschappen, en het gebruik. Onderscheid tussen de verschillende onderdelen van de applicator is noodzakelijk, omdat zij ook andere functies voorzien. Voor het ontwerp is gekozen om het flexibele gedeelte door te laten lopen over de gehele lengte van de applicator (30 cm). Dit gehele flexibele gedeelte zal dan ook de verschillende werkkanalen bevatten. Echter, de delen die niet flexibel behoren te worden zullen om het flexibele gedeelte heen, een huls bevatten. Deze huls moet zorgen voor een star geheel en het zal stevigheid moeten bieden. Deze onderdelen waarvoor een materiaal gekozen moet worden, zijn; de huls en het flexibele gedeelte.

De stevige en starre huls
De eigenschappen die doorslag gevend zijn in de keuze voor het materiaal van de huls van de applicator zijn: de elasticiteitsmodulus, hardheid, dichtheid, oppervlakte eigenschappen en sterilisatie mogelijkheden. Voor dit materiaal is een grote elasticiteitsmodulus en hardheid gewenst en een lage elasticiteitsmodulus en dichtheid nodig. Het materiaal moet aan de buitenkant glad zijn zodat het de patiënt niet zal schaden en daarnaast moet het tegen de sterilisatie-processen kunnen zoals staan beschreven in Appendix A.2. In de Appendix A.3 (Tabel 3) is een vergelijking gemaakt tussen roestvast staal (RVS) [26, 27] en titanium [28, 29]. Deze metalen worden beide voor medische doeleinden al ingezet en uit Tabel 3 is te concluderen dat beide materialen geschikt zijn voor deze toepassing binnen de applicator. Alhoewel titanium duurder is dan RVS, is in overleg met de opdrachtgevers besloten om toch de voorkeur te geven aan titanium [8].

Het flexibele deel
De buigende tip moet flexibel zijn, waardoor de stijfheid groot genoeg moet zijn zodat het stabiel is, maar niet te groot zodat het kan blijven buigen. Daarbij wordt niet verwacht dat de krachten de duizend Newton passeren. Naast menselijk handelen zijn er geen andere krachten die op de applicator van toepassing zijn. De mogelijkheden in materiaal die voor deze toepassing zijn overwogen zijn: polyesters, polycarbonaten, polyethersulfonen, polyetherketonen en de resins van FormLabs[30, 31, 32]. De resins van Formlabs kunnen worden geprint met behulp van een 3D-printer in het AvL. Zowel de polymeren als de resins hebben de gewenste eigenschappen en zijn te produceren voor deze toepassing, zoals te lezen

is in Appendix A.3 (Tabel 3). Het probleem bij de resins van FormLabs is echter dat zij aangeven dat deze materialen voornamelijk voor prototypen zijn. Daarentegen claimen zij dat hun materialen wel erg overeen komen met vergelijkbare medische polymeren. Hierdoor is in overleg met het AvL toch besloten om voor het prototype de elastische resin te gebruiken. In overleg met een materiaaldeskundige en verder onderzoek kan een polymeer ook worden gebruikt in een verder stadia van de ontwikkeling van deze applicator.

4.1.3 Sterilisatie

Het is belangrijk dat de applicator steriliseerbaar is voor hergebruik, eis 6 in hoofdstuk 3. De steriliseerbaarheid van een herbruikbare applicator is afhankelijk van meerdere factoren die terugkomen in een *Beoordelingscriteria reusable medische hulpmiddelen (RMH)* [33]. In dit beoordelingsschema komen essentiële factoren aan bod voor het steriliseren, zoals materiaalkeuze, lumen en CE-markering. Aan de hand van deze beoordelingscriteria kan worden beoordeeld of de applicator steriliseerbaar is zoals RMH. Het RMH kan dan het sterilisatie-protocol doorlopen zoals deze beschreven staat in Appendix A.2.

Het materiaal moet compatibel zijn met de te gebruiken reiniging-, desinfectie en sterilisatieprocessen [34, 35]. De materialen die in de applicator verwerkt zijn, zijn het metaal titanium en de elastische resin van FormLabs. Deze materialen zijn compatibel voor de sterilisatieprocessen, zie Appendix A.3.

De applicator is onderdompelbaar in vloeistoffen die gebruikt worden in het sterilisatieproces. Dit is ook een van de eisen is die beschreven staat in het beoordelingsschema. Daarnaast bevat de applicator meerdere lumina met twee open zijden. Deze claim bevat een voorwaarde van de verhouding tussen de diameter en de lengte van het lumen. Als het lumen aan deze claim voldoet, is deze te steriliseren. De voorwaarde van de claim voor lumina die aan twee zijden open zijn is dat de diameter/lengte-verhouding van het lumen niet kleiner mag zijn dan 1/1500. De kleinste diameter/lengte-verhouding in de applicator is die van het lumen voor de liniaal; deze verhouding is 1/25. Alle lumina voldoen dus aan de lumenclaim. Verder bevat het mechanische besturingssysteem van de applicator verschillende onderdelen. Deze onderdelen kunnen simpel gedemonteerd worden zoals uitgebreid staat beschreven in sectie 4.2.

4.1.4 Elektromagnetische navigatie

Het principe van EM-navigatiesystemen berust op het realtime volgen van de EM-sensoren in het menselijk lichaam. Dit wordt gedaan door de locatie en oriëntatie van de sensoren weer te geven op een preoperatieve scan van de patiënt. Tussen de realtime locatie in het lichaam en de aangegeven locatie op de preoperatieve scan bevindt zich een afwijking, de *target registration error* (TRE). Het is belangrijk om onderzoek te doen naar deze afwijking alvorens de EM-navigatie in de kliniek bij patiënten gebruikt wordt. Verder is bij gebruik van EM-navigatie belangrijk om de matching procedures te begrijpen, de tot stand koming van de locatie en oriëntatie van deze sensoren op het beeld en de klinische toepassing.

Matching procedures
Voorafgaand aan de operatie wordt de preoperatieve scan van de patiënt gematcht aan de patiënt op de operatietafel. De matching houdt in dat de ruimtelijke coördinaten worden gematcht aan coördinaten van de CT-scan. De matching kan worden gedaan met behulp van de EM-sensor in de applicator maar dit biedt verschillende nadelen ten opzichte van het gebruik van een losse *pointer* met EM-sensor. Een losse *pointer* is gemakkelijker in gebruik en ziet eruit als een pen. De EM-sensor bevindt zich zo ver mogelijk in de punt van de *pointer* en de punt kan dichtbij het oppervlak van het gezicht worden gehouden en daardoor is de matching waarschijnlijk nauwkeuriger dan bij het matchen met behulp van de EM-sensor in de applicator-tip. De applicator-tip is namelijk lomper dan een *pointer*. Een ander voordeel van het gebruik van een losse *pointer* is dat de applicator-tip schoon blijft voor de behandeling. De nauwkeurigheid van de matching procedure bepaalt de nauwkeurigheid van de EM-navigatie en *realtime tracking*.

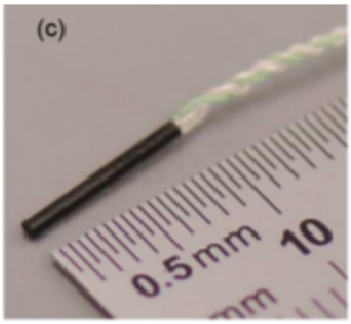
De matching procedure kan op drie manieren worden gedaan: *fixed fiducial matching, surface matching* en *paired point matching*. De *fixed fiducial matching* is zeer nauwkeurig en is de gouden standaard voor het matchen van CT-beelden aan de patiënt op de operatietafel. Echter, het gebruik van externe *fiducials* is uiterst invasief voor de patiënt omdat de patiënt titanium schroeven krijgt in benige structuren van het hoofd. Deze matchingmethode is niet aan te raden. Daarom wordt gekeken naar alternatieve matching procedures. De *surface matching* en *paired point matching* zijn minder invasief voor de patiënt. Beide matchingsprocedues maken gebruikt van anatomische *landmarks*, maar deze nauwkeurigheid is significant minder dan bij *fixed fiducial matching* [36].

- Bij *paired point matching* wordt de *pointer* met aanwezige EM-sensoren geplaatst op vooraf bepaalde anatomische *landmarks*. Deze coördinaten van de *pointer* worden geregistreerd en gematched aan de anatomische *landmark* coördinaten van de CT-scan.
- Bij *surface matching* wordt gebruik gemaakt van een combinatie van vooraf bepaalde anatomische *landmarks* en patiënt-specifieke willekeurige punten op het hoofd. Op dezelfde manier als hierboven matched de computer de coördinaten van de *pointer* met de CT-scan [37, 38, 39].

Surface matching kent een grotere nauwkeurigheid dan *paired point matching* omdat meer anatomische punten worden gebruikt voor de matching en er gebruik wordt gemaakt van patiënt-specifieke kenmerken. De anatomische punten moeten wel nauwkeurig gekozen worden waarbij rekening gehouden moet worden dat de punten dichtbij de *region of interest* ligt en de punten niet allen vlakke structuren zijn. In dit onderzoek zouden anatomische kenmerken van de neus ideaal zijn om mee te nemen in de matching-procedure. De neus kent veel kenmerkende punten en is geen vlakke structuur dus heeft het een geschikte anatomie voor het matchen. Een nadeel is echter wel dat er een variatie kan zijn tussen coördinaten van de weke delen op de CT-scan en coördinaten in de werkelijkheid omdat weke delen met de *pointer* harder of juist zachter aangestipt kunnen worden. Dit kan zorgen voor een onnauwkeurigheid in het navigatiesysteem [37, 38, 39].

Om deze nauwkeurigheid te verhogen zou een non-invasieve variant van *fixed fiducial matching* moeten worden bedacht. Hiervoor kan een alternatieve structuur, zoals een masker, prothese of een bitje de oplossing kunnen bieden. Deze alternatieve structuur kan patiënt specifiek worden gemaakt met behulp van een mal (gebit) of 3D geprint aan de hand van CT-scan segmentaties. Deze structuur moet de *fiducials* bevatten voor de matching. Voor dit onderzoek is aan te raden een bitje te laten maken van de bovenkaak omdat dit tijdens de behandeling dan niet in de weg zal zitten en zich dichtbij de *region of interest* bevindt. Nadat het bitje is gemaakt voor de patiënt zal moeten worden gecheckt of het bitje goed past en dan zal de patiënt met bitje opnieuw een CT-scan moeten ondergaan zodat de *fiducials* kunnen worden herkend op de scan.

Locatie en oriëntatie bepaling
Om de locatie en oriëntatie van de sensoren en daarmee de locatie en oriëntatie van de tip te bepalen in het referentieveld, wordt de magnetische flux of de sterkte van het magnetische veld in de sensoren gemeten. Hieruit komt een verband tussen de magnetische flux en de afstand tot de field generator. De locatie van de sensorische tip kan worden bepaald door de verzwakking van het magnetische veld (flux) te berekenen met behulp van de omgekeerde kwadratenwet. Hiervoor geldt dat de magnetische flux in de tip een vierde is van de originele flux als de tip tweemaal zo ver weg staat. Om de afstand van een sensorische tip in de 3D-ruimte te bepalen zijn meerdere spoelen in de field generator nodig. Na het combineren van deze verschillende metingen kan de 3D-locatie van de tip worden bepaald. De locatie van de sensorische tip kan worden bepaald door een driehoeksmeting met dus drie *Degrees of Freedo*m (DoF). De hoeken die de sensorische tip maakt ten opzichte van de *field generator* worden gemeten in het xy-vlak en het xz-vlak (twee DoF). Het EM-navigatiesysteem heeft een hogere nauwkeurigheid wanneer de afstand tussen field generator en de sensoren klein is [17, 18].



Figuur 6: *NDI Aurora® sensoren met zes DoF [17].*

Er zijn ook verschillende sensoren als het aankomt op de vrijheidsgraden. Hoe meer vrijheidsgraden worden gemeten door de sensoren, hoe nauwkeuriger de weergave van de locatie en oriëntatie van de sensoren. Tenminste vijf DoF, zijn nodig, drie voor de locatie en twee voor de oriëntatie van de sensor. De sensoren met vijf DoF worden veelal gebruikt maar tegenwoordig zijn er ook sensoren met zes DoF. Deze sensoren zijn vaak iets groter maar nog steeds erg klein, zoals in Figuur 6 is te zien. Voor dit ontwerp worden de afmetingen van deze NDI Aurora® sensor met zes vrijheidsgraden meegenomen.

Klinisch gebruik EM-navigatie
Voor het gebruik van EM-navigatie in de kliniek is een field generator nodig. In sectie 2.2.1 is toegelicht dat de *tabletop field generator* onder het hoofd van de patiënt kan worden geplaatst en daarmee niet in het gezichtsveld van de chirurg staat, zoals de *planar field generator*. De patiënt zal niks merken van de dikte van 3,4 cm van de TFG die onder het hoofd wordt geplaatst. Een ander voordeel is ook dat de field generator erg dichtbij het geïnteresseerde gebied ligt en dat mindert de kans op verstoring van het signaal. Hierdoor kan nauwkeurigere navigatie plaatsvinden.

Voordat EM-navigatie op de OK wordt toegepast, zullen de chirurgen hiermee bekend moeten worden als dat nog niet het geval is. De chirurgen moeten vaardig worden in het gebruik van de navigatie. Als de chirurg de techniek kent en de mogelijkheden kent, dan zal optimaal gebruik worden gemaakt van de voordelen van EM-navigatie. Een protocol voor het NDI Aurora® systeem en bijbehorende kalibratie stappen staan uitgebreid toegelicht in de *NDI 6D Architect User Guide, 2004* [40].

4.1.5 Translator

Voor fine-tuning van de positie van de applicator is een translator een geschikte oplossing. Een translator die aan de opgestelde eisen voldoet is de MS-500-XY Miniature Linear Stage [41], te zien in Figuur 7. Deze kan in het x,y-vlak transleren. In beide richtingen gaat dit om een afstand van 13mm vooruit en 13mm achteruit. Daarnaast is deze translator compact (44,2 x 19,1 x 7,6 mm groot) en zal deze dus zo min mogelijk in het gezichtsveld staan. De specificaties van deze translator staan beschreven in tabel 5, in Appendix A.4.

Figuur 7: *MS-500-XY Miniature Linear Stage met de twee draaischroeven te zien waarmee translatie in twee richtingen gerealiseerd kan worden [41].*

De translator wordt bevestigd aan de applicator met schroeven en er zal een plaatje bevestigd worden aan de translator zodat deze geklemd kan worden in de fixator. De bediening van de translator gaat via twee draaischroeven. Om de applicator in een richting te transleren moet hieraan gedraaid worden. Aangezien de translator niet specifiek voor medische doeleinden is gemaakt is het nog onduidelijk of deze goed te steriliseren is. De translator is wel open en kan volledig doorspoeld en gereinigd worden, maar bevat veel richels waardoor een werkelijke steriliteit eventueel niet te garanderen is [35].

4.1.6 Spot-diameter bepalen met liniaal

Om de spot-diameter met behulp van de afstand h, de afstand tussen de microlens en het tumorweefsel, te kunnen meten is in de applicator ruimte gemaakt voor een liniaal. De liniaal wordt gebruikt om deze vanuit de applicatortip tegen het tumorweefsel aan te schuiven en die vervolgens terug te schuiven. De afstand h en daarmee de spot-diameter is dan te bepalen door de lengte van de liniaal te bepalen wanneer je deze vanaf het tumorweefsel terugtrekt tot in de applicator. De liniaal wordt van hetzelfde materiaal gemaakt als de laser-fiber. Dit is het materiaal silica. Deze keuze is gebaseerd op het feit dat het materiaal buigbaar moet zijn en daarentegen stevig en recht genoeg de applicator uit moet kunnen steken zonder dat deze afbuigt. Afbuiging kan voor afwijkingen in de meting zorgen. Uit een eigen test, waarbij het materiaal aan één punt werd vastgehouden en horizontaal uitstak, is bepaald dat de laser-fiber recht kan blijven staan wanneer deze ongeveer 15 cm uitsteekt. Als daar de anatomische afmetingen van de sinonasale ruimte bij worden betrokken, die zeker kleiner zijn dan de 15 cm, moet dit voor voldoende stevigheid zorgen voor de liniaal. Op de liniaal wordt een liniaal-patroon gegraveerd. Op deze liniaal staat de spot-diameter weergegeven, die is omgerekend vanuit de afstand h. Zo kan de spot-diameter nauwkeurig worden afgelezen op de liniaal aan de proximale zijde. Deze spot-diameter kan vervolgens met een niet-watervaste markeerstift gemarkeerd worden, waardoor afleesfouten zoveel mogelijk voorkomen kunnen worden.

4.1.7 Berekening hoek van de tip

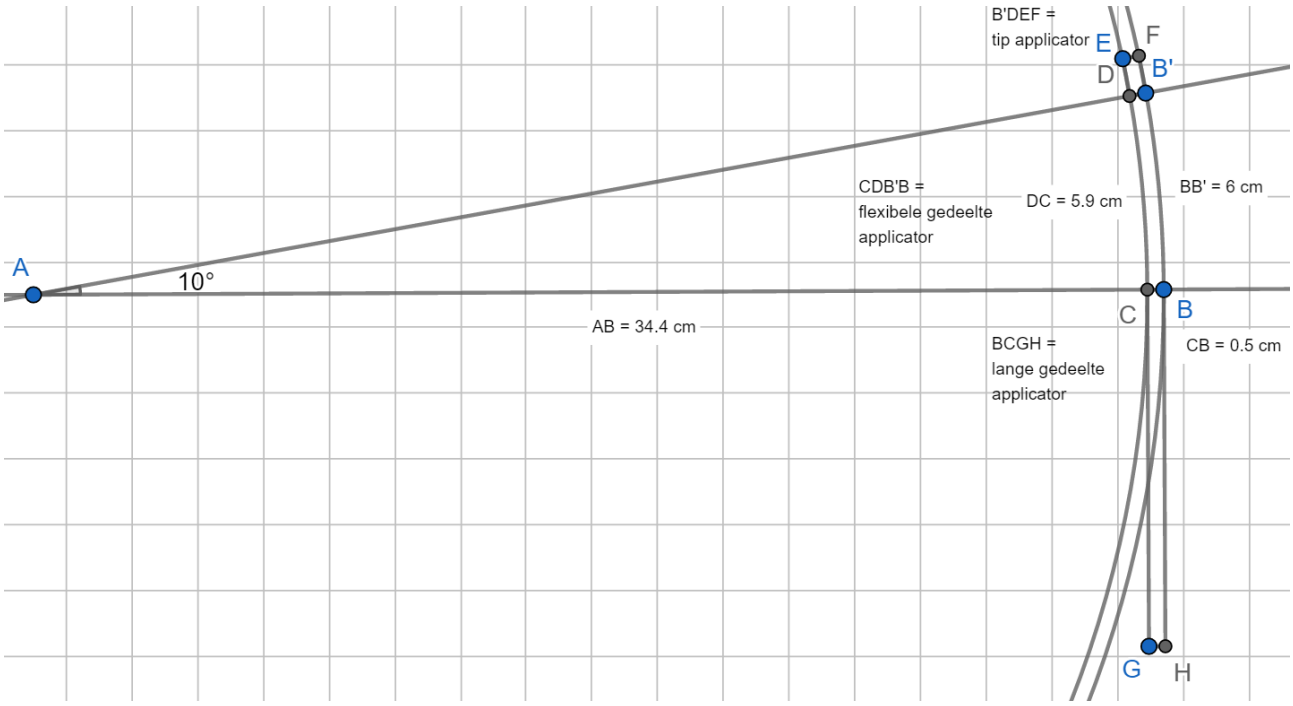
De tip van de applicator is ontworpen met een optie tot het maken van een hoek. De eis vanuit het AvL is dat een hoek van ongeveer 20 graden gemaakt moest worden. Voor het berekenen van de hoek die de tip van de applicator maakt ten opzichte van de rest van de applicator wordt de tekening gebruikt zoals weergegeven Figuur 8. Hieruit kan worden afgelezen hoeveel de linkerzijde van het flexibele gedeelte van de applicator moet comprimeren om een hoek van 10 graden te maken. Echter, het blijft een benadering en daarom zijn een aantal aannames gedaan:

- Alleen het lijnstuk waar de applicator naar toe buigt, comprimeert in de lengte (de binnenste cirkel).
- De buitenste cirkel is en blijft constant de originele lengte van het flexibele gedeelte van de applicator (6 cm).
- Het flexibele gedeelte van de applicator buigt over de gehele lengte evenveel (lineair).
- Alle structuren die door het flexibele gedeelte lopen en de buiging zouden kunnen beïnvloeden, worden niet meegenomen.

- De trekkabel in de applicator bevindt zich in dit model links (binnenste cirkel).

Bij benadering moet bij een hoek van 10 graden de linkerzijde van het flexibele gedeelte 0,1 cm comprimeren in lengte. Dit houdt in dat voor het maken van een hoek van 10 graden de trek-kabel 0,1 cm korter zou moeten worden.

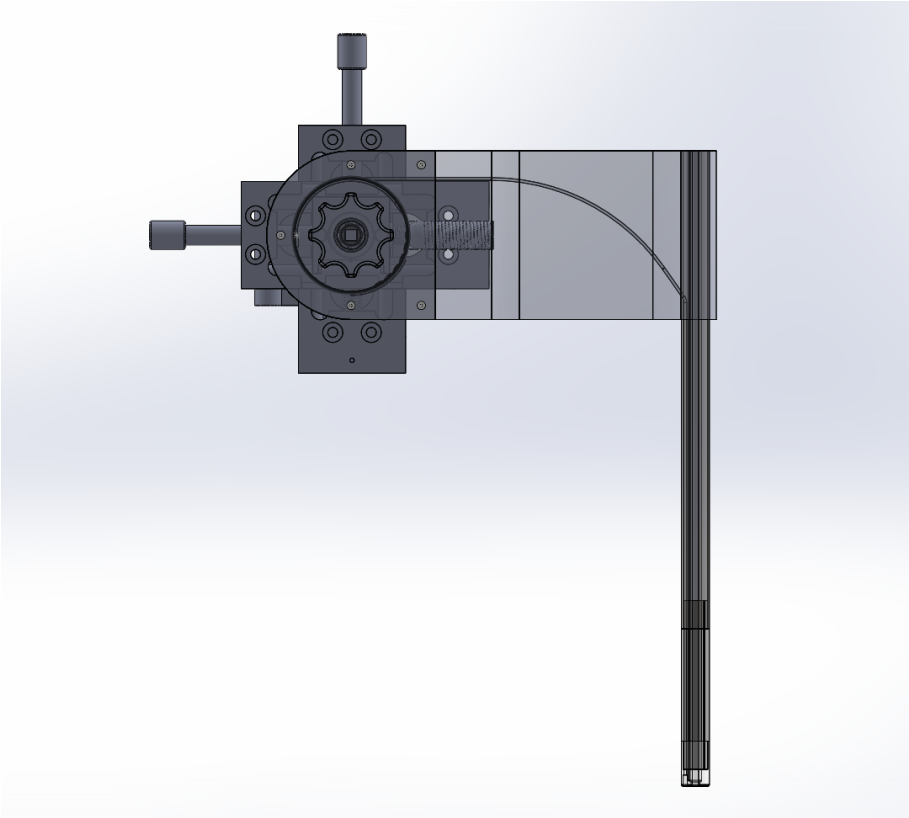
De hoek (A) van 10 graden is gelijk aan de hoek die de tip van de applicator maakt ten opzichte van het lange gedeelte van de applicator, dit bewijs is weergegeven in Appendix A.5, Figuur 21. In deze Appendix is ook een figuur toegevoegd waarin de hoek van 20 graden wordt afgebeeld, Figuur 22.



Figuur 8: *In dit Figuur is de buiging van het flexibele gedeelte in het twee-dimensionale vlak getekend. Een hoek van 10 graden is getekend en het flexibele gedeelte van de applicator is origineel 6 cm lang. Rechthoek BCGH geeft het lange stuk van de applicator weer, vierhoek CDB'B het buigbare gedeelte van de applicator en rechthoek B'DEF de tip van de applicator. Bij deze hoek van 10 graden, moet de linkerzijde van de applicator 0,1 cm comprimeren.*

4.2 De applicator: CAD-design

Het ontwerp van de PDT-applicator is gebaseerd op een flexibele endoscoop. Een flexibele endoscoop bestaat globaal gezien uit het besturingsmechanisme, een starre en flexibele buis met een aantal werkkanalen. In een flexibele endoscoop kunnen deze kanalen verschillende functionaliteiten bieden zoals beeldvorming, belichting en een mogelijkheid voor verplaatsing van operatieve instrumentatie. De flexibele buis biedt in combinatie met het besturingsmechanisme onder andere de mogelijkheid om de tip van de flexibele endoscoop een hoek te laten maken, waardoor moeilijk bereikbare gebieden in het lichaam beter bereikbaar worden. De flexibele endoscoop is een uiterst complex instrument en biedt voor ons doel te veel overbodige mogelijkheden zoals beeldvorming en belichting. Het ontwerp van de PDT-applicator is globaal gezien vergelijkbaar met het ontwerp van een flexibele endoscoop. In Figuur 9 is het overzicht van het CAD-ontwerp weergegeven. De schaling van de buis structuur ten opzichte van het besturingsmechanisme wijkt voor visualisatie doeleinde af; de buis-structuur is in werkelijkheid langer. Het doel van de ontworpen PDT-applicator is om een stabiele en accurate positionering van de PDT-laser-fiber te realiseren. Hiervoor zal zoals in het programma van eisen is opgesteld, de PDT-applicator aan een tal van eisen moeten voldoen.



Figuur 9: *Vooraanzicht CAD-ontwerp applicator met daarin de translator, het besturingsmechanisme en de huls van de applicator. 'De proximale kant' wordt in de applicator gebruikt voor de kant van de besturing en 'de distale kant' wordt in de applicator gebruikt als de kant van de beweeglijke tip. De lange buis structuur van de applicator is in totaal 30 cm.*

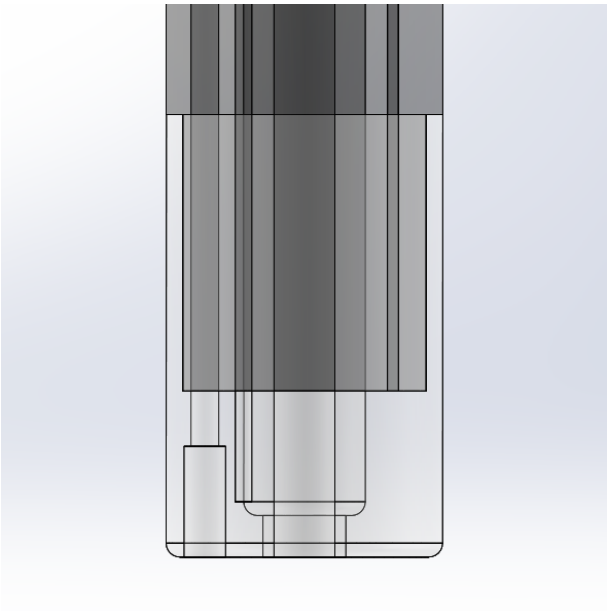
Titanium buis

Allereerst bevat de PDT-applicator een stevige, starre holle buis structuur van titanium (eis 2), waarmee het de mogelijkheid geeft om een laser-fiber, een EM-sensor en een liniaal naar locatie te kunnen verplaatsen. Deze starre buis bestaat uit een titanium holle buis met daarin een 3D geprinte flexibele resin structuur, met vier werkkanalen. Idealiter zou de *outer* diameter (OD) van de titanium holle buis 4 mm zijn om de bewegingsvrijheid in de sinonasale ruimte zo groot mogelijk te houden (eis 1). Maar aangezien de veelvoud aan instrumentatie is gekozen voor een titanium holle buis OD van 5 mm met een *inner* diameter (ID) van 4.4 mm, wat een standaard maat is voor een titanium holle buis. In de flexibele kanaal structuur heeft elk kanaal een extra 10% diameter ten opzichte van de desbetreffende instrumentatie zodat de bewegingsvrijheid ervan zo goed als mogelijk gewaarborgd kan worden. Daarnaast biedt de ID van 4.4 mm van de geprinte resin structuur ook een aanzienlijke marge tussen de randen en kanalen zodat de structuur een steviger geheel vormt. De totale lengte van de starre buis is 23 cm, waardoor het zicht van de chirurg door overhangende structuren zo minimaal mogelijk beperkt wordt.

Werkkanalen

De tip bevat net zoals de starre en flexibele buis in totaal vier werkkanalen. Twee van deze werkkanalen zijn aan twee kanten open en zijn bedoeld voor de laser-fiber en de liniaal. De EM-sensor daarentegen zit in een aan een kant afgesloten

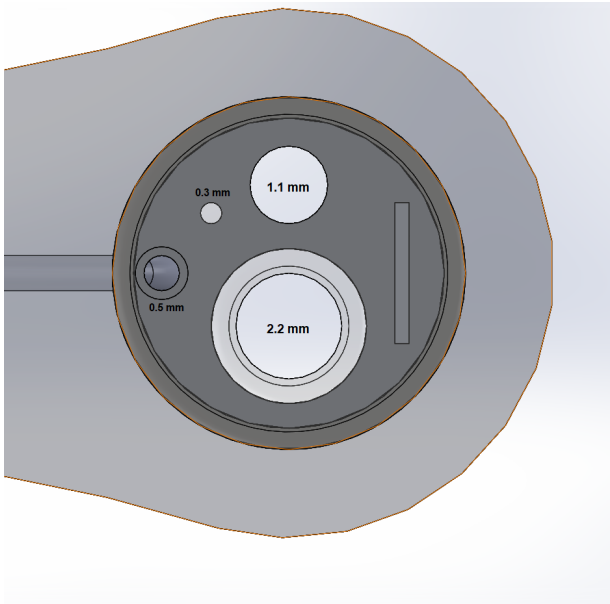
werkkanaal die 1 mm ten opzichte van het einde van de tip eindigt en bovenaan de applicator begint. Het andere werkkanaal wat aan een kant is afgesloten wordt gebruikt voor de trekdraad van het besturingsmechanisme. Zoals is te zien is in Figuur 10, neemt dit werkkanaal 2 mm voor einde van de tip in diameter toe (nok). Dit heeft ermee te maken dat de trekdraad met behulp van een verdikking achter deze nok bevestigd wordt. Daardoor kan het tandwiel van het besturingsgedeelte een kracht op de applicator-tip uitoefenen waardoor hierdoor een hoek gemaakt kan worden. Vervolgens zal deze uitsparing opgevuld worden met lijm of gevulkaniseerd worden om ervoor te zorgen dat het een volledig gesloten en dus steriele structuur vormt. Het werkkanaal voor de laser-fiber is ontworpen op basis van vrijwel hetzelfde principe, maar dan omgekeerd; om de laser-fiber naar de juiste locatie van de applicator te leiden, is het werkkanaal van de laser-fiber 0.75 mm voor het uiteinde verdunt van 2.2 mm naar 1.75 mm. De OD van de laser-fiber verandert namelijk 1 mm voor het einde van 2 mm naar 1 mm. Hierdoor zal de laser-fiber zich als het ware vastklemmen in de verdunning van het werkkanaal, waardoor de laser-fiber zich vervolgens op de juiste locatie in de applicator bevindt. Om schaduw-vorming van de PDT-laser-fiber door de applicator te voorkomen steekt de laser-fiber 0.2 mm uit de applicator-tip. Het werkkanaal voor de liniaal is een volledig symmetrische structuur. De volledige afmetingen van deze werkkanalen zijn weergegeven in Figuur 11. Voor deze open werkkanalen is het ook belangrijk dat steriliseerbaarheid ervan in acht wordt genomen. Om residu-vorming te voorkomen zijn hoeken zoals in het laser-fiber kanaal afgerond. Afronding van deze hoeken leidt ertoe dat de bereikbaarheid voor schoonmaak ervan beter wordt en dus minder kans is op het achterblijven van ongewenste residuen.



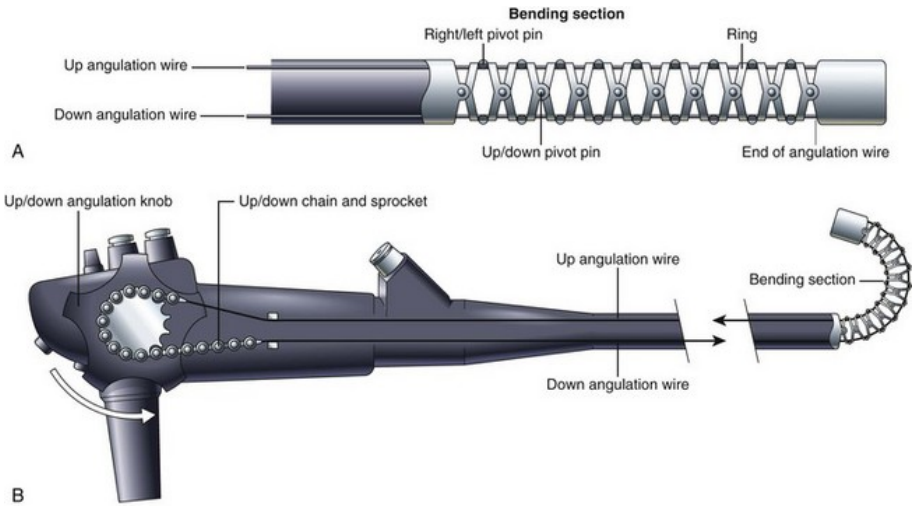
Figuur 10: *Tip van de applicator met de verschillende werkkanalen waarbij de twee nokken van zowel de trek-kabel als de laser-fiber te zien is.*

Beweegbare tip

Het ontwerp van de flexibele buis is tevens gebaseerd op het werkingsmechanisme van de distaal beweegbare tip van een flexibele endoscoop (eis 3). Een flexibele endoscoop biedt de mogelijkheid om hoeken te maken van maar liefst 210 graden en is daarnaast vaak bi-directioneel. Het werkingsmechanisme van het beweegbare gedeelte van een flexibele endoscoop maakt gebruik van een ketting en een tandwiel die met behulp van draden de endoscoop tip naar zich toetrekt of juist laat vieren. Hierdoor zal de tip een hoek maken naar de kant waar de meeste aantrekkende kracht wordt toegepast, zoals te zien is in Figuur 12. Het buigbare gedeelte van een flexibele endoscoop bestaat uit scharnieren die deze beweging zijn bewegingsvrijheid geeft. Aangezien dit ontwerp zich alleen hoeft te beperken tot een hoek van slechts 20 graden naar één enkele richting, is in het ontwerp het concept van dit mechanisme vereenvoudigd. Met name de complexe scharnier structuur is vervangen door een geprinte flexibele resin, waarbij 3D buiging beperkt wordt tot een 1 directionele buiging door een interne titanium plaat. Deze plaat zorgt ervoor dat alleen bewegingen die loodrecht op de plaat staan mogelijk zijn. Deze plaat is in Figuur 11 aan de rechterkant te zien. Door de trekkabel aan de linkerkant, kan de tip alleen naar links bewegen.

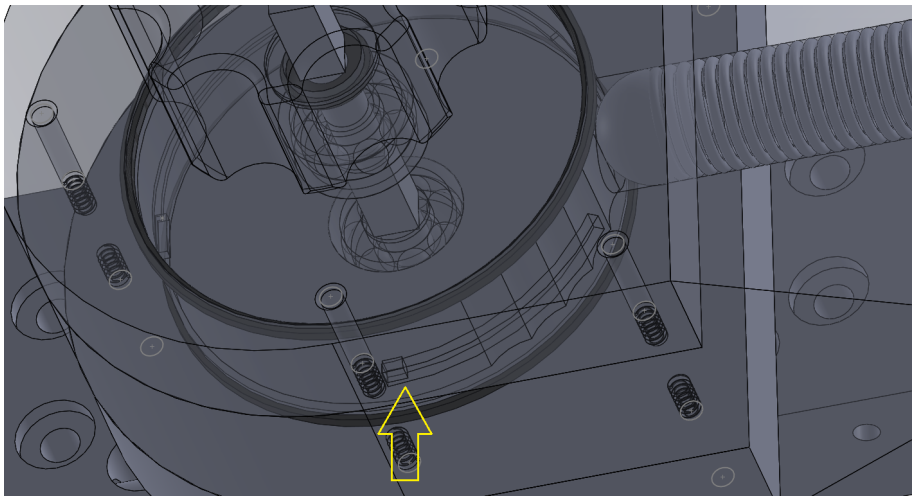


Figuur 11: *Afmetingen van de werkkanalen van de applicator. Van links naar rechts het werkkanaal voor de trekkabel (d=0,5mm), de EM-sensor (d=0,3mm), de laser-fiber (d=2,2mm) en de liniaal (d=1,1mm).*



Figuur 12: *Werkingsmechanisme buiging flexibele endoscoop tip [42]. Met behulp van twee trekdraden (angulation wire) kan de tip van de applicator aangetrokken worden of juist laten vieren. Hierdoor zal de tip op basis van de rotatie van de joystick een hoek maken.*

Net zoals in de starre buis bevat het gedeelte met alleen de flexibele structuur ook de vier werkkanalen met identieke dimensies, maar zal in combinatie met de applicator-tip slechts een totale lengte hebben van 7 cm. De flexibele resin buis biedt de mogelijkheid om op een minder complexe wijze bewegingsvrijheid van de applicator-tip te faciliteren. De 1 directionele buiging van de applicator-tip wordt mogelijk gemaakt door een dergelijk werkingsmechanisme als in een flexibele endoscoop. Met behulp van tandwiel en een trekdraad wordt de applicator-tip aangetrokken, waardoor de tip een specifieke hoek zal maken. Er is gekozen voor een lengte van 6 cm om de hoeveelheid stress ($\frac{N}{mm^2}$) door buiging op het materiaal en de instrumentatie te minimaliseren. Zoals te zien is in Figuur 13 is de rotatie van het tandwiel met behulp van een nok beperkt tot 60 graden en wordt in vijf stappen van elk 12 graden uitgevoerd. Op basis van de benadering van 4.1.7 zou deze rotatie van 12 graden een applicator-tip hoek van 20 graden veroorzaken.

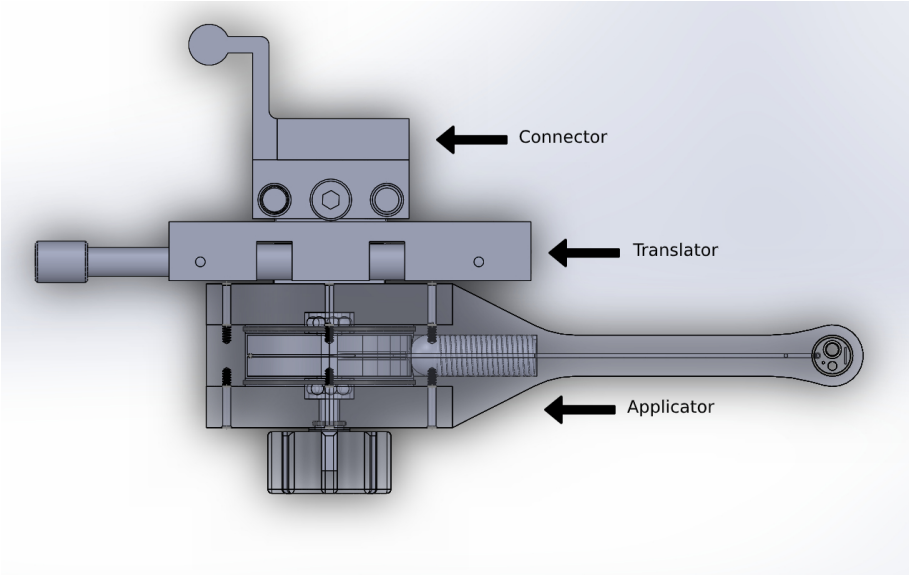


Figuur 13: *De rotatie restrictie van de applicator. De gele pijl geeft het kanaal met nok aan waardoor de rotatie van de joystick/tandwiel beperkt wordt tot 60 graden.*

Het stap-mechanisme van de tandwiel is gebaseerd op de traagheidswet van Newton. Simplistisch gezien (door krachten van andere onderdelen te verwaarlozen) betekent het dat de weerstand van het flexibele resin en de kracht die met name het veersysteem op het tandwiel uitoefent tegengesteld aan elkaar gelijk moet zijn. Dit hangt dus af van onder andere de elastische specificaties van het flexibele resin materiaal en het veersysteem. Aangezien je het tandwiel in een specifieke stand wilt behouden, zal de kracht die het veersysteem levert in werkelijkheid echter groter zijn dan de tegengestelde kracht van het flexibele resin. Om dit te ontheffen, zal door een externe kracht, dus door het roteren van het tandwiel, de hoek van zowel het tandwiel als het flexibele resin veranderen. Om de frictie van deze rotatie zoveel mogelijk te minimaliseren, is in beide dekplaten een kogellager verwerkt zoals te zien is in Figuur 13 .

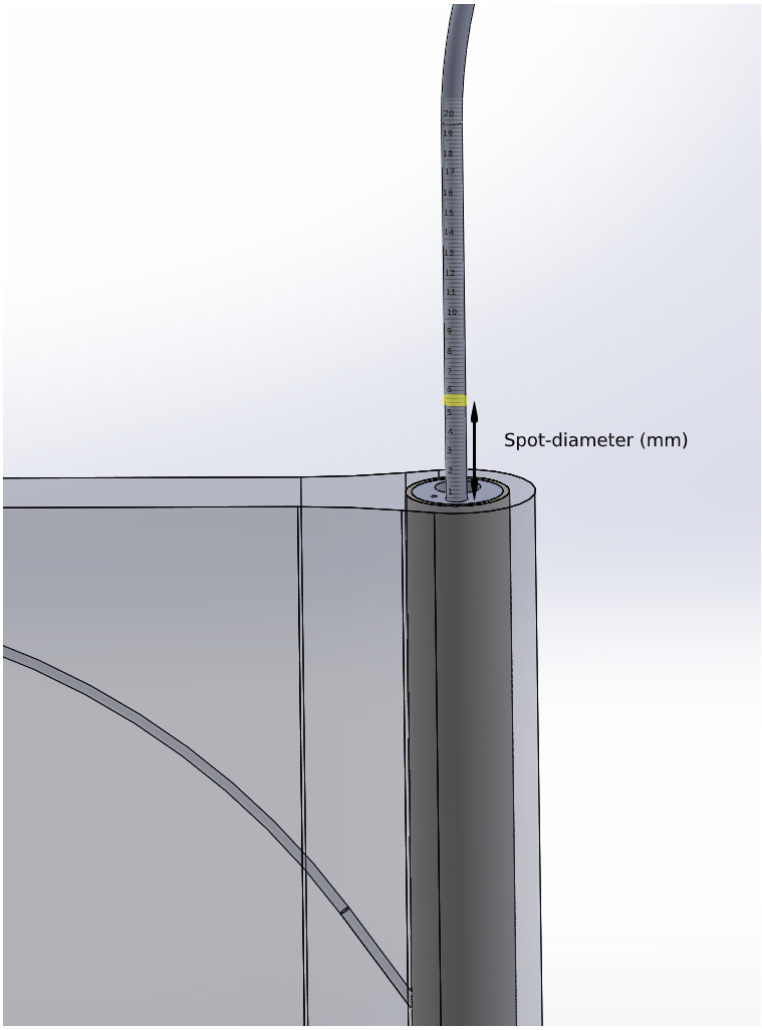
Translator

Het ontwerp moet ook de mogelijkheid bieden om een externe translator te bevestigen aan de applicator om zo fine-tuning op het X, Z vlak te kunnen realiseren (eis 4). Voor het ontwerp is het irrelevant of dit een 2 of 3 directionele translator omvat. Een dergelijke translator kan met behulp van simpele schroefdraden bevestigd worden. De translator moet vervolgens ook op de fixatie-arm bevestigd worden met behulp van een connector. Als voorbeeld is voor dit ontwerp gekozen voor een 2 directionele translator met connector zoals te zien is in Figuur 14.



Figuur 14: *Overzicht applicator in combinatie met translator en connector.*

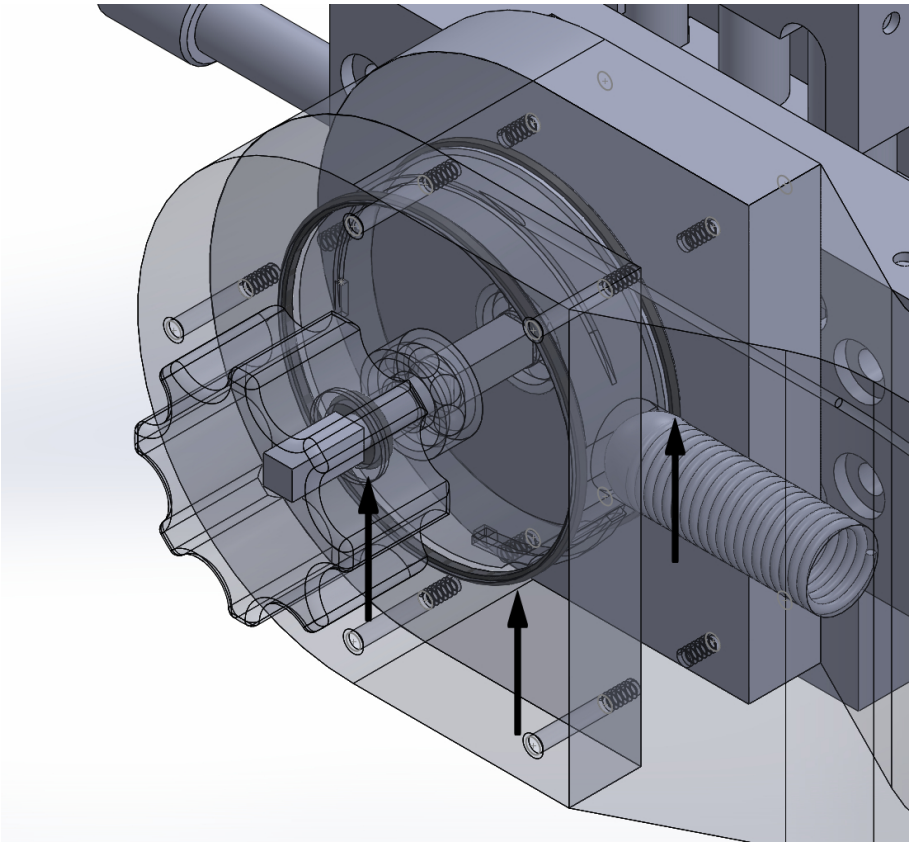
Afstandsbepaling mechanisme
Voor de fine-tuning van de afstand van de laser-fiber ten opzichte van het tumor oppervlakte (eis 5) is het van belang dat een uiterst precieze afstand bepaling kan plaatsvinden. Aangezien de PDT-applicator gefixeerd zit aan de fixatie-arm, is het mogelijk om met behulp van een liniaal van 1 mm diameter door een werkkanaal deze afstand real-time, stabiel en reproduceerbaar te bepalen. Het principe hiervan is in Figuur 15 schematisch weergegeven. De afstandsbepaling met behulp van de liniaal zorgt voor een reproduceerbare terugkoppeling en daarmee een accurate positionering en PDT-belichting. Een accurate positionering en belichting berust op een ideale diameter van het laserlicht op het tumor-oppervlakte. Dus in plaats van een afstandsbepaling zal een spot-diameter bepaling op de liniaal gegraveerd zijn zoals is weergeven in Figuur 15. Dit resulteert in dat de pre-operatieve berekende spot-diameter (Formule 2) direct bepaald kan worden met de liniaal zonder enige bijkomstige calculatie, wat de efficiëntie en gemak hiervan bevordert. Daarnaast wordt in de huidige praktijk ook gebruik gemaakt van een starre endoscoop die terugkoppeling kan geven op het X,Y vlak, waardoor fine-tuning op dit vlak met behulp van de translator ook mogelijk is.



Figuur 15: *Liniaal met spot-diameter bepaling. Dit is de proximale zijde van de applicator en de chirurg kan deze afmetingen dus gemakkelijk aflezen buiten het lichaam.*

Gebruiksvriendelijkheid van de applicator
De gebruiksvriendelijkheid voor de chirurg van de PDT-applicator is relevant voor een effectieve uitvoering van de operatie (eis 6). Het is daarom belangrijk dat de chirurg bekend is met het werkingsmechanisme van de PDT-applicator. De PDT-applicator is dus gebaseerd op het principe van een standaard flexibele endoscoop. Dit principe is in dit ontwerp echter vereenvoudigd, waardoor aansturing van de applicator minder complex is voor de chirurg. Daarnaast is het voor het gebruiksgemak belangrijk dat de terugkoppeling van positionering van de applicator op een simpele en betrouwbare wijze gegarandeerd kan worden. Door het gebruik van een liniaal met daarop een diameter-bepaling die in *real-time* gebruikt kan worden, heeft de chirurg in combinatie met de supplementaire starre endoscoop een uiterst betrouwbare en gebruiksvriendelijke methode. Het protocol voor het gebruik van de applicator is bijgevoegd in Appendix A.6.

Veiligheid voor de patiënt
Om de veiligheid van de patiënt zo goed mogelijk te garanderen is het belangrijk dat naast de materiaalkeuze de applicator geen scherpe randen bevat en ook steriliseerbaar is (eis 7). In samenspraak met een steriliteitsconsultant van het NKI is het ontwerp op visueel-gebied hieraan getoetst [34, 33]. Scherpe randen die naast het aanrichten van mogelijk schade ook moeilijk steriliseerbaar zijn, zijn vervangen door afgeronde hoeken. Daarnaast is het ook van belang dat het mechanische gedeelte van de applicator op een simpele wijze uit elkaar gehaald kan worden, zodat onderhoud en sterilisatie op een eenvoudige manier kan plaatsvinden. Hiervoor zijn in het mechanische gedeelte wat schroeven aangebracht waardoor deze simpel gedemonteerd kan worden. Door gebruik te maken van twee dekplaten die eenvoudig met enkele schroeven demonteerbaar zijn, biedt dit ontwerp deze mogelijkheid. Om onderhoud hiervan echter te voorkomen is afsluiting van dit compartiment relevant. Door gebruik te maken van een drietal silicone o-ringen kunnen naden afgedicht worden zoals te zien is in Figuur 16.



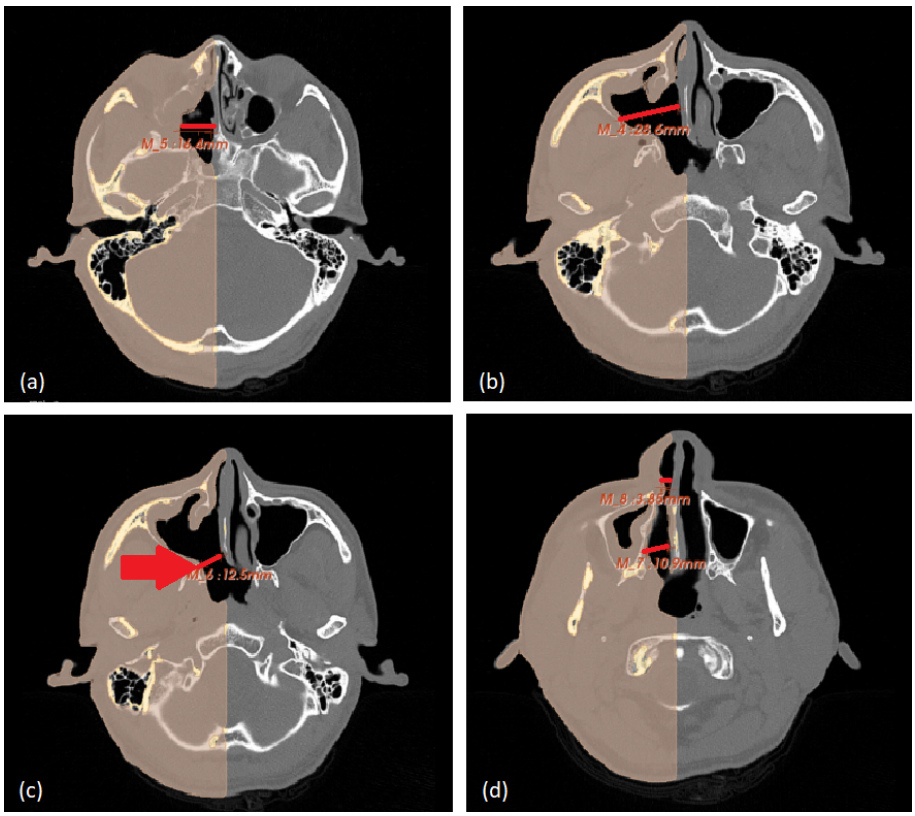
Figuur 16: *Het mechanischcompartiment met afdichting met behulp van silicone o-ringen.*

4.3 Toetsing van de applicator

Voor de toetsing van de applicator wordt gekeken naar de opgestelde eisen, hoofdstuk 3. Hierbij is het van belang om mee te nemen wat de bewijslast is voor het gegeven bewijs. Het antwoord op de eisen zal verschillen en is complexer dan een simpel ja- of nee-antwoord. De volgende vraag wordt in acht genomen: In hoeverre zijn de eisen behaald?

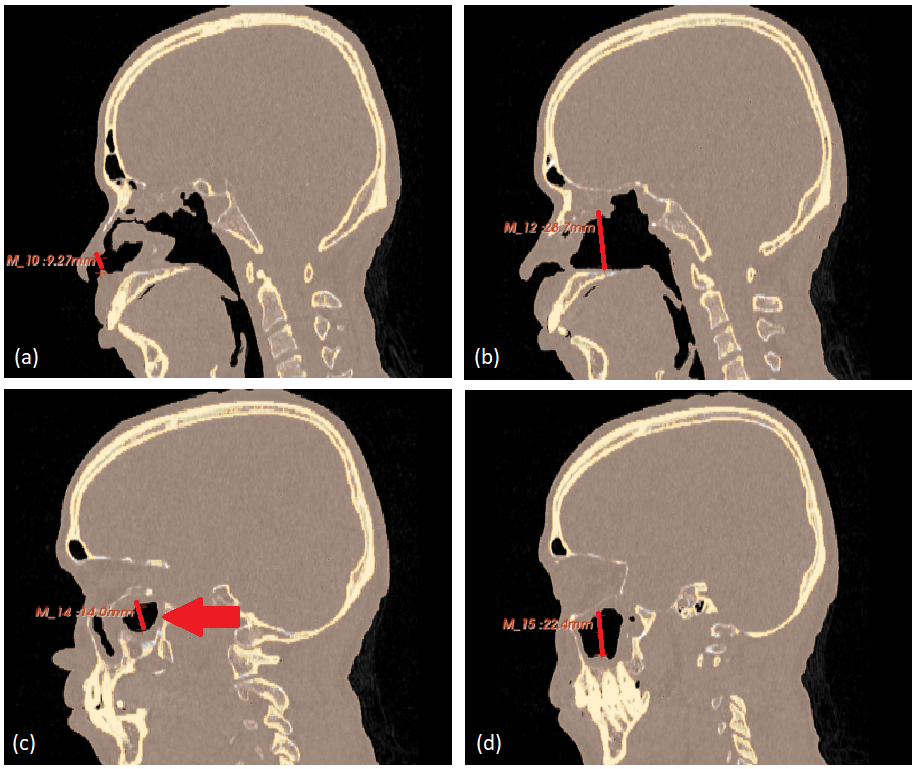
Eis 1: De applicator moet door het neusgat in de sinonasale ruimte gebracht kunnen worden. De applicator moet in de anatomische ruimte passen.
Met het software programma 3D Slicer 4.10.2 is de anatomische ruimte in beeld gebracht door segmentaties te maken van beschikbare CT-scans van een willekeurige, anonieme patiënt die geopereerd is aan een tumor in de sinonasale ruimte. De segmentaties zijn gemaakt op basis van het verschil in grijswaarde. Voor de segmentaties zijn de volgende afkapwaarden gebruikt: voor het botweefsel 360,0 tot 2830,0 en voor het zachte weefsel -490,0 tot 360,0. Dit drie-dimensionaal model is gebruikt voor het verkrijgen van inzicht in de beschikbare anatomische ruimte. De applicator is in de beschikbare anatomische ruimte te zien in Figuur 19.

In Figuur 17 en 18 zijn een aantal metingen zichtbaar van de grootte van de doorgang via de neus en de sinonasale ruimte. In Figuur 17(d) is te zien dat de doorgang van de neusgaten naar de nasale ruimte soms erg smal is (3,85 mm). Aan de kleuren van de segmentaties is te zien dat dit voornamelijk zacht weefsel betreft. Allereerst werd gedacht aan een applicator met een OD van 4 mm. Echter, dit is niet haalbaar door alle werkkanalen die moeten worden opgenomen in het ontwerp. Aangezien het zachte weefsel redelijk vervormbaar is, is uiteindelijk besloten voor een OD van 5 mm. Na overleg met de experts is besloten om deze OD aan te houden [8, 6]. De rode pijl geeft de doorgang weer die voor de operatie niet aanwezig was, zoals te zien in de rechterkant van de afbeeldingen. Deze structuren zijn door een eerdere chirurgische ingreep, om de tumor te verwijderen, weggehaald.

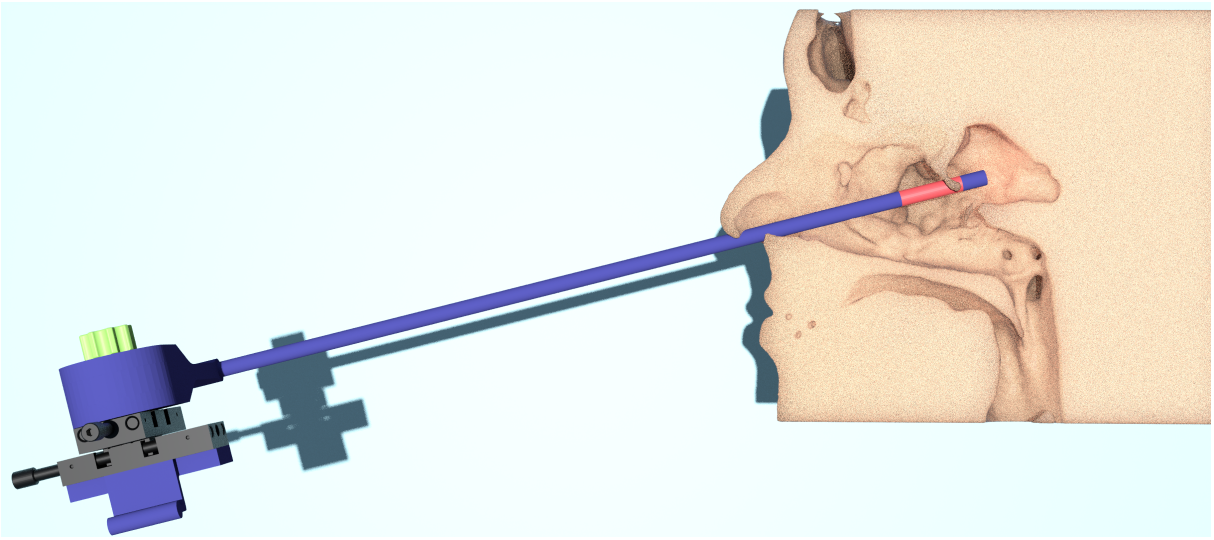


Figuur 17: *Transversale doorsnedes, waarbij de scans van (a) naar (d), respectievelijk van coronaal naar caudaal de anatomie weergeven. De doorsnedes die zijn aangegeven met een rode lijn zijn (a) 16,4 mm; (b) 28,6 mm; (c) 12,5 mm en (d) anterieur 3,85 mm, posterieur 10,9 mm.*

Verder is met behulp van het softwareprogramma Blender een animatie gemaakt van de applicator die de neusholte betreedt. Zoals in Figuur 19 is te zien, past de applicator in de anatomische ruimte. Een segmentatie van het halve hoofd is gebruikt hiermee is inzichtelijk gemaakt hoe de applicator in de anatomische ruimte ligt. Het rode gedeelte is het buigbare gedeelte van de applicator en onder eis 3 wordt de buiging van de tip van de applicator gesimuleerd.



Figuur 18: *Sagitale doorsnedes waarbij de scans van (a) naar (d), respectievelijk van mediaal naar lateraal de anatomie weergeven. De doorsnedes die zijn aangegeven met een rode lijn zijn (a) 9,27 mm; (b) 28,7 mm; (c) 14,0 mm en (d) 22,4 mm.*



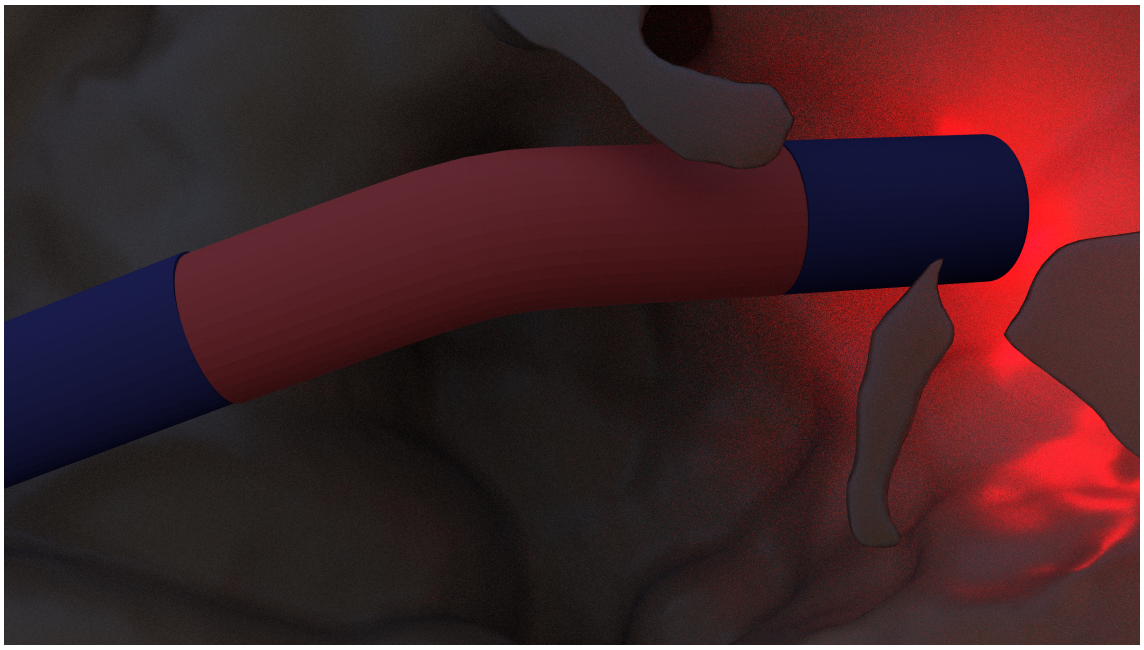
Figuur 19: *De applicator in het programma Blender. De applicator kan volgens deze simulatie de sinonasale ruimte bereiken.*

Eis 2: De applicator moet een stevige en starre huls vormen voor de laser-fiber en de EM-sensor.
Titanium heeft een erg gunstige sterkte-massaverhouding. Daarnaast is het biologisch inert, waardoor het niet giftig is voor de mens. Gezien deze twee eigenschappen wordt titanium veelal gebruikt in de medische wereld. Titanium is daarnaast net zo sterk als staal, maar met een fractie van het gewicht. Deze twee eigenschappen maken titanium uiterst geschikt om een stevige huls te vormen. Daarnaast is de binnen-diameter van de buis 4,4 mm en dit is voldoende voor zowel de laser-fiber, de liniaal, de EM-sensor en de trekkabel. De toetsing van de stevigheid van de titanium buis van de applicator is nog niet compleet. Hierover wordt een nadere toelichting gegeven in sectie 5.

Eis 3: De tip van de applicator moet een hoek kunnen maken van ongeveer 20 graden.
In Figuur 20 is te zien hoe deze applicator een hoek van ongeveer 20 tot 30 graden kan maken in de sinonasale ruimte. Verder wordt de derde eis op twee manieren getoetst:

1. Een theoretische benadering: De buiging zou in theorie moeten werken omdat het buigbare gedeelte gemaakt is van een flexibel, elastisch materiaal. De trekkabel is zoveel mogelijk aan de buitenkant van de diameter van de huls bevestigd zodat er maximale buiging plaatsvindt bij het trekken aan de kabel. De richting waarin de tip zich beweegt is afhankelijk van de plaatsing van het uiteinde van de kabel. In dit materiaal is ook nog een dunne plaat van titanium geïntegreerd zodat de buiging slechts naar één kant kan plaatsvinden, namelijk loodrecht op deze plaat. Bij het strakker trekken van de kabel door aan het mechanisme aan de proximale kant van de applicator te draaien, zal de kabel korter worden waardoor die kant van het flexibele materiaal comprimeert. In theorie zou dit mechanisme moeten zorgen voor een buiging in de tip. In het draaimechanisme bevindt zich een balletje aan een veer die altijd op spanning staat in een dal van de draaiknop, waardoor de tip ook in de hoek zal blijven staan totdat deze handmatig wordt teruggedraaid door de chirurg.

2. Ook is een benadering gemaakt van de hoek die de tip van de applicator zou moeten kunnen maken door het flexibele gedeelte, zoals in sectie 4.1.7 is te lezen.



Figuur 20: *In deze afbeelding vanuit Blender een hoek kan gemaakt met de applicator-tip in de anatomische ruimte. Hierbij wordt ook de belichting weergegeven vanuit de tip van de applicator.*

Eis 4: De applicator moet de mogelijkheid bevatten om aan een translator gekoppeld te worden voor de fine-tuning van de positie en fixatie van de applicator. De translator moet op de fixatie-arm van de operatiekamer passen, voor stabiliteit.
Voor dit ontwerp is gekozen om een twee-dimensionale translator te gebruiken die past bij het formaat van de applicator. Door de translator en het draaimechanisme aan de zijkant te plaatsen, wordt het gezichtsveld van de chirurg langs de buis van de applicator niet verstoord. De eigenschappen van de applicator zijn goed voor het gebruik in deze toepassing. Echter, de sterilisatie van de translator moet wel goed worden onderzocht. Dit is nog niet voldoende uitgewerkt om hierover een conclusie te kunnen trekken. Het chirurgisch gebruiksgemak van de translator kan worden getest met een fantoom-studie. De translator lijkt gemakkelijk in te stellen door aan de knoppen te draaien maar of dit gebruiksvriendelijk is op de OK is nog onduidelijk.

Eis 5: De applicator moet de mogelijkheid hebben om de afstand tussen de laser-tip en het tumoroppervlak te kunnen meten. Dit kan in combinatie met een aparte optische endoscoop worden uitgevoerd.
Voor het meten van de afstand tussen het tumoroppervlak en de lasertip is een handige oplossing bedacht. Met behulp van een uitschuifbare liniaal kan de liniaal naar het tumorweefsel worden geschoven en weer terug wanneer de applicator op de juiste positionering staat. Op deze liniaal aan het proximale uiteinde staat niet de afstand in millimeters tot aan de tumor maar de corresponderende spot-diameter. Zo kan de chirurg met de endoscoop zien wanneer de liniaal de tumor bereikt en buiten het lichaam bekijken of dit de goede afstand is door de spot-diameter af te lezen.

Eis 6: De applicator moet eenvoudig te gebruiken zijn door de chirurg.
In de Appendix A.6 is een protocol opgesteld in overleg met de chirurgen. Dit lijkt een haalbaar protocol voor op de OK [6]. De applicator lijkt handig in gebruik te zijn door de eenvoudige draaiknoppen op de applicator zelf en op de translator.

Eis 7: De applicator moet veilig zijn voor de patiënt; (a) geen scherpe randen en (b) steriliseerbaar.
Op basis van het model is te zien dat rekening wordt gehouden met de veiligheid van de patiënt; het ontwerp bevat geen scherpe randen, geen losse onderdelen en geen scherpe punten. De open werkkanalen zijn op een goede manier te steriliseren en het materiaal is geschikt voor gebruik in en bij het menselijk lichaam. Daarnaast om onderhoud van de mechanische componenten mogelijk te maken, is het mechanisch compartiment met twee simpele afdek kappen afgedekt. Het is dus mogelijk om dit gedeelte uit elkaar te halen. De bovenstaande feiten zijn geverifieerd door een sterilisatie consultant [35]. De sterilisatie mogelijkheden van de translator moeten echter nog worden uitgezocht. De translator bevat veel open structuren en de praktijk moet gaan uitwijzen of alle hoeken en spleten zijn schoon te maken.

5 Discussie

Voor een geoptimaliseerde PDT-behandeling is het van belang dat de PDT-laser-fiber stabiel en accuraat gepositioneerd kan worden. Om dit te realiseren is in dit onderzoek een 3D-CAD applicator ontwikkelt die deze twee aspecten theoretisch heeft weten te optimaliseren. Aan de hand van het programma van eisen, opgesteld samen met het AvL, is de applicator ontworpen en getoetst. Het gaat hier echter om een 3D-CAD ontwerp, waardoor het dus onbekend is of de applicator werkelijk te produceren is en of deze mechanisch zou kunnen werken in de praktijk. Ondanks dit gegeven biedt de concept applicator wel een tal van functionaliteiten die potentieel succesvol toegepast kan worden in de kliniek.

5.1 Materiaal en sterilisatie van de applicator

De materiaalkeuze is een belangrijk aspect in het ontwerp van de applicator. Problemen die hierbij mogelijk kunnen optreden zijn: mechanisch falen, deformatie, en onvolledige sterilisatie. Ook al is hier rekening mee gehouden, is het van belang een daadwerkelijke materiaalkundige hier uitspraak over te laten doen. Daarnaast is de levensduur van de applicator nog niet in te schatten; dat is namelijk afhankelijk van de materialen. Deze kunnen mogelijk na gebruik of sterilisatie van vorm of functionaliteit veranderen. Zodra de materialen van vorm of functionaliteit zijn veranderd, kan ook de mechanica in het systeem van de applicator worden beïnvloed. Structuren zoals de o-ringen kunnen hieronder lijden, waardoor in initieel afgesloten ruimten lekkages kunnen ontstaan. Om dit voortijdig te voorkomen zal onderzocht moeten worden welke aspecten van het ontwerp hier kwetsbaar voor zijn. Daarnaast is een frequente controle en mogelijke vervanging van deze o-ringen vereist om potentiële lekkages in eerste instantie te voorkomen.

De applicator is ontworpen om hergebruikt te worden. In paragraaf 4.1 en paragraaf 4.2 is beschreven hoe de sterilisatie-eisen zijn toegepast op het ontwerp. Volgens de sterilisatie deskundige [35] is de applicator mogelijk steriliseerbaar en dus potentieel geschikt als RMH. Het is echter wel nog onduidelijk hoe de verschillende materialen in de applicator reageren op het sterilisatie-proces. Dit is met name belangrijk gezien de applicator uit verschillende materialen bestaan die allen verschillende thermische eigenschappen bevatten. In de sterilisatie-procedure worden verschillende processen gebruikt om steriliteit te verzekeren. In deze processen wordt het RMH tot verschillende (hoge) temperaturen gebracht [34, 35]. De materialen zullen in verschillende tijden deze temperaturen bereiken. Kunststoffen bereiken later de juiste temperaturen dan de metalen. Gezien het ontwerp gebruik maakt van onder andere een titanium buis, maar daarin een kunststof structuur zou dit mogelijk voor problemen kunnen zorgen. Er zal dus kritisch gekeken moeten worden hoe het materiaal reageert gedurende de sterilisatie procedure, zodat alle materialen de juiste temperaturen bereiken. Dit zou mogelijk gedaan kunnen worden met behulp van een test die naast het meten van de temperatuur van het oppervlakte ook temperatuur in het lumen van de applicator meet. Hiermee kan dus bepaald worden wat het effect is van de verschillende materialen en de locatie afhankelijkheid ervan.

De effectiviteit van de sterilisatie op de hoofd-hals afdeling is discutabel. Om binnen de kaders van de sinonasale ruimte te blijven: de sinonasale ruimte is op zichzelf al geen steriele ruimte [8]. De ruimte staan via de neus in contact met de buitenwereld. Om de veiligheid van de patiënt te waarborgen is het echter van belang dat de te gebruiken onderdelen zo steriel mogelijk zijn. Voornamelijk de onderdelen die daadwerkelijk de neus en de sinonasale ruimte in gaan moeten steriel zijn, om de kans op infectie te minimaliseren en daarmee de veiligheid te waarborgen. De vraag is in hoeverre de onderdelen die buiten het lichaam van de patiënt blijven steriel moeten zijn. Veel onderdelen die gebruikt worden kunnen gesteriliseerd worden, zoals de gehele applicator en de liniaal. De translator is daarentegen niet voor een medisch doeleinde gemaakt en is daarmee niet getoetst op de steriliseerbaarheid. De chirurg moet de translator aanraken en bedienen, maar deze is te desinfecteren. Wellicht is dit voor het soort ingreep betreffende een niet-steriele anatomische ruimte al genoeg. De translator staat verreweg niet in contact met de patiënt en desinfectie kan eventueel de risico's op infectie al verminderen.

5.2 Stabiliteit en *fluence rate*

Een geoptimaliseerde stabiliteit van de PDT-laser-fiber is belangrijk voor de PDT-behandeling, omdat dit een constantere *fluence rate* garandeert. Metingen van de *fluence rate* met een isotropische probe, een tool die de *fluence rate* kan meten [43], laten zien dat de *fluence rate* in de huidige PDT-behandeling erg fluctueert, zoals in Figuur 1 is weergegeven. Dit wordt met name veroorzaakt doordat de laser-fiber handmatig in positie wordt gehouden. De stabiliteit van de ontwikkelde applicator zal dus met behulp van een dergelijke probe hieraan getoetst moeten worden. Door de *fluence rate* met behulp van de ontwikkelde applicator te vergelijken met de huidige *fluence rate*, zoals te zien is in Figuur 1 kan bepaald worden of de stabiliteit verbeterd is. Gezien gebruik wordt gemaakt van een applicator die gefixeerd kan worden, zal dit hoogstwaarschijnlijk wel van toepassing zijn. De stabiliteit van de applicator is ook afhankelijk van de fixatie-arm. De fixatie-arm kan namelijk makkelijk aangestoten worden omdat deze in het werkgebied van de chirurg staat. Het is daarom relevant om de fixatie-arm te toetsen aan een aantal eisen. Hierin is de locatie op operatietafel, de omvang en het bereik van de fixatie-arm relevant. Indien deze zaken wel dergelijk een probleem zouden vormen, zal gekeken moeten worden naar een alternatieve fixatie-arm of andere mogelijkheden betreffend de fixatie van de applicator.

Eis 2 van het programma van eisen is virtueel lastig te toetsen. Deze eis gaat over het bieden van stevigheid door de huls van de applicator. De stevigheid is niet volledig gedefinieerd maar het is aan te raden om testen uit te voeren waarbij een titanium buisje van 23 cm lang, een binnendiameter van 4,4 mm en een buitendiameter van 5,0 mm aan verschillende testen wordt blootgesteld met betrekking tot de stevigheid. Daarnaast is de applicator specifiek ontwikkelt voor een FLD laser-fiber, waarbij de OD niet de 2mm overschrijdt. Om ervoor te zorgen dat de laser-fiber op de juiste locatie in de applicator bevindt is er dus gebruik gemaakt van een versmalling in de applicator-tip. Echter voor de toepassing van een Spherical Light Diffuser (SLD) die zich buiten (voorbij) de applicator-tip moet bevinden, gaat deze oplossing niet op. Er zal dus nog gekeken moeten worden hoe de fixatie van de laser-fiber in de applicator zowel voor een FLD als voor een SLD laser-fiber mogelijk gemaakt kan worden.

5.3 Positionering van de applicator

Naast de stabiliteit van de applicator is een accurate positionering van belang. De positionering van de applicator wordt eerst grof handmatig bepaald met behulp van herpositionering van de fixatie-arm, en kan vervolgens gefinetuned worden met de translator en een buigbare applicator-tip. De applictor-tip heeft echter slechts de mogelijkheid om naar een zijde te buigen. Hierbij moet dus gelet worden of de applicator-tip op de juiste manier in de sinonasale ruimte wordt gebracht. De richting van de benodigde buiging van de applicator-tip heeft namelijk invloed op de manier hoe de applicator bediend en gefixeerd moet worden. Het zal moeten blijken of dit voor problemen kan zorgen in de praktijk. Door gebruik te maken van een tweede trekdraad kan bi-directionale buiging van de applicator-tip plaatsvinden. Echter, gezien er beperkte ruimte beschikbaar is, zal kritisch gekeken moeten worden wat de haalbaarheid hiervan is. Het voornaamste probleem met het huidige ontwerp is dat de eis van een hoek van maximaal 20 graden in meerdere stappen niet haalbaar is volgens 4.1.7. Dit heeft voornamelijk te maken met de huidige radius van het tandwiel. Deze radius is te groot waardoor een minimale rotatie hiervan, een relatief grote buiging van de applicator-tip veroorzaakt. Er zal dus een vertraging hierin moeten plaatsvinden, waardoor de rotatie van de joystick/tandwiel niet gelijk staat aan de verkorting van het trekdraad. Dit kan mogelijk gemaakt worden door gebruik te maken van een tweede (en derde) tandwiel met een andere tandwiel-verhouding. Dit zorgt ervoor dat de rotatie van de joystick omgezet wordt in een vertraagde rotatie van het tweede tandwiel waaraan het trekdraad is bevestigd. De exacte verhoudingen hiervan zullen uitgezocht moeten worden om een dergelijk principe toe te passen en hierdoor aan de hoek van 20 graden in meerdere stappen te voldoen.

De gekozen translator kan de positie finetunen in twee dimensies. De keuze voor twee dimensies is gemaakt op basis van de belangen van de opdrachtgever vanuit het AvL. Omdat de translator niet in drie dimensies kan finetunen kan dit eventueel wel voor problemen zorgen in de klinische praktijk. Het is niet mogelijk om naar elke richting te transleren, waardoor accurate positionering in het betreffende vlak beperkt wordt. Gezien de applicator geen onderscheid maakt tussen verschillende translatoren is het mogelijk om het soort translator te wijzigen, waardoor deze beperking opgeheven kan worden.
Omdat de translator zo ver mogelijk buiten het gezichtsveld is gebracht, kan er overwogen worden om toch gebruikt te maken voor een translator die kan finetunen in drie dimensies. De XYZ-variant van de huidige translator is de MS-500-XYZ Miniature Linear Stage [44]. Deze translator is groter (44,2 x 19,1 x 7,6 mm), maar zoals is beschreven kan dit wellicht weinig invloed hebben op het gezichtsveld van de chirurg. Een voordeel van de XYZ-translator is het feit dat in elke richting finetuning plaats kan vinden en dus de positionering van de applicator nog nauwkeuriger wordt. De afstand waarover getransleerd kan worden is hetzelfde als bij de XY-translator, maar dit kan bij de XYZ-translator in alle richtingen. De translator moet aan de fixatiearm gekoppeld worden. Het is echter onduidelijk welk gewicht deze fixatiearm kan dragen en wat het verschil in gewicht is tussen de twee translatoren. Kortom, de afweging voor het gebruik van de XYZ-translator gaat dus voornamelijk om de grootte van de translator, de toevoeging van de derde dimensie en het gewicht van de translator.

Om de positie van de applicator *real-time* te volgen, biedt de applicator de mogelijkheid voor een EM-sensor. De nauwkeurigheid van de EM-sensor in onze toepassing kan gemeten worden door middel van *Target Registration Error* (TRE) [45]. TRE wordt in de medische wereld veel gebruikt als een maatstaf voor de validatie van beeldvormende onderzoeken. Deze methode kan dus in een vervolgstudie de EM-registratie valideren. Ook zal het gebruik van EM-navigatie moeten worden geoefend door de chirurgen. Niet alleen het werken met de live navigatie gedurende de operatie, maar ook het trainen van de matchingsprocedure zal een onderdeel van de klinische vaardigheden zijn die de chirurgen moeten leren. In de kliniek kan al gebruik gemaakt worden van *surface matching* met behulp van vooraf bepaalde anatomische *landmarks* en patiënt-specifieke kenmerken van bijvoorbeeld de neus met behulp van een losse *pointer*. Deze matching dient zeer nauwkeurig te worden uitgevoerd omdat de nauwkeurigheid van de matching de accuratie van de navigatie bepaald. Hiervoor is oefening vereist. Ook kan de matchingsmethode worden geoptimaliseerd door gebruik te maken van een patiënt-specifiek bitje van de bovenkaak. Hier zijn al enkele studies naar gedaan en dit biedt veel toekomstperspectief voor nauwkeurigere en patiënt-specifiekere navigatie-mogelijkheden voor een efficiëntere en veiligere PDT-behandeling [46, 47, 48].

Bovendien moet het verschil tussen de positie van de EM-sensor en de positie van de laser-fiber in acht worden genomen. Zoals in Figuur 11 is weergegeven, bevinden zowel de EM-sensor als de tip van de laser-fiber zich beiden in de tip van de applicator. Echter, de tip van de laser-fiber bevindt zich in de dwarsdoorsnede op een andere positie dan de EM-sensor. Ook over de lengte van de applicator zit een verschil in positionering, zoals in Figuur 10 is afgebeeld. De tip van de laser-fiber

bevindt zich helemaal aan het uiteinde van het titanium gedeelte van de applicator, terwijl de EM-sensor niet tot het uiteinde van de applicator hoeft te lopen en zich dus meer proximaal bevindt.

Om een accurate positionering mogelijk te maken kan naast de EM-sensor ook gebruik gemaakt worden van een liniaal die vanuit de applicator richting het tumorweefsel verplaatst kan worden. Hiermee kan doordat er in plaats van een afstand-een spot-diameter-markering gebruikt wordt, op een efficiëntere wijze de juiste afstand van de applicator tot weefsel bepaald worden. Een dergelijke methode wordt al gehanteerd in de huidige kliniek, waardoor deze transitie voor vrijwel geen problemen zou moeten zorgen. Een nadeel van het gebruik van een liniaal met een diameter van 1 mm, is dat de kans van eventuele weefselschade groter is. Het is daarom belangrijk dat bij de ontwikkeling van de liniaal gekeken wordt naar hoe dit zoveel mogelijk voorkomen kan worden. Hierin zou men kunnen denken aan een verdikking of het afstompen van het uiteinde. Een ander probleem dat zou kunnen opspelen, is dat de liniaal over een bepaalde afstand buiten de applicator doorbuigt. Om dit te voorkomen is er gekozen voor hetzelfde materiaal als van de laser-fiber. De laser-fiber biedt een relatief starre structuur, maar die wel de mogelijkheid heeft om verbogen te worden. Als dit echter niet voldoende is, zou er gekeken kunnen worden naar materiaal die meer star is.

5.4 De stap richting de kliniek

Om een succesvolle implementatie van de concept applicator voor de PDT-behandelingen mogelijk te maken zal er een uiterst accurate visie op de probleemstelling moeten zijn. Het huidige onderzoek heeft zich beperkt tot een digitaal ontwerp, waarbij veel aspecten zijn ontwikkeld op basis van het theoretische kader en niet op basis van eigen ervaring in de kliniek. Het is daarom relevant dat voordat vervolg gegeven kan worden aan het ontwerpen van de applicator, deze ervaring in zekere mate opgehaald kan worden. Dit omvat onder andere kennis over de huidige instrumentatie op de OK, de pre-operatieve planning, procedures tijdens de operatie en de nazorg. Door een praktisch beeld hiervan te krijgen is een doeltreffend ontwerp beter te realiseren.

Om vervolgens het geoptimaliseerde ontwerp te valideren zullen de individuele functionaliteiten van het ontwerp in de praktijk op basis van simulaties getoetst moeten worden. Hierin zal een stabiele en accurate positionering getoetst moeten worden door gebruik te maken van de daadwerkelijke OK-opstelling in een fantoom-studie. Hierin zal onder andere gekeken worden naar de stabiliteit (stabiele *fluence rate*) van de applicator ten opzichte van de handmatige positionering, de validatie van de EM-navigatie en positionering opties, maar ook de bruikbaarheid van de gehele opstelling voor het OK-personeel. Daarnaast zijn de afmetingen van dit ontwerp van de applicator gebaseerd op de afmetingen van één enkele patiënt. Een analyse van de afmetingen van sinonasale ruimten bij andere patiënten zal meer zekerheid bieden over de universele inzet van deze applicator.

Naast de potentiële effectiviteit van de applicator moet er in de eerste instantie gekeken worden naar de productie van de applicator. Het huidige ontwerp is vooral getoetst op basis van eisen die uit de kliniek zijn ontstaan. Om echter een werkend product af te leveren, is de productie haalbaarheid van het product even relevant. Om deze haalbaarheid mogelijk te maken zal er dus uiterst kritisch gekeken moeten worden naar de mogelijke problemen die kunnen ontstaan bij de productie van de applicator, maar ook naar het gebruik in de kliniek. Momenteel hebben wij gekozen voor productie van de applicator met behulp van een 3D-Resin printer. Met deze techniek kan in relatief korte tijd en met relatief weinig faciliteiten het concept geproduceerd worden. Maar om de duurzaamheid en effectiviteit van de applicator te optimaliseren zal er idealiter ook gekeken moeten worden naar het gebruik van materialen en methodes die een betere toepassing vinden in dit ontwerp. Hiervoor zal er echter een externe partij moeten aansluiten om deze expertise te leveren.

Voor het gebruik van de applicator zal de applicator door een externe partij getoetst en geregistreerd moet worden zodat deze voor het een toepassing kan vinden op de OK. Daarvoor moet de applicator eerst aan de eisen voldoen van de Medical Device Regulation (MDR) [49]. De MDR zal onder andere de materiaalkeuze, sterilisatie protocol en levensduur van de applicator toetsen. Als de applicator aan de eisen voldoet moet deze geregistreerd worden als officieel medisch hulpmiddel, waarbij de applicator een CE-markering krijgt.

6 Toekomstperspectief

Uit de resultaten in hoofdstuk 4 en de discussiepunten in hoofdstuk 5 volgen bevindingen die wellicht wat voor PDT zouden kunnen betekenen in de toekomst. PDT kan door middel van het ontwikkelen van de nieuwe applicator meer belangstelling krijgen van (KNO-)afdelingen in meerdere ziekenhuizen. PDT is al meer dan 40 jaar geleden geïntroduceerd als mogelijke therapie voor kanker [50] en sindsdien maakt de ontwikkeling kleine stappen mee. In 2001 werd PDT pas geïntroduceerd in de Europese Unie als behandeling voor kanker in het hoofd-hals gebied.

PDT is echter een brede techniek die voor meerdere soorten tumoren op verschillende anatomische locaties toegepast kan worden. Zo kunnen tumoren op verschillende anatomische locaties relatief non-invasief poliklinisch behandeld worden. Dit komt samen met een goede genezing van 6 tot 8 weken en wenselijke cosmetische gevolgen voor de patiënt. De ontwikkeling van de PDT-techniek is dus niet alleen interessant voor de behandelaar maar zeker ook voor de patiënt. Niet alleen is de cosmetische uitkomst wenselijker vergeleken met andere behandelingen, ook de bijwerkingen zijn veel meer beperkt bijvoorbeeld ten opzichte van chemotherapie.

De nieuwe applicator brengt meer zekerheid met zich mee, omdat deze de stabiliteit en positionering van het laserlicht optimaliseert. Hierdoor wordt verwacht dat de succeskans van de PDT-behandelingen in de sinonasale ruimte zal stijgen en dat minder nevenschade in gezond weefsel zal ontstaan. Het ontwerpen van de applicator is een stap vooruit voor PDT-behandelingen en zeker voor de behandelingen in de sinonasale ruimte. Zodra in de toekomst daadwerkelijk de applicator geproduceerd en gebruikt gaat worden, kunnen de cijfers van genezing door PDT-behandelingen veelbelovend zijn. Wellicht zal PDT na het potentiële succes in de sinonasale ruimte, in meer afdelingen worden toegepast, ook al zou dit niet met de ontworpen applicator zijn.

De applicator kan wellicht niet alleen geschikt zijn voor behandelingen in de sinonasale ruimte, maar ook in andere gebieden in het hoofd-hals gebied. Hierbij kan gedacht worden aan de mondholte of de lip. In deze gebieden wordt PDT ook al toegepast, maar spelen gelijksoortige problemen op als bij de behandelingen in de sinonasale ruimte [8]. De verwachting is dat het ontwerp van de applicator voor deze behandelingen niet aangepast hoeft te worden. De tong en de lip zijn bovendien plekken die beter te bereiken zijn dan de sinonasale ruimte. De afstandsbepaling van de laser-tip tot het tumorweefsel, en daarmee de berekening van spot-diameter, is bijvoorbeeld bij de ingrepen in de tong en de lip een gelijksoortig probleem wat met de geïntegreerde liniaal van de applicator opgelost zal zijn.

In het beste geval kan de applicator ook betekenis hebben voor de behandeling van tumoren buiten het hoofd-hals gebied. Een goede optie zou de behandeling van huidtumoren kunnen zijn. Aangezien de behandeling van huidtumoren met behulp van PDT niet veel afwijkt van de behandeling van tumoren in de lip met PDT zou dit een interessante toepassing buiten het hoofd-hals gebied kunnen zijn [50]. Voordelen van het gebruik van de applicator voor de behandeling van het hoofd-hals gebied en huidtumoren zouden de afstandsbepaling met behulp van de liniaal, het verbeterde gezichtsveld van de chirurg, de finetuning met de translator en de stabiliteit van de laser-fiber kunnen zijn. Wellicht kan de applicator ten slotte nog als inspiratiebron dienen voor andere PDT-ontwikkelingen in meer anatomische gebieden. Kortom, de applicator kan PDT als behandeling of therapie, mogelijk meer op de kaart zetten in de medische wereld.

De toekomst zal wijzen in hoeverre dit toekomstperspectief realiteit kan worden. Het belangrijkste in dit toekomstperspectief voor ons is het verbeteren van de PDT-techniek voor de chirurg en de genezing en de tevredenheid van de patiëntengroep. Dit zal in de toekomst in ieder geval een streven blijven voor de verdere ontwikkeling van de applicator.

7 Conclusie

Met behulp van de ontwikkelde applicator kan potentieel de stabiliteit en positionering van de PDT-laser-fiber geoptimaliseerd worden. Aan de hand van de eisen vanuit het AvL is de applicator theoretisch getoetst. Dit vereist echter nog een aanzienlijk proces om het huidige ontwerp succesvol in de kliniek te implementeren. Daarentegen biedt het ontwerp wel een interessante toekomst voor de PDT-techniek, zowel voor de chirurg als voor de patiënt.

Referenties

[1] Patrizia Agostinis, Kristian Berg, Keith A Cengel, Thomas H Foster, Albert W Girotti, Sandra O Gollnick, Stephen M Hahn, Michael R Hamblin, Asta Juzeniene, David Kessel, Mladen Korbelik, Johan Moan, Pawel Mroz, Dominika Nowis, Jacques Piette, Brian C Wilson, and Jakub Golab. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(4):250–281, 7 2011.

[2] L Caesar, T.E.M. van Doeveren, I.B. Tan, A Dilci, R.L.P. van Veen, and B Karakullukcu. The use of photodynamic therapy as adjuvant therapy to surgery in recurrent malignant tumors of the paranasal sinuses. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 12(3):414–421, 9 2015.

[3] Steven Jacques. Light dosimetry technique for endoscopic PDT using microlens optical fiber. 3601, 6 1999.

[4] Cristina Kurachi and Vanderlei Salvador Bagnato. Photodynamic Therapy. *Optics and Photonics News*, 27(5):32–39, 5 2016.

[5] L. Caesar, T. E.M. van Doeveren, I. B. Tan, A. Dilci, R. L.P. van Veen, and B. Karakullukcu. The use of photodynamic therapy as adjuvant therapy to surgery in recurrent malignant tumors of the paranasal sinuses. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 12(3):414–421, 9 2015.

[6] Baris Karakallukcu. Gesprek Baris Karakallukcu 19-6. 2020.

[7] V Raman Muthusamy and Kenneth J Chang. Photodynamic Therapy (PDT): The Best-Validated Technique. In Richard E Sampliner, editor, *Endoscopic Therapy for Barrett's Esophagus*, pages 131–154. Humana Press, Totowa, NJ, 2009.

[8] Robert van Veen. Gesprek met technologisch begeleider. In *Dr.*, 2020.

[9] Robert van Veen. Mailcontact met Robert van Veen 5 mei. In *Dr.*, 2020.

[10] Thérèse E.M. van Doeveren, Rens Bouwmans, Nienke P.M. Wassenaar, Willem H. Schreuder, Maarten J.A. van Alphen, Ferdinand van der Heijden, I. Bing Tan, M. Barıs Karakullukçu, and Robert L.P. van Veen. On the Development of a Light Dosimetry Planning Tool for Photodynamic Therapy in Arbitrary Shaped Cavities: Initial Results. *Photochemistry and Photobiology*, 96(2):405–416, 3 2020.

[11] Keith L Moore. *Clinically oriented anatomy*. Third edition / [illustrated primarily by Dorothy Chubb ... [and others] ; photography by John Kozie and Paul Schwartz. Baltimore : Williams & Wilkins, [1992] ©1992.

[12] Carl E. Misch. Maxillary Posterior Edentulism: Treatment Options for Fixed Prostheses. Treatment Options for Fixed Prostheses. In *Dental Implant Prosthetics*, pages 553–572. Elsevier, 1 2015.

[13] Ahmedin Jemal, Andrea Thomas, Taylor Murray, and Michael Thun. Cancer Statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 52(1):23–47, 1 2002.

[14] Tomonori Yano and Kenneth K. Wang. Photodynamic Therapy for Gastrointestinal Cancer. *Photochemistry and Photobiology*, pages 1–7, 2019.

[15] G Plotino, N. M. Grande, and M Mercade. Photodynamic therapy in endodontics. *International Endodontic Journal*, 52(6):760–774, 6 2019.

[16] Medlight SA. Frontal Light Distributor, Model FD, 2015.

[17] A. M. Franz, T. Haidegger, W. Birkfellner, K. Cleary, T. Peters, and L. Maier-Hein. Electromagnetic Tracking in Medicine—A Review of Technology, Validation, and Applications. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 33(8):1702–1725, 2014.

[18] John H Dukesherer and Bradley A Jascob. (54) METHOD OF FORMING AN (56) References Cited ELECTROMAGNETIC SENSING COLINA MEDICAL INSTRUMENT. Technical report, 2013.

[19] Northern Digital Inc. Aurora medical, 2020.

[20] Zhuo Zhao, Sophie Jordan, and Zion Tsz Ho Tse. Devices for image-guided lung interventions: State-of-the-art review, 4 2019.

[21] Pascale Tinguely, Marius Schwalbe, Torsten Fuss, Dominik P. Guensch, Andreas Kohler, Iris Baumgartner, Stefan Weber, and Daniel Candinas. Multi-Operational Selective Computer-Assisted Targeting of hepatocellular carcinoma—Evaluation of a novel approach for navigated tumor ablation. *PLoS ONE*, 13(5), 5 2018.

[22] Marius Schwalbe, Tom Williamson, Iwan Paolucci, Torsten Fuss, Iris Baumgartner, Daniel Candinas, Stefan Weber, and Pascale Tinguely. A concept for electromagnetic navigated targeting of liver tumors using an angiographic approach. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies*, 27(1):51–59, 1 2018.

[23] Laurence W. McKeen. *Plastics Used in Medical Devices*. Elsevier Inc., 2014.

[24] Joshua Pelleg. *Mechanical Properties of Materials*, volume 190 of *Solid Mechanics and Its Applications*. Springer Netherlands, Dordrecht, 2013.

[25] Rheological Properties. In *Food Physics*, pages 117–206. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

[26] Stainless Steel 316 - Austenitic Stainless Steel - Matmatch.

[27] Stainless Steel: Properties, Examples and Applications - Matmatch.

[28] Titanium: Properties, Applications and Production - Matmatch.

[29] Titanium - Titanium - Matmatch.

[30] Formlabs. Elastic Elastic Resin for Soft Flexible Parts. pages 1–2, 2019.

[31] Engineering Resin. Tough 1500. pages 1–2, 2020.

[32] Formallabs. Materials for rapid prototyping. *Material data sheet standard*, pages 4–6, 2017.

[33] Vereniging van Deskundigen Steriele Medische Hulpmiddelen. Beoordelingscriteria reusable medische hulpmiddelen (RMH). Technical report, 2013.

[34] Diana Bijl. Mailcontact met sterilisatieconsultant Diana Bijl, 19-5-2020 tot 26-5-2020.

[35] Diana Bijl. Videoconferentie met sterilisatieconsultant Diana Bijl, 9-6-2020.

[36] N W L Schep, I A M J Broeders, and Chr Van Der Werken. Computer assisted orthopaedic and trauma surgery State of the art and future perspectives. Technical report, 2003.

[37] Jos Claes, Erwin Koekelkoren, Floris L Wuyts, ; Gerd, and M E Claes. Accuracy of Computer Navigation in Ear, Nose, Throat Surgery The Influence of Matching Strategy. Technical report, 2000.

[38] Min Jie Chen, Li Xu Gu, Wei Jie Zhang, Chi Yang, Jing Zhao, Zi Yang Shao, and Bao Li Wang. Fixation, registration, and image-guided navigation using a thermoplastic facial mask in electromagnetic navigationguided radiofrequency thermocoagulation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 110(4), 10 2010.

[39] Johann B. Hummel, Michael R. Bax, Michael L. Figl, Yan Kang, Calvin Maurer, Wolfgang W. Birkfellner, Helmar Bergmann, and Ramin Shahidi. Design and application of an assessment protocol for electromagnetic tracking systems. *Medical Physics*, 32(7):2371–2379, 2005.

[40] NDI 6D Architect User Guide. Technical report, 2004.

[41] Newport Corporation. MS-500-XY Miniature Linear Stage, 2020.

[42] David E. Barlow. How Endoscopes Work, 2015.

[43] Medlight SA. Isotropic Probe, Model IP, 0.

[44] Newport Corporation. MS-500-XYZ Miniature Linear Stage, 2020.

[45] Eli Gibson, Aaron Fenster, and Aaron D Ward. Registration accuracy: how good is good enough? A statistical power calculation incorporating image registration uncertainty. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 15(Pt 2):643–650, 2012.

[46] Philippe Boeckx, Harald Essig, Horst Kokemuller, Frank Tavassol, Nils Claudius Gellrich, and Gwen R.J. Swennen. Presentation and evaluation of a modified wax-bite dental splint for surgical navigation in craniomaxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(11):2189–2195, 11 2015.

[47] Tanja D. Grauvogel, Eric Soteriou, Marc C. Metzger, Ansgar Berlis, and Wolfgang Maier. Influence of different registration modalities on navigation accuracy in ear, nose, and throat surgery depending on the surgical field. *Laryngoscope*,

120(5):881–888, 5 2010.

[48] Eric Soteriou, Juergen Grauvogel, Roland Laszig, and Tanja Daniela Grauvogel. Prospects and limitations of different registration modalities in electromagnetic ENT navigation. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(11):3979–3986, 11 2016.

[49] Welzijn en Sport Ministerie van Volksgezondheid. Nieuwe regelgeving medische hulpmiddelen en in-vitro diagnostica, 2020.

[50] Stanley B Brown, Elizabeth A Brown, and Ian Walker. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *The Lancet Oncology*, 5(8):497–508, 2004.

[51] Sample Preparation and Pre-sterilization Testing. Tough 1500 Sterilization Results Pre-Sterilization Testing Autoclave (Steam) Sterilization.

[52] Sample Preparation, Pre-sterilization Testing, and Sterilization Results. Elastic Sterilization Results Pre-Sterilization Testing. pages 30–32.

[53] Sample Preparation and Pre-sterilization Testing. Clear V4 Sterilization Results Pre-Sterilization Testing. pages 4–6.

A Appendix

A.1 Sub-vragen per eis

Deze tabel geeft alle sub-vragen weer die zijn meegenomen in de ontwerp- en toetsingsmethode voor de applicator. De sub-vragen zijn onderverdeeld in vragen die door eigen onderzoek kunnen worden beantwoord, vragen waarvoor literatuur moeten worden gelezen, vragen die voorgelegd moeten worden aan experts en vragen die met een virtuele simulatie inzichtelijk gemaakt kunnen worden.

Eis	**Eigen onderzoek**	**Literatuuronderzoek**	**Expertise**	**Virtuele simulatie**
1. De applicator moet door het neusgat in de sinonasale ruimte gebracht kunnen worden. De applicator moet in de anatomische ruimte passen.	Hoe kunnen de afmetingen van de anatomie worden verkregen met behulp van CT-scans? Kunnen deze afmetingen in 3D worden gevisualiseerd? Wat zijn de afmetingen van de sinonasale ruimte? Welke diameter kan de applicator maximaal worden?	Wat is het principe achter segmentatie? Hoe werkt segmentatie? Welke software is hiervoor nodig?	Wat is de ervaring van de chirurgen met betrekking tot de beschikbare ruimte in de sinonasale ruimte?	Past de applicator ook daadwerkelijk (in de simulatie) door het neusgat? Past de applicator in de sinonasale ruimte? Is hier ook ruimte voor beweging mogelijk?
2. De applicator moet een stevige en starre huls vormen voor de laser-fiber en de EM-sensor.	Wat is de diameter van de laser-fiber? Wat is de diameter van standaard buisjes (RVS of titanium)? Wat is de flexibiliteit van de laser-fiber?	Welke materialen mogen worden gebruikt op de operatie kamer? Welke materialen zijn stevig en star? Welke materiaaleisen zijn van groot belang bij het zoeken naar geschikt materiaal voor deze toepassing? Hoe groot zijn EM-sensoren? Wat is de mate van interferentie tussen het magnetische veld en het materiaal? Hoe werkt de EM-navigatie? Wat zijn realistische buiten en binnen diameters voor buisachtige structuren?	Welke ervaringen zijn er met betrekking tot stevige en starre materialen? Hoe worden dit soort materialen gemaakt, denk aan 3D printen? Welke soort 3D printer is beschikbaar? Wat is de resolutie van de 3D printer? Welke marge voor afwijkingen in diameter moet worden meegenomen?	Past alles in de diameter van de uiteindelijke structuur: laser-fiber, EM-sensor en liniaal?
3. De tip van de applicator moet een hoek kunnen maken van ongeveer 20 graden.	Hoe kunnen we een benadering maken van de buiging die de tip in ons model kan maken? Hoe betrouwbaar is deze benadering?	Wat zijn de verschillende buigbare mogelijkheden? Hoe werkt een endoscoop?	/	Kan de tip in de anatomische ruimte een buiging maken van 20 graden?

4. Buiten het lichaam bevindt zich een translator die de fine-tuning van de positie van de applicator kan regelen en de fixatie van de applicator kan verzorgen.	Hoe ziet de fixator-arm van de OK eruit? Hoe wordt iets bevestigd aan deze arm? Wat zijn de afstanden die de translator zou moeten kunnen maken voor deze toepassing?	Wat voor een verschillende translatoren zijn beschikbaar? Welke afmetingen hebben deze translatoren? Welke specificatie met betrekking tot het transleren hebben deze translatoren? Wat is het voordeel/ nadeel van 2 dimensionale translatoren ten opzichte van 3 dimensionale translatoren? Hoe is de translator te gebruiken en in te stellen?	Wat zijn de ervaringen met translatoren op de OK? Hoe zit het met betrekking tot het steriliseren van deze translatoren? Hebben de chirurgen nog een voorkeur voor een 2 dimensionale of 3 dimensionale translator? Is de translator in de kliniek gemakkelijk te gebruiken door de chirurgen?	/
5. De applicator moet de mogelijkheid hebben om de afstand tussen de lasertip en het tumoroppervlak te kunnen meten. Hiervoor is hulp van een aparte optische endoscoop ter beschikking.	Wat zijn binnen de beperkingen van de anatomische ruimte de mogelijkheden voor het meten van de afstand tussen laser-tip en tumoroppervlak? Wat zijn de voor- en nadelen van een beweegbare liniaal?	De bepaling van de afstand en van de spotdiameter hangen samen, wat is deze verhouding?	Hoe wordt in de praktijk nu de afstand bepaald? Wat gaat hierbij goed, wat is hierbij handig? Wat gaat fout? Is het voor de chirurg gemakkelijker om de afstand af te lezen of direct de spotdiameter te bepalen? Aan welke kant van de liniaal moet de afstandsmarkering komen, proximale of distale kant?	/
6. De applicator moet eenvoudig te gebruiken zijn door de chirurg.	Welke handelingen zijn extra nodig bij het gebruik van deze applicator ten opzichte van de oude methode zonder applicator?	/	Wat hebben de chirurgen nodig op de OK? Zijn de handelingen die in een protocol weergegeven komen te staan te realiseren op de OK?	/
7. De applicator moet veilig zijn voor de patiënt; (a) geen scherpe randen en (b) steriliseerbaar.	Welke hoeken en randen aan de applicator moeten afgerond worden? Hoe realiseren wij de sterilisatie voor deze applicator? Zijn delen van de applicator uit elkaar te halen voor een betere sterilisatie?	Wat zijn de sterilisatie protocollen? Waar moet in het ontwerp rekening mee gehouden worden met betrekking tot sterilisatie? Welke materialen zijn te steriliseren? Welke materialen zijn veilig voor gebruik in en rondom het lichaam?	Is ons ontwerp te steriliseren? Is het sterilisatieprotocol voldoende?	/

Tabel 2: *Een uiteenzetting van sub-vragen per eis voor de applicator.*

A.2 Sterilisatie-protocol

Sterilisatie-protocol van de Centrale Sterilisatie Afdeling binnen het AvL [34]. Reusable Medische Hulpmiddelen worden gereinigd, gedesinfecteerd en gesteriliseerd op de Centrale Sterilisatie Afdeling.

1. **Voorreinigen**
   Bij het voorreinigen wordt het hulpmiddel handmatig gereinigd onder stromend water met een borstel en een rager.

2. **Ultrasone reiniging**
   Afhankelijk of het hulpmiddel eenvoudig of complex is met randen, richels, scharnieren, eindstandige openingen, et cetera.

3. **Machinale reiniging en desinfectie**

   - Voorspoelen met koud onthard water;
   - reinigen met licht alkalisch reinigingsmiddel (pH 10-11) bij 55-65 graden Celsius;
   - naspoelen met heet RO of demi-water en thermisch desinfecteren met water bij 93 graden Celsius gedurende 5 minuten;
   - drogen bij maximaal 110 graden Celsius.

4. **Sterilisatie**
   Of stoomsterilisatie bij 134 graden Celsius gedurende 3 minuten, of sterilisatie met waterstofperoxide gasplasma (Sterrad) 50-55 graden Celsius.

A.3 Materiaalkeuze

	Materiaal	Mechanische eigenschappen			Oppervlakte eigenschappen		Fysieke eigenschappen		
		Maximale treksterkte	Elasticiteits-modulus	Buigings-modulus	Absorptie	Hardheid	Dichtheid	Magnetisch	Elektrische conductiviteit
Polymeren	Polyethylene Polypropylene Polystyrene	Containers, verpakkingen, zakken, lidstock, breather patches, en kopteksten voor zakken. Gebruikt voor spuiten, afsluitingen, hechtingen, gordijnen, en gowns. Gebruikt voor petrischalen, kolven, en pipetten.							
	Polyester	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Nee	ND
	Polycarbonate	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Nee	ND
	Polyvinyl Chloride	Gebruikt voor blarenverpakking, solutie container, vloeistof transport slangetjes, druppelkamers, diafragma's, trek ringen, zuurstofmaskers, en handschoenen.							
	Polyethersulfone	Goed			ND	ND	ND	Nee	Goed
	Polyacrylate	Gebruikt voor wegwerp-materiaal.							
	Polysulfone	Gebruikt voor membranen en vloeistof apparatuur en MPU couplings.							
	Polyetheretherketo	Goed			ND	ND	ND	Nee	Goed
	Thermoplastic elastomers	Gebruikt voor katheters, kleppen, needleless syringes, chirurgische instrumenten, wond bekleding en tape, shunts, medicijn patches, medische zakken, en buizen.							
	Thermoset elastomers - Silicone Poly-p-xylylene Fluoropolymers	Gebruikt voor prostheses, artificiële organen, gezichts reconstructies, katheters, artificiële huid, contact lenzen, medicijn-breng systemen, contact lenzen. Gebruikt voor naalden, proteses, implantaten, katheter, electrodes, stents, epidurale probes, cannulae. Gebruikt voor microfiltratie membranen en medische implantaten.							
Formlabs Resin	**Elastic Resin**	1,61 MPa - 3,23 MPa	ND	ND	Gewicht en volume toename.	40A- 50A	ND	Nee	ND
	Tough 1500 Resin	26 MPa - 33 MPa	0,94 GPa - 1,5 GPa	ND	Gewicht toename.	ND	ND	Nee	ND
	Clear Resin	38 MPa - 65 MPa	1,6 GPa - 2,8 GPa	1,25 GPa - 2,2 GPa	Zeer kleine gewicht toename.	ND	ND	Nee	ND
Metalen	**Roestvrij staal 1.4401/316**	500 MPa - 700 MPa	200 GPa	ND	ND	200 HB	7,8 g/cm3	Nee	1.45 x 106 S/m
	Titanium	434 MPa	116 GPa	ND	Thermisch: 22 W/(m·K)	715 HB	4,54 g/cm3	Paramagnetisch	4E-9 ohm·m

Tabel 3: Materiaalkeuze overzichtstabel voor materiaaleigenschappen [23, 25, 30, 31, 32, 26, 27, 28, 29, 24]. Legenda: Rood = Niet toepasbaar, Geel = Mogelijk toepasbaar, Groen = Toepasbaar, Grijs/ND = niet gedefinieerd, Wit = niks

	Materiaal	Sterilisatie				
		Stoom	**Droge hitte**	**Ethylene oxide**	**Gamma radiatie**	**Electron beam**
Polymeren	Polyethylene	Slecht	Slecht	Goed	Goed	Goed
	Polypropylene	Goed	Gemiddeld	Gemiddeld	Gemiddeld	Gemiddeld
	Polystyrene	Slecht	Slecht	Goed	Goed	Goed
	Polyester	Slecht tot gemiddeld	Slecht tot gemiddeld	Goed	Goed	Goed
	Polycarbonate	Gemiddeld	Gemiddeld	Goed	Goed	Goed
	Polyvinyl Chloride	Gemiddeld	Gemiddeld	Goed	Goed	Goed
	Polyethersulfone	ND	ND	ND	ND	ND
	Polyacrylate	Slecht	Slecht	Goed	Goed	Goed
	Polysulfone	Goed	Goed	Goed	Goed	Goed
	Polyetheretherketone	Goed	Goed	Goed	Goed	Goed
	Thermoplastic elastomers	Slecht	Slecht tot goed	Goed	Goed	Goed
	Thermoset elastomers - Silicone	Goed	Goed	Goed	Goed	Goed
	Poly-p-xylylene	ND	ND	ND	ND	ND
	Fluoropolymers	Goed	Goed	Goed	Goed	Goed
Formlabs Resin	**Elastic Resin**	Goed, maar afname en toename in verscheidene trekeigenschappen.	ND	Goed, maar afname in trekeigenschappen.	Goed, maar toename in trekeigenschappen. Daarnaast vergeelde het materiaal.	Goed, maar toename in trekeigenschappen.
	Tough 1500 Resin	Goed, maar afname in trekeigenschappen.	ND	Goed, maar afname in trekeigenschappen.	Goed, maar toename en afname in trekeigenschappen en toename in buigeigenschappen. Daarnaast vergeelde het materiaal.	Goed, maar toename en afname in trekeigenschappen en toename in buigeigenschappen.
	Clear Resin	Goed, maar afname in trekeigenschappen en toemane in buigeigenschappen.	ND	Goed, maar toename en afname in trekeigenschappen en toename in buigeigenschappen.	Goed, maar toename en afname in trekeigenschappen en toename in buigeigenschappen. Daarnaast vergeelde het materiaal.	Goed, maar toename en afname in trekeigenschappen en toename in buigeigenschappen. Daarnaast vergeelde het materiaal.
Metalen	**Roestvrij staal 1.4401/316**	Goed	Goed	ND	Goed	Goed
	Titanium	Goed	Goed	ND	Goed	Goed

Tabel 4: *Materiaalkeuze overzichtstabel voor sterilisatie [23, 51, 52, 53]. Legenda: Rood = Niet toepasbaar, Geel = Mogelijk toepasbaar, Groen = Toepasbaar, Grijs/ND = niet gedefinieerd, Wit = niks.*

A.4 Tabel technische specificaties XY-translator

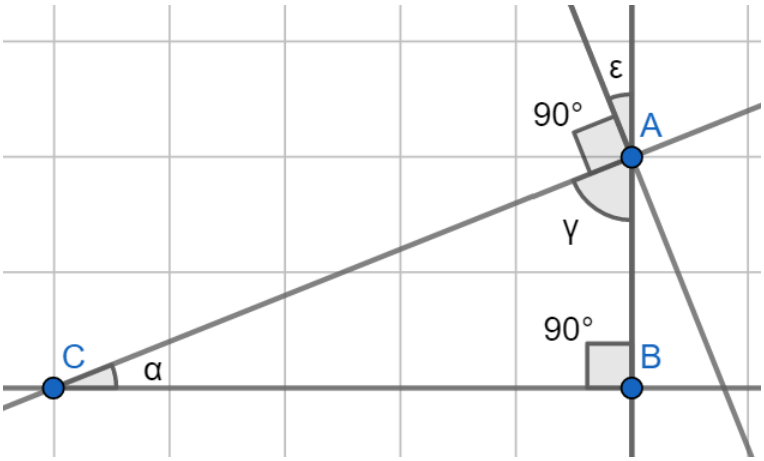
In het ontwerp van de applicator is een *MS-500-XY Miniature Linear Stage* translator gebruikt. Deze translator is gevonden op de website van Newport Corporation [41] en kost 447 euro.

Technical Specs	
Axes of Travel	X Y
Thread	Type2-56 and 5/16-24
Load Capacity	3.3 N
Angular Deviation	<150 µrad
Material	Aluminum
Bearings	Dowel Pin Bearing
Drive Location	Center drive
Dimensions	44.2 x 19.1 x 7.6 mm
Sensitivity	0.5 µm
Return Force	170–567 g
Wobble, Guaranteed	0.01 m and rad
Recommended Actuator	Included
Travel Requirement	12.7 to 25.4 mm

Tabel 5: *Technische specificaties MS-500-XY Miniature Linear Stage [41].*

A.5 Hoek van de applicator-tip

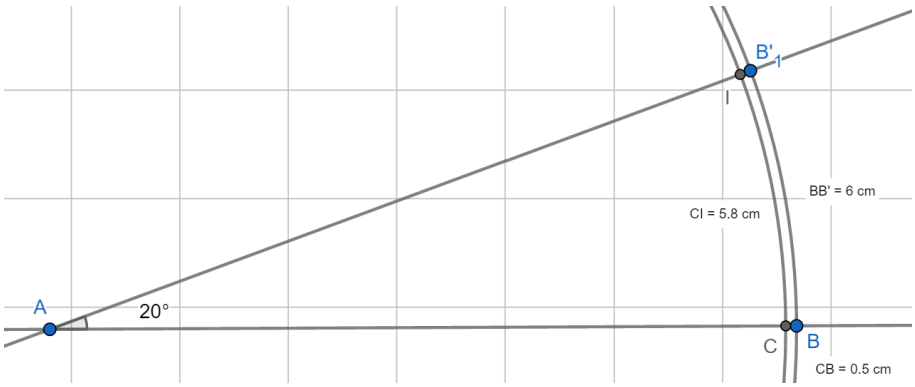
In onderstaande tekening wordt duidelijk dat de hoek die de tip van de applicator (ϵ) maakt ten opzichte van het lange gedeelte van de applicator, gelijk is aan de hoek die de cirkelboog maakt (α).



Figuur 21: *Alle hoeken van een driehoek vormen samen, per definitie, 180 graden. Van driehoek ABC vormen de hoeken α, γ en de hoek van 90 graden, gezamenlijk 180 graden. Ook de hoeken die gezamenlijk een gestrekte hoek vormen, moeten bij elkaar opgeteld 180 graden vormen. De gestrekte hoek bij A omvat de hoeken ϵ, γ en de hoek van 90 graden. Hierbij is bewezen dat $\alpha = \epsilon$.*

Voor de benadering van de hoek is uitgegaan van de lengte van het flexibele gedeelte van de applicator en de hoek die de applicator moet maken. In Figuur 22 is de tekening hiervan weergegeven. De berekening is als volgt:

- De originele lengte van dit gedeelte is 6 cm en de maximale hoek is 20 graden.
- Een volledige cirkel is 360 graden, dus 20 graden 1/18e gedeelte van de cirkel. De volledige cirkel heeft dus een omtrek van 18 x 6 cm = 108 cm.
- De formule voor de omtrek van een cirkel luidt: $Omtrek = \pi * d$ met d als diameter van de cirkel. De diameter van deze cirkel wordt: $d = Omtrek/\pi = 108/\pi = 34,4cm$. De straal van de cirkel is 17,2 cm.
- De diameter van de applicator is 0,5 cm. Dus is een tweede cirkel met een straal van 17,2 - 0,5 = 16,7 cm.
- De lengte van de linkerzijde van het flexibele gedeelte van de applicator, wordt berekent door het programma en is 5,8 cm.
- Ten opzichte van de originele lengte (6 cm) moet de linkerzijde dus 0,2 cm comprimeren voor een hoek van 20 graden.



Figuur 22: *Een hoek van 20 graden gemaakt door het flexibele gedeelte van de applicator. Bij een hoek van 20 graden is te zien dat de binnenste cirkel comprimeert met 0,2 cm.*

A.6 Klinisch protocol

Doordat er een nieuwe applicator is ontworpen is het van belang om te weten hoe deze in de klinische praktijk in gebruik kan worden genomen. Daarom volgt hier een klinisch protocol die de behandelende chirurg kan gebruiken bij het toepassen van de nieuwe applicator bij PDT behandelingen in de geopereerde sinonasale ruimte.

Pre-operatief

1. Bepaal aan de hand van de CT-scans de afmetingen van de tumor.
2. Bepaal aan de hand van de afmetingen van de tumor de gewenste spot-diameter van het laserlicht.
3. Zorg dat alle onderdelen voor het toepassen van de PDT behandeling met de applicator klaar liggen. De onderdelen zijn:
   - de applicator;
   - de laser-fiber (FD Frontal Light Distributor);
   - de liniaal;
   - de markeerstift voor op de liniaal;
   - de fixatierarm;
   - de translator (model: MS-500-XY Miniature Linear Stage);
   - de connector
   - de endoscopie-kast;
   - de kast met lichtbron voor laser-fiber;
   - het NDI Aurora® EM-navigatie systeem;
   - en de endoscoop.
4. De volgende onderdelen moeten op elkaar aangesloten zijn:
   - de endoscoop aan de endoscopie-kast;
   - de fixatiearm aan het bed, waarbij de kant van het bed afhankelijk is van de gewenste bewegingsrichting van de applicatortip;
   - de applicator aan de translator;
   - de translator aan de connector;
   - de laser-fiber in de applicator;
   - de liniaal in de applicator;
   - de applicator moet op de juiste manier in elkaar gezet zijn na het steriliseren.
5. De volgende onderdelen moeten gesteriliseerd zijn:
   - de applicator;
   - de liniaal;
   - de translator*;
   - de connector*;
   - de fixatiearm*;
   - en de endoscoop.
   *voor deze onderdelen kan grondige desinfectie ook als voldoende beschouwd worden, vanwege het minimale risico dat dit voor de patiënt oplevert in een niet-steriele ruimte in het lichaam en de complexiteit die het steriliseren van deze onderdelen met zich meebrengt [8].

Operatie

1. Voor de operatie zijn twee personen nodig om de verschillende tools te besturen. Één persoon heeft de verantwoordelijkheid over de besturing en positionering van de applicator, het afmeten met de liniaal, de fine-tuning met de translator en de belichting met de light distributor. De tweede persoon heeft de verantwoordelijkheid over de controle van de positionering van de applicator door het besturen van de endoscoop. Deze twee personen staan aan tegenovergestelde weerszijden van de tafel, afhankelijk van de sinus die behandeld wordt. De bestuurder van de applicator staat aan de aangedane kant.
2. De endoscoop wordt via het neusgat aan de niet aangedane kant geleid naar de te behandelen sinonasale ruimte waarbij het tumorweefsel in beeld wordt gebracht. Het beeld van de endoscoop wordt hierna gebruikt om de positie van de applicator te controleren.
3. De applicator wordt via het neusgat aan de aangedane kant naar de sinonasale ruimte geleid.

4. Er wordt met de endoscoop gecontroleerd of de applicator in de richting van het tumorweefsel staat. Hierbij kan de positionering in één richting worden aangepast door het bewegen van de applicatortip met de draaiknop van de applicator. Bij deze beweging is het van belang dat de laser-fiber goed aangeduwd in de applicator blijft. De positionering kan verder grof worden aangepast door de applicator zelf in de de juiste, gewenste richting te bewegen.

5. Zodra deze positionering naar wens is, te controleren via het beeld van de endoscoop, kan de applicator worden gefixeerd door de translator fixeren aan de fixatiearm. Dit kan door het plaatje wat aan de translator is gemonteerd te klemmen in de fixatorarm. Wanneer er hierdoor kleine verstoringen van de positie ontstaan kan de tip nog in de x- en y-richting gefine-tuned worden met de draaiknop van de applicator.

6. Wanneer de richting van de applicatortip is vastgesteld kan de afstand van de applicatortip tot het tumorweefsel worden gefine-tuned. Dit kan nauwkeurig uitgevoerd worden met de liniaalbuis en de translator. Door de liniaalbuis uit te schuiven richting het tumorweefsel, kan er op de buis afgelezen worden wat de afstand is tot het tumorweefsel. Bij het gebruiken van de EM-navigatie optie kan deze afstand en richting nauwkeuriger worden gecontroleerd door middel van het NDI Aurora® Systeem. Dan kan de positie van de tip nog nauwkeuriger worden bepaald. Voor het gebruik van dit systeem kan de *'NDI 6D Architect User Guide'* [40] gehanteerd worden.

7. Met de kennis van de afstand tot de tumor kan de applicator bewogen worden in de x- en y-richting met de translator. Doordat de translator met een motor aangedreven wordt kan er nauwkeurig in alle richtingen bewogen worden. De translatie kan in beide richtingen 13 mm voorwaarts en 13 mm achterwaarts plaatsvinden. Hierdoor is de afstand van de light distributor tot het tumorweefsel geoptimaliseerd. De gewenste afstand tot de tumor is te bepalen aan de hand van de straal van het tumoroppervlak.

8. Wanneer de positioneringsstappen zijn uitgevoerd kan de belichting plaatsvinden. Hiervoor is het belangrijk dat er gecontroleerd wordt of de laser-fiber zich nog in het uiteinde van de applicatortip bevindt. Door het positioneren kan deze verschoven zijn. Dit is te controleren door de laser-fiber zo in de applicator te schuiven tot deze niet meer verder kan.

9. Na de belichting kunnen alle onderdelen weer terug uit de sinonasale ruimte en uit de neus worden gehaald en is de tumor behandeld.

Post-operatief

1. Koppel alle onderdelen af.

2. Laat alle genoemde onderdelen grondig steriliseren volgens het ziekenhuisprotocol zoals in Appendix A.2.