



JAHRESBERICHT

**2012**



# FRAUNHOFER MEVIS

## JAHRESBERICHT 2012

---

*Titelbild: Unter dem Mikroskop werden Fetteinlagerungen im Gewebe als tausende rundliche Vakuolen sichtbar, die ungleichmäßig über den Gewebeschnitt verteilt sind. Die manuelle Bestimmung der Anzahl und Größe dieser Fettvakuolen ist häufig kaum reproduzierbar, weil die Werte nur stichprobenartig geschätzt werden können. Mit einer neuen, von Fraunhofer MEVIS entwickelten Bildanalysetechnologie können Fetteinlagerungen vollständig in ganzen Gewebeschnitten automatisiert gemessen werden (gelb markiert). Die Messung der Leberverfettung ist ein wichtiger Faktor, um das Risiko eines chirurgischen Eingriffes zu bewerten. In einer verfetteten Leber ist die Organfunktion reduziert, was nach Tumoroperationen oder Transplantationen zu Komplikationen führen kann.*

*Bild: Prof. Dr. med. Uta Dahmen und PD Dr. med. Olaf Dirsch, Universitätsklinikum Jena und Fraunhofer MEVIS.*



Europäische Union:  
Investition in ihre Zukunft  
Europäischer Fond für regionale Entwicklung

# VORWORT

»Aus der MeVis Research gGmbH wird das Fraunhofer-Institut für Bildgestützte Medizin MEVIS in Bremen« So lautete die Nachricht am 1. Januar 2009. Was als geradliniger Übergang ohne wesentliche innere Veränderungen begann, wurde in Wirklichkeit ein nachhaltiger Prozess der Stärkung, Transformation und Neuerung.



Prof. Dr.-Ing. Horst K. Hahn ist Physiker, kommissarischer Institutsleiter von Fraunhofer MEVIS und Professor für Medical Imaging an der Jacobs University Bremen.

Dieser Prozess wurde in meinen Augen insbesondere getrieben durch vier Impulse, die wir in der Fraunhofer-Gesellschaft erfahren haben:

Fraunhofer schafft *Vertrauen* im zweifachen Sinne. Zunächst Fraunhofer-intern: Es ist wunderbar, welch umfassendes Vertrauen die Gesellschaft und der Vorstand in seine einzelnen Institute setzt – sei es in Bezug auf die strategische Institutsausrichtung, auf die Forschungsplanung, Partnerschaften, Finanzen, Personalentscheidungen und vieles mehr. Aber auch im Außenraum: Die Marke Fraunhofer ist attraktiv und besitzt das Vertrauen vieler Institutionen, Firmen und Einzelpersonen.

Fraunhofer bedeutet *Verpflichtung*. Durch die unbedingte Ausrichtung auf nachweisbaren praktischen Nutzen und damit auch Industrienutzen wurde unsere Selbstverpflichtung zum Transfer unserer Forschungsergebnisse in die Praxis, zur Professionalisierung der Verwertungswege sowie zu einem stringenten Projektmanagement nachhaltig gestärkt. Für uns bedeutet das nach wie vor die Verpflichtung dem tatsächlichen Patientennutzen gegenüber, der allen unseren Bemühungen als Zielsetzung zugrunde liegt.

Fraunhofer bedeutet *Partnerschaft*. Durch den Übergang in die Fraunhofer-Gesellschaft erhielten wir über Nacht rund 20.000 neue Kolleginnen und Kollegen, mit denen es von Anfang an eine große Freude war, gemeinsame Zeit zu verbringen, Köpfe zu reiben, Erfahrungen auszutauschen und Pläne zu schmieden. Aus dieser Kollegialität entstehen starke Partnerschaften. Fraunhofer ist aber auch starker Partner für andere, im Inland und weltweit. Die Konsequenz und Zuverlässigkeit, mit der die Gesellschaft ihre Rolle in der anwendungsorientierten Forschungslandschaft weltweit einnimmt, ist vermutlich einzigartig.

Fraunhofer ist *Vorbild*. Längst nicht alles ist perfekt in einer solch großen Forschungsgemeinschaft, aber Fraunhofer ist in meinen Augen vorbildlich darin, Herausforderungen anzunehmen, konsequent zu handeln und vor allem offen zu sein für Veränderungen, oder vielmehr Veränderungen dort zu betreiben, wo der Bedarf dafür erkannt wurde. Kurz gesagt: Fraunhofer macht's richtig und ist bereit zum Wandel.

Bereits 2009 haben wir die enge Verzahnung mit der Universität zu Lübeck vorbereitet, welche mit der Gründung der Projektgruppe Bildregistrierung im April 2010 erfolgte. Ebenfalls in 2009 und 2010 nahmen die neuberufenen Professoren für Modellierung und Simulation medizinischer Prozesse an der Jacobs University Bremen (Tobias Preußner) und für medizinische Bildgebung mit Schwerpunkt Magnetresonanztomographie an der Universität Bremen (Matthias Günther) deutlich an Fahrt im Rahmen zahlreicher Drittmittel- und Industrieprojekte auf. Ein bedeutender Meilenstein war ein Jahr später die Installation des 3-Tesla-Ganzkörpertomographen Magnetom Skyra im März 2011. In den letzten vier Jahren konnten wir auch das neue Feld der digitalen Pathologie erfolgreich beschreiten. Dort werden riesige Bilddaten, die um mehrere Größenordnungen über den Umfang radiologischer Bilddaten hinausgehen, in Minutenschnelle automatisch und quantitativ analysiert. Zur selben Zeit haben wir das MEVIS-Geschäftsfeld zur Computerunterstützung in der Pharmaindustrie und klinischen Studien aufgebaut, welches seit 2009 rund ein Sechstel aller Industrieerträge des Instituts ausmachte. Nicht zuletzt wäre die strategische Kooperation mit der Radboud Universitätsklinik in Nijmegen (Nico Karssemeijer und Bram van Ginneken) zum Thema der wissensbasierten Prozessautomatisierung in der medizinischen Bildgebung (Stichwort CAD) wohl ohne die Fraunhofer-Gesellschaft nicht möglich gewesen.

Rückblickend war die Aufgabe der rechtlichen Unabhängigkeit von MeVis Research am 1.1.2009 kein sehr hoher Preis, den wir für das neue Zuhause bei Fraunhofer zu zahlen hatten. Ich danke im Namen des gesamten Instituts allen, die mitgeholfen haben, dies zu ermöglichen – in Bremen, München und anderswo. Fraunhofer MEVIS ist nun dabei, in enger Kooperation mit anderen Fraunhofer-Instituten und exzellenten Partnern weltweit den begonnenen Erneuerungsprozess auf die nächste Stufe zu heben. Und das Wichtigste ist, dass MEVIS dabei im Kern so bleiben durfte, wie es 1995 von Heinz-Otto Peitgen gegründet wurde. Ihm sei an dieser Stelle für das Experiment MEVIS, über dessen Gelingen andere in der Zukunft zu urteilen haben werden, mein ganz besonderer und persönlicher Dank überbracht.

Mit Blick auf die zuvor genannten vier Impulse möchte ich es so formulieren: MEVIS fühlt sich rundum pudelwohl in der Fraunhofer-Gesellschaft – und wir freuen uns auf die nächsten großen Schritte und neue Horizonte.

Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre des vorliegenden Jahresberichts mit einer exemplarischen Zusammenfassung der jüngsten Arbeiten unseres Instituts.

Ihr Horst K. Hahn





# INHALTSVERZEICHNIS

## **FRAUNHOFER MEVIS IM ÜBERBLICK**

---

Kurzportrait	9
Arbeitsweise und Organisationsstruktur	16
Kuratorium	18
Das Institut in Zahlen	20
Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick	22

## **MEDICAL IMAGE COMPUTING**

---

Schlüsseltechnologie der Medizintechnik	23
---	----

## **KLINISCHE UND TECHNOLOGISCHE ARBEITSSCHWERPUNKTE**

---

Überblick	27
Erforschung der Risiken unterschiedlicher Therapieoptionen	29
Projekt DOT-MOBI: Multimodale Diagnostik und Therapieoptimierung für die Strahlentherapie	40
Quantitative Charakterisierung pathologischer Prozesse	41
Optimierung der bildbezogenen klinischen Workflows	48
Effektive elastische Bildregistrierung	52
Projekt HAMAM: Präzisere Diagnose von Brustkrebs	58
Automatische Quantifizierung in der digitalen Pathologie	59
Projekt Virtuelle Leber: Entwicklung eines dynamischen Modells der Physiologie, Morphologie und Funktion	60
Computerunterstützte Diagnose und Früherkennung	62
Optimierung der Bilderzeugung und Bildanalyse in der Magnetresonanztomographie	66
Projekt CaFuR: Magnetresonanztomographie in Echtzeit und ihre Anwendung in der kardialen Funktionsdiagnostik	69
Softwaretechnologie und Cloud-Computing	70
Biophysikalische Modellierung therapeutischer Prozesse	73
Projekt FUSIMO: Modellierung und Simulation von fokussiertem Ultraschall in sich bewegenden Organen	79

## **MARKTZUGANG UND VERWERTUNG**

---

Von der Lösung zum Produkt	80
Produktrelevante Entwicklungen	82

## **PUBLIKATIONEN 2012**

---

Wissenschaftliche Veröffentlichungen	85
Abschlussarbeiten	88
Patente	89

---

Impressum	91
-----------	----



# FRAUNHOFER MEVIS IM ÜBERBLICK

## KURZPORTRAIT

Das Fraunhofer-Institut für Bildgestützte Medizin MEVIS (kurz: Fraunhofer MEVIS) wird durch eine klare Philosophie getragen: In relevanten Krankheitsfeldern durch bildbasierte Computerunterstützung signifikante Verbesserungen für die medizinische Diagnose und Therapie zu erzielen. Im Zentrum aller Forschungs- und Entwicklungsprojekte von Fraunhofer MEVIS stehen daher relevante klinische Fragestellungen für deren Lösung das technologische Instrumentarium des Medical Image Computing eingesetzt und weiterentwickelt wird.

Forschung bei Fraunhofer MEVIS ist nicht rein akademisch auf die Beantwortung wissenschaftlich interessanter Fragen ausgerichtet, sondern hat das klare Ziel, Lösungen so weit voranzutreiben, dass sie über industrielle Partner am Ende Patienten in der klinischen Routine zugutekommen. Zielsetzungen von Fraunhofer MEVIS sind langfristige, substantielle Verbesserungen in der medizinischen Versorgung.

### Klinische Verankerung

Die Forschungen und Entwicklungen von Fraunhofer MEVIS sind streng klinisch ausgerichtet und nicht primär technologisch-methodisch orientiert. Das bedeutet, dass im Zentrum der Arbeit die Entwicklung von innovativen Lösungen für bildgestützte medizinische Prozesse und deren industrietaugliche Überführung in die klinische Anwendung stehen. Die Identifikation und Analyse von klinischen Problemen setzen ein tiefes Verständnis der medizinischen Hintergründe voraus und erfordern eine enge Zusammenarbeit mit den klinischen Anwendern. Fraunhofer MEVIS pflegt ein internationales Netzwerk von über 100 klinischen Kooperationspartnern. Das klinische Netzwerk ist einerseits wichtige Quelle für das Anwenderwissen und andererseits das Korrektiv zur Beurteilung der klinischen Relevanz und Praktikabilität der entwickelten Lösungen. Nur durch die klinische Verankerung ist es Fraunhofer MEVIS unter anderem gelungen, in einem nationalen Wettbewerb das erste Modellprojekt für Mammographie-Screening erfolgreich in Bremen einzurichten oder im Rahmen des BMBF-Projektes VICORA ein radiologisches Kooperationsnetzwerk mit den großen Universitätskliniken in Deutschland aufzubauen.

### Industriekooperationen

Wirkliche Innovation, also die Durchsetzung neuer Lösungen am Markt, ist nur in enger Kooperation mit der Industrie zu erreichen. Sie besitzt das notwendige Markt-Know-how, sie betreibt die Entwicklung der zukünftigen Gerätetechnik und sie besitzt die notwendigen Ressourcen. Fraunhofer MEVIS versteht sich als Bindeglied zwischen Klinik und Industrie mit dem Ziel, die entwickelten Lösungen in der klinischen Anwendung zu etablieren. Die Übertragung von angewandter Forschung in die Industrie ist eine tragende Säule des Instituts und Voraussetzung für zukünftige Vorlaufforschung. Als Kooperationspartner und Auftraggeber für industrielle Forschung und Entwicklung kommen sowohl große Firmen, als auch kleine oder mittelständische Unternehmen in der Medizintechnik oder angrenzenden Bereichen wie beispielsweise in der Pharmabranche in Frage.

### *Eine Ära geht für Fraunhofer MEVIS zu Ende*

*Prof. Dr. Heinz-Otto Peitgen, Gründer und Leiter des Fraunhofer-Instituts für Bildgestützte Medizin MEVIS in Bremen, verließ zum 1. Oktober 2012 das Institut und übernahm ab Januar 2013 die Präsidentschaft an der Jacobs University Bremen.*

*Ziel der von Peitgen und MeVis vorangetriebenen Forschung war von Beginn an, bildbasierte Software-Lösungen für den Einsatz in der klinischen Routine zu entwickeln. Unter seiner Leitung war MeVis Research als zentraler Forschungspartner in mehreren Modellprojekten zur Brustkrebsdiagnostik und zum Mammographie-Screening auf bundesdeutscher und europäischer Ebene führend beteiligt. Mehrere erfolgreiche Firmenausgründungen aus den Forschungsvorhaben folgten, so wurde das weltweit erste digitale Befundungssystem für die Screening-Mammographie von den Bremern entwickelt. In Ergänzung dazu wurde ein integriertes System für die Befundung von Magnetresonanztomographien entwickelt und auf den Markt gebracht, das die bildgeführte Entnahme von Gewebeprobe unterstützt und neue Maßstäbe für die Behandlung von Brustkrebs setzte. Weltweit führend sind zudem die Arbeiten von Peitgen und MeVis zur patientenindividuellen Planung und Risikoanalyse komplexer Leberoperationen. Mit der als internetgestützte Dienstleistung angebotenen Planungshilfe für Chirurgen wurden bisher mehr als 6.000 klinische Leberresektionen und Transplantationen unterstützt.*

*Mit seiner Persönlichkeit und visionären Kraft hat Heinz-Otto Peitgen Fraunhofer MEVIS maßgeblich geprägt und ein einzigartiges Arbeitsumfeld geschaffen. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Fraunhofer MEVIS danken ihm dafür von Herzen und wünschen ihm für die Zukunft alles erdenklich Gute.*

## Zertifizierung

Für eine erfolgreiche Überführung von innovativen Ansätzen in den Markt müssen spezielle regulatorische Anforderungen des Medizinproduktegesetzes beziehungsweise der Zulassungsbedingungen der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) berücksichtigt werden. Fraunhofer MEVIS ist als eine von wenigen Einrichtungen auf ihrem Gebiet seit 2005 gemäß den Qualitätsstandards EN ISO 9001 und EN ISO 13485 für Medizinprodukte zertifiziert. Mit der Zertifizierung werden definierte Schnittstellen für Industriekooperationen geschaffen. Darüber hinaus bestehen Erfahrungen mit der CE- und FDA-Zulassung von Software-Lösungen im klinischen Umfeld.

## Vollständige Innovationskette

Im Zusammenspiel mit Industriepartnern hat Fraunhofer MEVIS eine qualitätsgesicherte Innovationskette von der angewandten Forschung und Entwicklung über klinische Prototypen bis hin zu zertifizierten Medizinprodukten etabliert, die im Jahr 2006 mit dem Deutschen Gründerpreis ausgezeichnet wurde. Inhaltlich wird die Innovationskette durch das Netzwerk klinischer Partnerschaften und zahlreiche Forschungsk Kooperationen gespeist. Die von Fraunhofer MEVIS entwickelten Software-Lösungen werden von Industriepartnern vermarktet, wobei der Beitrag von Fraunhofer MEVIS sich auf die Lieferung einzelner Komponenten beschränken oder die Entwicklung einer vollständigen Applikation umfassen kann. Auf diesem Wege sind in der Vergangenheit etliche Medizinprodukte entstanden, die heute auf ihrem Gebiet die Marktführerschaft innehaben. Stellvertretend hierfür können Produkte für die Befundung digitaler Screening-Mammogramme, die MR-Mammographie, die Leberoperationsplanung und die Tumorverlaufskontrolle genannt werden.

## Software-Plattform MeVisLab

Frühzeitig wurde die Notwendigkeit einer eigenen durchgängigen Plattform für die Erforschung und Entwicklung klinischer

Software-Lösungen erkannt. Mit der Entwicklungsplattform MeVisLab wurde von Fraunhofer MEVIS und der MeVis Medical Solutions AG ein Werkzeug geschaffen, das gleichermaßen für das hochflexible Prototyping klinischer Software-Lösungen geeignet ist, als auch für die Produktentwicklung oder methodische Entwicklungen, beispielsweise auf den Gebieten der Bildanalyse, Visualisierung oder biophysikalischen Modellierung. Die gemeinsame Verwendung von MeVisLab bei Fraunhofer MEVIS und bei Partnern aus Forschung, Medizin und Industrie schafft Synergien und beschleunigt die Entwicklungszyklen. Dadurch wird die enge Verzahnung der einzelnen Glieder der Innovationskette – Kliniken, Forschung, Industrie – auch technologisch unterstützt.

## Fraunhofer MEVIS zu Gast im Bundeskanzleramt

*Ein Mitarbeiter und eine Mitarbeiterin von Fraunhofer MEVIS erläuterten während der Auftaktveranstaltung des Girls' Day 2012 der Bundeskanzlerin Angela Merkel und 24 Schülerinnen aktuelle Forschungsarbeiten zur neurologischen Bildgebung und computergestützten Operationsplanung. Die Schülerinnen hatten die Möglichkeit, eigenständig auf einem iPad eine neurochirurgische Operation zu planen und wichtige Nervenfaserbündel in der Nähe eines Gehirntumors zu rekonstruieren. Auf dem von der Initiative D21 organisierten Wissenschafts- und Technik-Parcours im Bundeskanzleramt präsentierten sich insgesamt acht Unternehmen und Forschungseinrichtungen. Gemeinsam mit dem Fraunhofer-Institut FOKUS hat Fraunhofer MEVIS den Stand des Fraunhofer IuK-Verbundes gestaltet.*

## Arbeitsschwerpunkte

Die Arbeiten von Fraunhofer MEVIS befassen sich mit epidemiologisch wichtigen Erkrankungen, wie Tumorerkrankungen (vor allem in der Brust, der Leber, der Lunge, der Prostata und dem Gehirn), kardiovaskulären Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen und Lungenerkrankungen. In Zusammenarbeit mit klinischen Partnern sind dazu zahlreiche auf patientenindividuellen Bilddaten basierende Software-Lösungen zur

---

*Bundeskanzlerin Angela Merkel exploriert während der Auftaktveranstaltung des Girls' Day 2012 im Bundeskanzleramt das Neuro-Exponat von Fraunhofer MEVIS.*



Unterstützung von Früherkennung, Diagnose und Therapie entstanden. Viele dieser Software-Lösungen haben als Forschungsprototypen oder Medizinprodukte den Weg in die klinische Anwendung gefunden. Zu den etablierten methodischen Arbeitsschwerpunkten von Fraunhofer MEVIS zählen sowohl die Entwicklung von Algorithmen – etwa für die quantitative Bildanalyse, die Vermessung von Tumorgrößen oder die Analyse von Form und Funktion eines Organs – als auch umfassende

#### Seit zehn Jahren mehr Sicherheit in der Leberlebendtransplantation

*Am 28. Oktober 2002 besuchte eine kleine Gruppe des Forschungszentrums MeVis Research, dem heutigen Fraunhofer MEVIS, das Universitätsklinikum Kyoto in Japan, um dem Leberchirurgen Professor Koichi Tanaka eine von den Bremern entwickelte Operationsplanungssoftware vorzustellen.*

*Professor Tanaka war seinerzeit der weltweit führende Experte auf dem Gebiet der Leberlebendtransplantation, einer medizinisch und logistisch höchst anspruchsvollen Verpflanzung eines Teils der Leber eines gesunden Spenders in den Körper des schwerkranken Empfängers. Von den damals weltweit insgesamt rund 3.000 Leberlebendtransplantationen, die als Alternative zu Leichenspenden in Asien aus ethisch-religiösen Gründen weit verbreitet sind, hatte Professor Tanaka etwa ein Drittel selbst durchgeführt. Die aus dem Besuch erwachsene Kooperation zwischen Bremen und Kyoto war ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg zu einer klinisch relevanten und praktisch einsetzbaren Computerunterstützung für die Leberlebendtransplantation. Fortan wurden nicht nur die Auswirkungen der geplanten Schnittführung auf die von der Pfortader mit Blut versorgten Leberregionen betrachtet, sondern auch die Folgen für die über die Lebervenen drainierten Entsorgungsgebiete. Erst durch die Kombination und Abwägung der für jeden Menschen individuell ausgeprägten räumlichen Ver- und Entsorgungsmuster der Leber wird eine verlässliche Einschätzung des Operationsrisikos für den Spender und Empfänger sowie die Erstellung eines optimierten Vorschlags zur Teilung der Spenderleber und den Anschluss des Transplantats an den Blutkreislauf des Empfängers möglich. Professor Tanaka ist »der festen Überzeugung, dass die MeVis-Software die Leberchirurgie einschließlich der Transplantation von Leberlebendspenden weltweit sicherer und einfacher gemacht hat.«*

*Heute zählen neben der Universitätsklinik Kyoto zahlreiche führende Transplantationszentren weltweit zu den Nutzern und Kooperationspartnern der Bremer Operationsplanung für die Leberlebendspende, darunter die Lahey Clinic in Boston und das Asian Center for Liver Diseases and Transplantation in Singapore. Der klinische und praktische Nutzen des Verfahrens ist durch international führende Leberchirurgen belegt und in diversen Fachzeitschriften veröffentlicht.*

klinische Software-Applikationen wie die präoperative Planung und intraoperative Unterstützung therapeutischer Eingriffe. Darüber hinaus spielen Fragen der Visualisierung und Benutzerinteraktion, der multimodalen Unterstützung und der Workflow-Optimierung eine wichtige Rolle.

#### Kernkompetenzen

Für die zukünftige Entwicklung des Medical Image Computing stellt sich die Frage, wie die Lücke zwischen der im medizinischen Bild enthaltenen Information jenseits des Auges einerseits und der patientenindividuellen klinischen Realität andererseits geschlossen werden kann. Dabei zeichnen sich Trends ab, die sich in den bei Fraunhofer MEVIS aufgebauten Kernkompetenzen abbilden. Weltweit einmalig und damit für Fraunhofer MEVIS ein deutlicher Vorsprung gegenüber Wettbewerbern sind die enge Vernetzung der klassischen medizinischen Bildverarbeitung mit der Physik der medizinischen Bildgebung und der biophysikalischen Modellierung und Simulation sowie die enge Kooperation mit vielen klinischen Partnern weltweit.

Physik der medizinischen Bildgebung: Die Kompetenzen von Fraunhofer MEVIS in der Physik der medizinischen Bildgebung erlauben, die gesamte Kette von der Bildakquise bis hin zur Therapieunterstützung zu analysieren und optimieren. In der Entwicklung und Optimierung von MR-Protokollen insbesondere zur kontrastmittelfreien Perfusionsmessung hat Fraunhofer MEVIS eine einzigartige Kompetenz und intensive Industriekooperationen.

Algorithmen und Anwendungen: Kritisch für die Entwicklung klinisch nutzbarer Lösungen ist die Erforschung von problemangepassten Algorithmen die den besonderen Anforderungen des klinischen Alltags genügen. Im Bereich der Segmentierungs- und Bildregistrierungsalgorithmen hat Fraunhofer MEVIS internationale Anerkennung erlangt und viele mittlerweile kommerziell genutzte Algorithmen entwickelt, die in verschiedenen klinischen Softwaresystemen Anwendung finden.

Modellierung und Simulation: Die Modellierung und Simulation von biophysikalischen Prozessen ist eine zentrale Säule des Medical Image Computing. Dabei können die akquirierten

Bilddaten jenseits der darin sichtbaren Informationen komplementär mit Modellen für die Physiologie von Patienten bereichert werden, um so die Diagnose und Therapieplanung zu unterstützen. Hier besitzt Fraunhofer MEVIS eine weltweit einzigartige und anerkannte Kompetenz in der Modellierung und Simulation von thermischen Ablationsverfahren.

**Visualisierung, Interaktion und User Experience Engineering:** Ein fundamentaler Vorsprung von Fraunhofer MEVIS gegenüber Wettbewerbern liegt in der engen klinischen Vernetzung und insbesondere der Kompetenz im Bereich der Visualisierung, Interaktion und dem User Experience Engineering (UXE). In der Entwicklung von Demonstratoren und Prototypen wird besonderes Augenmerk auf die Integration in den klinischen Workflow gelegt, so dass eine Anwendung entsteht, die sich nahtlos in den Workflow integriert und von Medizinerinnen auch als Unterstützung wahrgenommen und geschätzt wird.

**Computing und Software-Technologien:** Zentrales Werkzeug bei Fraunhofer MEVIS zur Entwicklung von Algorithmen, Modulen und Applikationsprototypen bis hin zu kompletten Softwareassistenten für den klinischen Einsatz ist die Rapid Prototyping-Plattform MeVisLab. Die von Fraunhofer MEVIS und der MeVis Medical Solutions AG seit über 15 Jahren entwickelte Plattform ist ein Schlüssel für effiziente Softwareentwicklung bei Fraunhofer MEVIS und ein weltweit anerkanntes und beachtetes Werkzeug. MeVisLab beinhaltet moderne Bildverarbeitungs- und Visualisierungsalgorithmik und ist vorbereitet für modernste Techniken wie Thin Client und Cloud Computing.

**Intraoperative und intrainterventionelle Unterstützung:** Zur Umsetzung von computergestützten Planungsdaten für Operationen und Interventionen erforscht Fraunhofer MEVIS effiziente innovative Navigations- und Interaktionsverfahren für den Operationsaal. Dabei werden insbesondere Augmented Reality-Methoden, gestenbasierte Steuerungen und audiovisuelle Kommunikation untersucht, um die kognitiven Anforderungen an die Chirurgen zur Interaktion mit dem Computer klein zu halten.

**Bildregistrierung:** Ein fundamentales Problem der heutigen multimodalen Bildgebung ist die Registrierung der Bilddaten auf ein gemeinsames Referenzkoordinatensystem. Ebenso ist die

Registrierung unimodaler Bilddaten eines Organs in verschiedenen Deformationszuständen eine schwierige Herausforderung. Die Fraunhofer MEVIS Projektgruppe in Lübeck gehört zu den weltweit führenden Gruppen im Bereich der Registrierung. Die Gruppe hat das Forschungsgebiet seit vielen Jahren maßgeblich geprägt und eine außerordentliche Expertise aufgebaut.

**Computer Aided Detection and Diagnosis:** Die computergestützte Detektion und Diagnose (CAD) stellt softwarebasierte Werkzeuge für die Früherkennung, die Diagnostik und die Therapieentscheidung zur Verfügung, um Radiologen bei der

#### **Nachwuchsförderung bei Fraunhofer MEVIS**

*Im Jahr 2012 gab es bei Fraunhofer MEVIS vielfältige Angebote für den wissenschaftlichen Nachwuchs. Für die Jüngsten im Alter von 8-12 Jahren fand in den Osterferien die Kinderuni statt, bei der sich Fraunhofer MEVIS mit einer Vorlesung im Bereich Mathematik beteiligte. Auch die Mathe-Forschertage, die seit 2011 in der Schulzeit wöchentlich für 3. und 4. Klassen an der Universität Bremen stattfinden, stießen auf große Resonanz bei Lehrern und Schülern. Ab der 9. Klasse können Schülerinnen und Schüler ihr individuelles Schülerpraktikum bei Fraunhofer MEVIS absolvieren oder am Fraunhofer MEVIS Workshop im Rahmen der von der Universität Bremen ausgerichteten fünftägigen Sommerakademie teilnehmen. Außerdem gibt es seit 2011 auch die Möglichkeit, ein zweiwöchiges Herbstpraktikum im Technologiepark Bremen, an dem Fraunhofer MEVIS sich beteiligt, zu absolvieren. Für die Schülerinnen des Girls' Days bietet Fraunhofer MEVIS zusammen mit der MeVis Medical Solutions AG ein gemeinsames Programm an.*

*Ein Highlight im Jahr 2012 im Bereich der Nachwuchsförderung war das erstmalige Angebot eines Workshops im Rahmen der Fraunhofer Talent School. Ein angehender Fachinformatiker und eine angehende Bürokauffrau werden zur Zeit bei Fraunhofer MEVIS ausgebildet. Hierfür wurde Fachpersonal weitergebildet. Auch die Aktivitäten auf dem Gebiet der studentischen Nachwuchsförderung durch Praktika und Abschlussarbeiten wurden weiter ausgebaut. So sind im Berichtszeitraum allein 4 Bachelorarbeiten und 14 Master- bzw. Diplomarbeiten im Institut entstanden.*

*Als fachspezifisches Weiterbildungsangebot für etwa 40 Promovierende im Bereich der Magnetresonanz-Bildgebung und -Spektroskopie wurde im März ein dreitägiger Workshop für die »Deutsche Sektion der ISMRM e.V.« von Fraunhofer MEVIS organisiert und durchgeführt. 7 Dissertationen wurden in 2012 am Institut abgeschlossen.*

*Für Informatik-interessierte Frauen fand in diesem Jahr ein dreitägiger Workshop statt, der im Rahmen der Informatica Feminale, ausgerichtet von der Universität Bremen, angeboten wurde.*

Interpretation von insbesondere multimodalen, mehrdimensionalen und dynamischen Daten zu unterstützen. Bei Fraunhofer MEVIS wurde in den letzten Jahren intensiv an CAD-Systemen für die Tumordiagnostik in der Lunge und der Brust gearbeitet. Die in der CAD verwendete Object Based Image Analysis (OBIA) gehört dabei zu einer zentralen Technik, die eine der Kernkompetenzen von Fraunhofer MEVIS ausmacht.

### Universitäre Anbindung

Seiner Entstehung als An-Institut der Universität Bremen entsprechend pflegt Fraunhofer MEVIS seit je her ein enges Verhältnis zu seiner universitären Umgebung. Nach dem Ausscheiden von Prof. Peitgen im Oktober 2012 ist Fraunhofer MEVIS über insgesamt fünf Professuren mit der Universität Bremen, der Jacobs University Bremen und der Universität zu Lübeck verbunden. Die Anbindung von zwei weiteren Professuren an der Radboud University im niederländischen Nijmegen erfolgte zum 10. Dezember 2012. Mit den Bremer Universitäten bestehen derzeit die drei nachfolgend aufgeführten personellen Verknüpfungen.

Universität Bremen: Mit Unterstützung der Stiftung Bremer Wertpapierbörse wurde im Fachbereich 1 (Physik/ Elektrotechnik) eine Stiftungsprofessur »Physik der Bildgebung« mit Schwerpunkt magnetresonanztomographische Bildgebung und Spektroskopie eingerichtet, auf die im November 2009 der Physiker und MEVIS-Mitarbeiter Prof. Dr. Matthias Günther berufen wurde. Seit April 2011 betreibt Fraunhofer MEVIS gemeinsam mit dem Fraunhofer ITWM und der Universität Bremen einen eigenen 3-Tesla-Magnetresonanztomographen im Technologiepark Bremen.

Jacobs University Bremen: Der ehemalige stellvertretende und jetzige kommissarische Institutsleiter, Prof. Dr. Horst K. Hahn, ist Full Professor an der School of Engineering and Science für das Gebiet »Medical Imaging«. Mit Unterstützung einer Privatspende der Bremer Ehrenbürger Conrad und Lotti Naber wurde ebenfalls an der School of Engineering and Science eine Stiftungsprofessur »Mathematical Modeling of Medical Processes« eingerichtet, auf die Anfang 2009 der Mathematiker und MEVIS-Mitarbeiter Prof. Dr. Tobias Preußner berufen wurde.

### 22. International Conference on Information Processing in Medical Imaging IPMI 2011

*Eine herausragende wissenschaftliche Veranstaltung auf dem Gebiet der medizinischen Bildverarbeitung, die von Fraunhofer MEVIS gemeinsam mit der ETH Zürich ausgerichtete 22. International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI 2011), fand vom 3. bis 8. Juli 2011 im Kloster Irsee in Bayern statt. Die Organisation der international renommierten IPMI 2011 erfolgte unter Leitung des stellvertretenden Vorsitzenden des MEVIS-Kuratoriums Prof. Dr. Gábor Székely von der ETH Zürich und des damaligen stellvertretenden und heutigen kommissarischen Institutsleiters von Fraunhofer MEVIS Prof. Dr. Horst K. Hahn.*

*Die Themen umfassten Bild- und Signalverarbeitung, Bildregistrierung und -fusion, funktionelle und molekulare Bildgebung, statistische und mathematische Modellierung, Computerunterstützte Detektion, objektive Bildqualitätsbeurteilung, Visualisierung und neue Bildgebungs- und Bildrekonstruktionstechniken.*

*Die rege Teilnahme spiegelte sich auch in der hohen Anzahl der Einreichungen an wissenschaftlichen Beiträgen wider: Mit 224 Einreichungen erzielte die IPMI 2011 eine neue Höchstmarke. Gut ein Zehntel davon (24 Beiträge) wurden in Form von Vorträgen präsentiert und weitere 39 Beiträge als Poster. Die Gesamtannahmequote von nur 28 Prozent der in voller Drucklänge eingereichten Beiträge spricht für das hohe wissenschaftliche Niveau der Veranstaltung.*

*Die seit 1969 alle zwei Jahre stattfindende Veranstaltung ist die älteste internationale Konferenz auf dem Gebiet der medizinischen Bildanalyse.*

### Projektgruppe Bildregistrierung

Im April 2010 wurde mit finanzieller Unterstützung des Landes Schleswig-Holstein an der Universität zu Lübeck die Fraunhofer MEVIS Projektgruppe für Bildregistrierung gegründet. Unter Leitung des Mathematikers Prof. Dr. Bernd Fischer (Stellvertreter Dr. Stefan Heldmann, Prof. Dr. Jan Modersitzki und Dr. Nils Papenberg) befasst sich die Projektgruppe in enger Kooperation mit dem an der Universität angesiedelten Institute of Mathematics and Image Computing mit der Registrierung medizinischer Bilddaten, einer wichtigen mathematischen Schlüsselkompetenz des Medical Image Computing. Ziel der Registrierung ist es, medizinische Bilder unterschiedlicher bildgebender Verfahren (Modalitäten), unterschiedlicher Aufnahmezeitpunkte oder Patienten in bestmögliche Übereinstimmung miteinander zu bringen, um diese kombiniert auswerten zu können.

### **Entwicklung des Instituts (1995-2008)**

Das heutige Fraunhofer-Institut MEVIS wurde im August 1995 in der Rechtsform einer gemeinnützigen GmbH unter dem Namen MeVis – Centrum für Medizinische Diagnosesysteme und Visualisierung – gegründet. Der Verein zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in der Freien Hansestadt Bremen e.V. war die meiste Zeit alleiniger Gesellschafter von MeVis. Zum Geschäftsführer wurde der Mathematiker Prof. Dr. Heinz-Otto Peitgen bestellt. Für den Aufbau des Instituts erhielt MeVis vom Land Bremen eine jährliche Grundfinanzierung. Die Forschung und Entwicklung von MeVis wurde durch einen international besetzten wissenschaftlichen Beirat begleitet. Im Jahr 2006 änderte die Gesellschaft ihren Namen in MeVis Research GmbH, Center for Medical Image Computing.

MeVis Research hat seit 1997 mehrere rechtlich unabhängige und finanziell eigenständige Ausgründungen hervorgebracht, die im Jahr 2007 unter dem Dach der börsennotierten MeVis Medical Solutions AG zusammengefasst wurden. Die AG beschäftigt heute rund 150 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Die Mitarbeiterzahl von MeVis Research hat sich abgesehen von wenigen kurzfristigen Rückgängen, die durch den Wechsel von Personal in die Ausgründungen bedingt waren, von der Gründung im August 1995 bis zur Integration in die Fraunhofer-Gesellschaft im Januar 2009 kontinuierlich erhöht. Im genannten Zeitraum verfünffachte sich die Mitarbeiterzahl von anfänglich zehn auf 51 vollzeitäquivalente Stellen.

### **Aufnahme in die Fraunhofer-Gesellschaft**

Zum 1. Januar 2009 erfolgte die Aufnahme von MeVis Research in die Fraunhofer-Gesellschaft. Das Institut trägt seitdem den Namen Fraunhofer-Institut für Bildgestützte Medizin MEVIS beziehungsweise Fraunhofer Institute for Medical Image Computing MEVIS. Als Leiter des Instituts wurde Prof. Dr. Heinz-Otto Peitgen berufen. Am 4. Juni 2009 erfolgte die konstituierende Sitzung des Kuratoriums von Fraunhofer MEVIS unter Vorsitz von Prof. Dr.-Ing. Erich R. Reinhardt, damals Leiter der Sparte Medizintechnik im Vorstand der Siemens AG und heute Vor-

sitzender des Medical Valley EMN e.V. in Erlangen. Seit Anfang 2009 ist Fraunhofer MEVIS Mitglied im Fraunhofer-Verbund Informations- und Kommunikationstechnologie (IUK), zu dessen stellvertretendem Vorsitzenden Professor Peitgen 2010 gewählt wurde.

Während der fünfjährigen Übergangsphase erhalten das Mutterinstitut in Bremen und die Projektgruppe in Lübeck ihre Grundfinanzierungen vom Land Bremen beziehungsweise vom Land Schleswig-Holstein, jeweils zur Hälfte kofinanziert mit Mitteln des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE). In den ersten vier Jahren seit der Aufnahme in die Fraunhofer-Gesellschaft im Januar 2009 hat sich die Mitarbeiterzahl von Fraunhofer MEVIS in Bremen von 51 bis Ende 2012 auf 70 vollzeitäquivalente Stellen erhöht. Die Projektgruppe in Lübeck steigerte ihre Mitarbeiterzahl seit Gründung im Frühjahr 2010 bis Ende 2012 von 3 auf 15 vollzeitäquivalente Stellen.

Am 1. Oktober 2012 hat Professor Peitgen das Fraunhofer-Institut MEVIS verlassen und den stellvertretenden Vorsitz des Fraunhofer-Verbunds IUK niedergelegt. Das Berufungsverfahren für die Nachfolge des Institutsleiters von Fraunhofer MEVIS und die damit verbundene Professur an der Universität Bremen ist eingeleitet und bereits weit fortgeschritten. Bis zum Abschluss des Verfahrens hat der Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft den bisherigen stellvertretenden Institutsleiter Prof. Dr. Horst K. Hahn als kommissarischen Institutsleiter bestellt.

# ARBEITSWEISE UND ORGANISATIONSSTRUKTUR

Das interdisziplinäre Umfeld, in dem sich Fraunhofer MEVIS zwischen Medizin, Wissenschaft und Industrie bewegt, spiegelt sich in der Arbeitsweise und Organisationsstruktur wider. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler arbeiten nicht in festen, hierarchisch organisierten Arbeitsgruppen, sondern agieren flexibel in einem Arbeitsumfeld aus medizinisch-inhaltlich definierten Anwendungsgebieten, den Domains, und technologisch orientierten Themenfeldern, den Foci, die sich in ihrer Interaktion dynamisch den Erfordernissen der Forschung und Entwicklung anpassen. Diese Matrixstruktur aus Domains und Foci ist die Grundlage für die Zusammenstellung von Projektteams. Je nach aktueller Projektlage und -zugehörigkeit können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von Fraunhofer MEVIS mehreren Domains, Foci und Projektteams angehören.

Durch diese Art der Zusammenarbeit wird die Kooperation zwischen den Wissenschaftlern über die aktuelle Projektarbeit hinaus gefördert und die Nutzung von Synergien ermöglicht. Dies unterstützt den Austausch des anwendungsspezifischen Know-hows und ermöglicht es den Wissenschaftlern, ihre fachübergreifenden Kompetenzen eigenverantwortlich im Sinne der gemeinsamen Zielsetzung des Instituts einzubringen.

Die Domains orientieren sich an medizinischen Inhalten, wie Organsystemen, Krankheitsbildern oder Diagnose- und Therapieverfahren. Gegenwärtig existieren unter anderem Domains für die Organsysteme Brust, Leber, Lunge, Gehirn, Herz und Gefäße sowie für Tumorerkrankungen. Orthogonal zu den Domains existieren die technologisch orientierten Foci, die nach grundlegenden anwendungsübergreifenden Fragestellungen gegliedert sind. Zu den gegenwärtig in Foci behandelten Querschnittsthemen zählen unter anderem die Arbeitsfelder *Modellierung und Simulation*, *MR-Bildgebung* und *Bildregistrierung* sowie unter den etablierten Themen die *Bildanalyse* und *Visualisierung*. Die Mitglieder der Domains und Foci wählen einen Coach, der die Arbeiten und Treffen koordiniert. Die Domains und Foci sind ein wichtiger Ort des fachlichen Austausches und der Entwicklung neuer Projektideen.

Die vernetzte Organisationsstruktur von Fraunhofer MEVIS mit Domains, Foci und den darin eingebetteten Projektteams ist

in der nebenstehenden Grafik symbolhaft dargestellt.

Die Institutsleitung besteht aus:

- Prof. Dr. Heinz-Otto Peitgen (Institutsleiter bis 10/2012)
- Prof. Dr.-Ing. Horst K. Hahn (Stellv. Institutsleiter bzw. Kommissarischer Institutsleiter seit 10/2012)
- Dipl.-Betw. Thomas Forstmann (Verwaltungsleiter)

Sie wird in der operativen Arbeit unterstützt durch die erweiterte Institutsleitung. Zum engeren Kreis (*Kleines Gremium*) gehören neben dem Institutsleiter, seinem Stellvertreter und dem Verwaltungsleiter:

- Prof. Dr. Bernd Fischer, Dr. Stefan Heldmann, Prof. Dr. Jan Modersitzki, Dr. Nils Papenberg (Projektgruppe Bildregistrierung)
- Prof. Dr. Matthias Günther (MR-Bildgebung)
- Prof. Dr. Tobias Preußner (Modellierung & Simulation)
- Dr. Stefan Kraß (Klinische Partner, Industrie)
- Dr. Markus Lang (Personal, Recht, Industrie)
- Dr. Guido Prause (Öffentliche Drittmittelprojekte, PR)

Zum erweiterten Kreis (*Großes Gremium*) zählen zusätzlich ein Vertreter der Vertrauenspersonen (siehe unten) sowie:

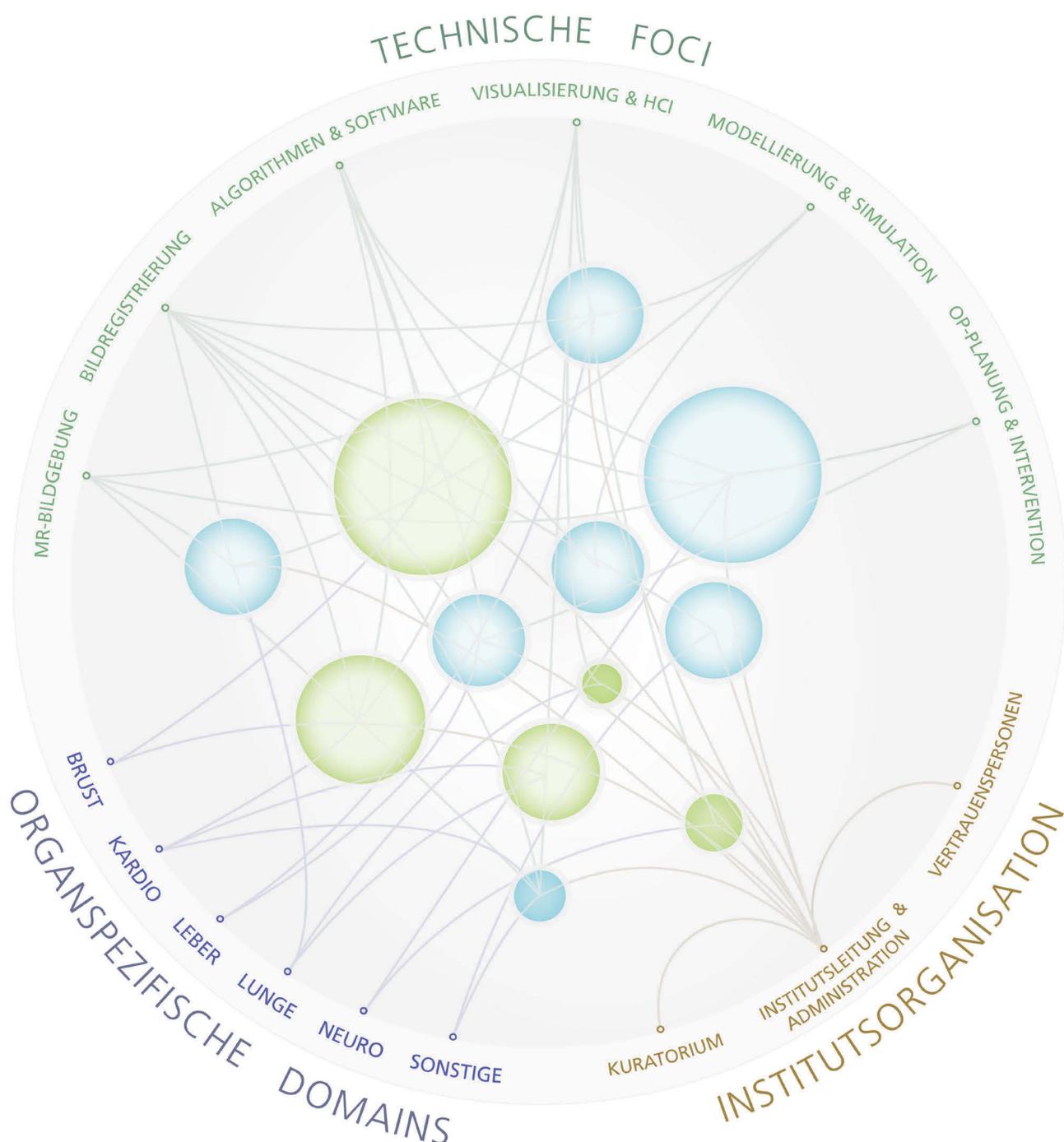
- Dr. Jan-Martin Kuhnigk (Software, IT)
- Dr. Christina Stöcker (Chancengleichheit)
- Dr. Stephan Zidowitz (Zertifizierung, QM)

Aufgaben der Administration (IT, Personal, Buchhaltung etc.) werden durch die Verwaltung wahrgenommen, deren nach außen sichtbare Schnittstelle das Sekretariat bildet:

- Roswitha Hornung, Karin Entelmann (Bremen)
- Anja Pawlowski (Lübeck)

Aus dem Kreis der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter außerhalb der Institutsleitung werden im jährlichen Abstand vier Vertrauenspersonen gewählt, die der Mitarbeiterschaft von Fraunhofer MEVIS bei Bedarf als Gesprächspartner und Vermittler zur Verfügung stehen.

Das Kuratorium von Fraunhofer MEVIS, das sich im Berichtszeitraum aus 19 Personen aus der Forschungsförderung, Wirtschaft, Wissenschaft und Medizin zusammensetzte, berät die Institutsleitung in Fragen der wissenschaftlichen Ausrichtung und wirtschaftlichen Verwertung.



# KURATORIUM

Am 14. Juni 2012 fand auf dem Campus der Jacobs University in Bremen unter dem Vorsitz von Prof. Dr.-Ing. Erich R. Reinhardt die 4. Sitzung des Kuratoriums von Fraunhofer MEVIS statt. Den Vortrag über die aktuelle Lage der Fraunhofer-Gesellschaft hielt der Leiter der Hauptabteilung Forschung Dr. Hans-Otto Feldhütter aus der Fraunhofer-Zentrale in München. In seinem Bericht über Fraunhofer MEVIS ging Institutsleiter Prof. Dr. Heinz-Otto Peitgen anschließend auf die inhaltliche und strukturelle Entwicklung des Instituts in Bremen und der Projektgruppe Lübeck ein und erläuterte die mittelfristigen Planungen und Perspektiven. Mit Blick auf sein Ausscheiden bei Fraunhofer MEVIS zum 1. Oktober 2012 dankte Prof. Peitgen den anwesenden Kuratoren herzlich für ihre wertvolle Mitarbeit und Unterstützung bei der Weiterentwicklung des Instituts.

Das Kuratorium von Fraunhofer MEVIS bestand im Berichtszeitraum aus den 19 unten aufgeführten Personen.

## Vorsitzender

*Prof. Dr.-Ing. Erich R. Reinhardt*  
Medical Valley  
Erlangen

## Stellvertretender Vorsitzender

*Prof. Dr. Gábor Székely*  
Institut für Bildverarbeitung  
ETH Zürich

## Forschungsförderung

*Dr. Rainer Jansen*  
Ministerialdirigent a.D. (ehem. BMBF)  
Königswinter

*Dr. Steffen Lüsse*  
Ministerium für Wissenschaft, Wirtschaft und Verkehr  
des Landes Schleswig-Holstein  
Kiel

*Dr. Ursula Niebling*

Die Senatorin für Bildung, Wissenschaft und Gesundheit  
Referat »Wissenschaftsplanung und Forschungsförderung«  
Bremen

## Industrie

*Marcus Kirchhoff*  
MeVis Medical Solutions AG, Bremen

*Dr. Bernd Gewiese*  
Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten

*Prof. Dr. Hans Maier*  
Bayer Schering Pharma AG, Berlin

*Walter Märzendorfer*  
Siemens AG, Erlangen

## Medizin

*Prof. Dr. med. Hans-Peter Bruch*  
Klinik für Chirurgie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Lübeck

*Prof. Dr. med. Klaus Jochen Klose*  
Klinik für Strahlendiagnostik  
Philipps-Universität Marburg

*Prof. Dr. med. Maximilian Reiser*  
Institut für Klinische Radiologie  
Ludwig-Maximilians-Universität  
München

*Prof. Dr. med. Ulrich Sure*  
Klinik für Neurochirurgie  
Universitätsklinikum Essen



## Wissenschaft

*Prof. Dr. Jürgen Hennig*  
Abteilung Röntgendiagnostik  
Universitätsklinikum Freiburg

*Prof. Dr. Willi A. Kalender, Ph.D.*  
Institut für Medizinische Physik  
Universität Erlangen-Nürnberg

*Prof. Ron Kikinis, M.D.*  
Surgical Planning Laboratory  
Harvard Medical School  
Boston

*Prof. Dr. med. Heinz-Peter Schlemmer*  
Abteilung Radiologie  
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

## Universität Bremen / Jacobs University

*Prof. Dr. Jens Falta*  
Institut für Festkörperphysik  
Universität Bremen

*Dr. Alexander Ziegler-Jöns*  
Vice President University Development  
Jacobs University Bremen

---

Bildunterschrift:

Teilnehmerinnen und Teilnehmer der 4. Kuratoriumssitzung von Fraunhofer MEVIS am 14. Juni 2012 auf dem Campus der Jacobs University in Bremen.

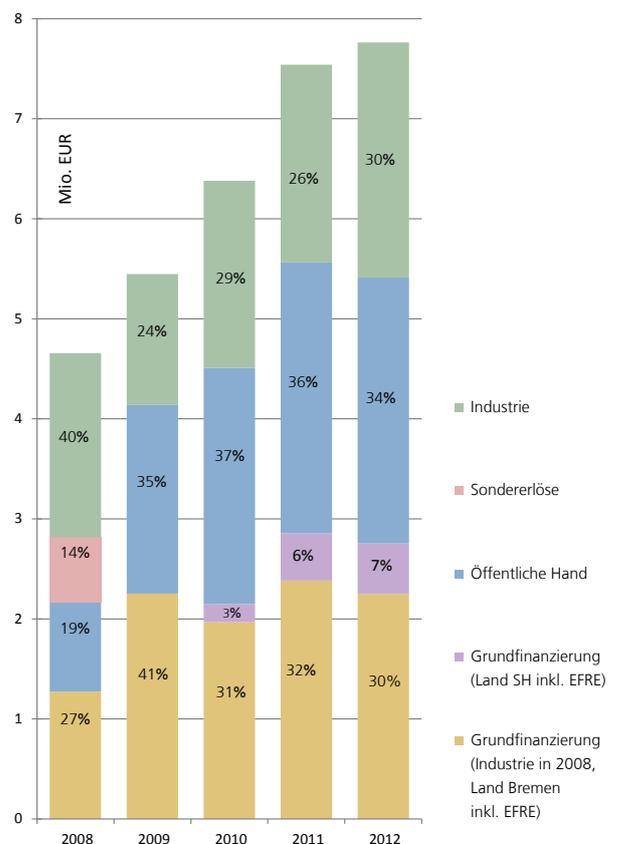
## Haushalts- und Ertragsentwicklung

Das Jahr 2012 war für Fraunhofer MEVIS weiterhin von Wachstum geprägt. Gegenüber dem Vorjahr (VJ) wuchsen die Erträge des Gesamtinstituts um +3% (VJ +18%; davon +4%-Punkte durch die PG Lübeck) auf 7.761 TEUR (VJ 7.540 TEUR) an. Die Industrieerträge und sonstigen Erträge wuchsen mit +19% wieder stärker gegenüber dem Vorjahr (+6%). Hierbei spielten u.a. die ersten Erfolge der neuen Akquisitionsstrategie eine wichtige Rolle. Hinzu kommt, dass es in Lübeck gelang Industrieprojekte in signifikanter Höhe zu realisieren (183 TEUR). Gegenüber dem Vorjahr entwickelten sich die Erträge der Grundfinanzierung mit -4% (VJ +33%) leicht rückläufig. Hierbei ist die Entwicklung der beiden Standorte gegenläufig. Während in Bremen der Grundfinanzierungsanteil um -6% (VJ +21%) sank, wuchs der Anteil der Grundfinanzierung in Lübeck um +7% (VJ +163%). Die Erträge aus öffentlich geförderten Projekten sanken gegenüber dem Vorjahr um -2% (VJ +15%). Hier machte sich das Auslaufen des BMBF-Projektes DOT-MOBI bemerkbar, was aber durch Projekte mit anderen Fraunhofer-Instituten teilweise kompensiert werden konnte.

Der Betriebshaushalt (BHH) in Bremen ist in 2012 nur marginal gewachsen. Insgesamt ist der Bremer Haushalt sogar gegenüber dem Vorjahr um rund 120 TEUR (-2%) gesunken. Das ist primär dadurch begründet, dass es im Vorjahr durch die teilweise Realisierung des Kauf des MRT-Scanners besondere Effekte im Investitionshaushalt (IHH) gab. In Lübeck hingegen ist der Betriebshaushalt wie erwartet stark gewachsen (+86%), während der Investitionshaushalt um knapp die Hälfte niedriger ausgefallen ist als im Vorjahr. In Summe ist die Haushaltsentwicklung weiter positiv wachsend.

Gesamthaushalt in TEUR:

	2008	2009	2010	2011	2012
BHH:	4 103	5 121	6 162	6 981	7 401
IHH:	281	326	218	559	360
<b>Gesamt</b>	<b>4 383</b>	<b>5 446</b>	<b>6 380</b>	<b>7 540</b>	<b>7 761</b>



Gesamterträge in TEUR im Zeitraum 2008 bis 2012 (seit 2010: Bremen und Lübeck)

Haushaltsentwicklung Lübeck in TEUR:

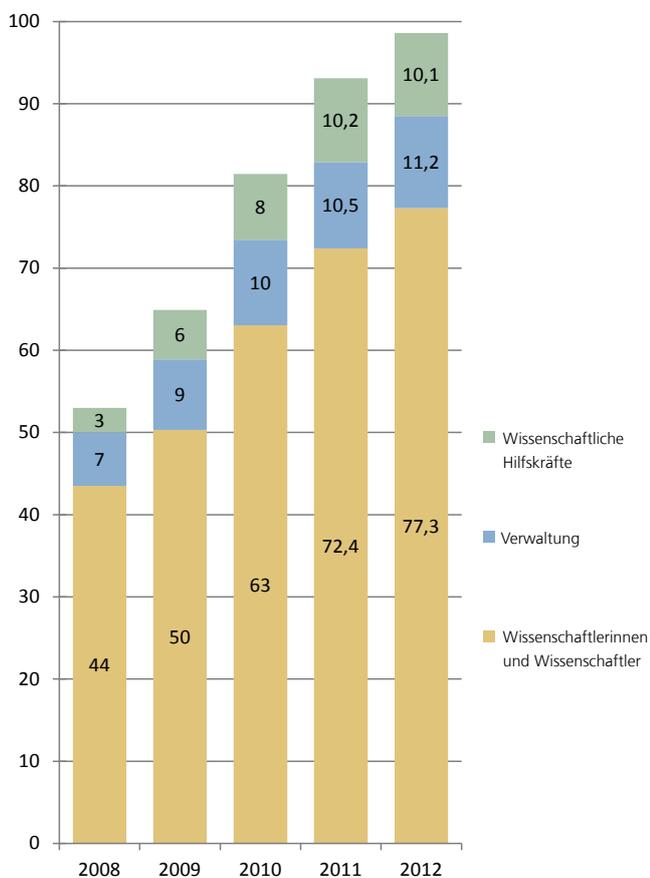
	2008	2009	2010	2011	2012
BHH:	0	0	160	446	828
IHH:	0	0	23	91	49
<b>Gesamt</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>182</b>	<b>537</b>	<b>877</b>

Haushaltsentwicklung Bremen in TEUR:

	2008	2009	2010	2011	2012
BHH:	4 103	5 121	6 002	6 535	6 574
IHH:	281	326	195	468	311
<b>Gesamt</b>	<b>4 383</b>	<b>5 446</b>	<b>6 197</b>	<b>7 003</b>	<b>6 884</b>

## Personalentwicklung

Auch im Jahr 2012 wuchs die Belegschaft von Fraunhofer MEVIS weiter an. Die Zahl der wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter erhöhte sich um knapp fünf Stellen oder +7% (VJ +15%), die Zahl der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in der Verwaltung stieg mit knapp einer Stelle ebenfalls um +7% (VJ +1%) an. Die Zahl der wissenschaftlichen Hilfskräfte sank leicht um -1% (VJ +28%). Insgesamt wurden bei Fraunhofer MEVIS im Jahr 2012 gut fünf neue vollzeitäquivalente Stellen geschaffen (+2 in Bremen; +3 in Lübeck).



Personalentwicklung (vollzeitäquivalente Stellen zum Jahresende)  
im Zeitraum 2008 bis 2012 (seit 2010: Bremen und Lübeck).

# DIE FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT AUF EINEN BLICK

Forschen für die Praxis ist die zentrale Aufgabe der Fraunhofer-Gesellschaft. Die 1949 gegründete Forschungsorganisation betreibt anwendungsorientierte Forschung zum Nutzen der Wirtschaft und zum Vorteil der Gesellschaft. Vertragspartner und Auftraggeber sind Industrie- und Dienstleistungsunternehmen sowie die öffentliche Hand.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt in Deutschland derzeit 66 Institute und selbstständige Forschungseinrichtungen. Mehr als 22.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, erarbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 1,9 Milliarden Euro. Davon fallen 1,6 Milliarden Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Über 70 Prozent dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Knapp 30 Prozent werden von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen erarbeiten können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

Internationale Niederlassungen sorgen für Kontakt zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

Mit ihrer klaren Ausrichtung auf die angewandte Forschung und ihrer Fokussierung auf zukunftsrelevante Schlüsseltechnologien spielt die Fraunhofer-Gesellschaft eine zentrale Rolle im Innovationsprozess Deutschlands und Europas. Die Wirkung der angewandten Forschung geht über den direkten Nutzen für die Kunden hinaus: Mit ihrer Forschungs- und Entwicklungsarbeit tragen die Fraunhofer-Institute zur Wettbewerbsfähigkeit der Region, Deutschlands und Europas bei. Sie fördern Innovationen, stärken die technologische Leistungsfähigkeit, verbessern die Akzeptanz moderner Technik und sorgen für Aus- und Weiterbildung des dringend benötigten wissenschaftlich-technischen Nachwuchses.

Ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bietet die Fraunhofer-Gesellschaft die Möglichkeit zur fachlichen und persönlichen Entwicklung für anspruchsvolle Positionen in ihren Instituten, an Hochschulen, in Wirtschaft und Gesellschaft. Studierenden eröffnen sich an Fraunhofer-Instituten wegen der praxisnahen

Ausbildung und Erfahrung hervorragende Einstiegs- und Entwicklungschancen in Unternehmen.

Namensgeber der als gemeinnützig anerkannten Fraunhofer-Gesellschaft ist der Münchner Gelehrte Joseph von Fraunhofer (1787–1826). Er war als Forscher, Erfinder und Unternehmer gleichermaßen erfolgreich.



# MEDICAL IMAGE COMPUTING

## SCHLÜSSELTECHNOLOGIE DER MEDIZINTECHNIK

Die medizinische Bildgebung bildet längst eine der zentralen technologischen Säulen der Gesundheitsversorgung und ist heute ein wesentlicher Motor des medizinischen Fortschritts. Seit Entdeckung der Röntgenstrahlung im Jahr 1895 hat die medizinische Bildgebung eine rasante Entwicklung durchlaufen und hochkomplexe Bildakquisitionstechnologien hervorgebracht wie die Computer- und Magnetresonanztomographie; und die Entwicklung hin zu höheren Auflösungen, neuen funktionellen Kontrasten und höheren Geschwindigkeiten ist noch längst nicht abgeschlossen.

Durch die konsequente Digitalisierung der radiologischen Bildinformation ab Mitte der 1990er Jahre vollzieht sich ein grundlegender Wandel in der Medizin: Einer technologisch höchstentwickelten Scanner-Technologie mit einer ständig wachsenden Flut medizinischer Bilddaten steht ein noch immer eklatanter Mangel an ebenso leistungsfähigen und problemangepassten Software-Methoden gegenüber, so dass ein Großteil der prinzipiell verfügbaren Information ungenutzt bleibt.

Eine neue Disziplin – Medical Image Computing – entsteht mit dem Ziel, die in den Bilddaten verborgenen Informationen hocheffizient zu erschließen, zuverlässig zu quantifizieren und zu neuen Verfahren der computergestützten Bildgebung zu kombinieren, und auf diesem Wege zu substanziellen Verbesserungen sowie zur Komplexitätsreduktion in der klinischen Diagnostik und Therapie beitragen.

### Situation in Deutschland

Sowohl in der Industrie als auch in der Forschung beginnt man hierzulande die Bedeutung und das enorme Potenzial des Medical Image Computing zu erkennen. Während die deutsche Industrie jedoch bei der bildgebenden Gerätetechnik weltweit eine Spitzenposition einnimmt, verliert sie auf dem Gebiet des Medical Image Computing im internationalen Vergleich zunehmend den Anschluss.

Medical Image Computing ist auf dem besten Weg, zu einer strategischen Schlüsseltechnologie zu werden, welche die Voraussetzungen für eine evidenzbasierte Medizin schafft, die ganz wesentlich auf Quantifizierung, Reproduzierbarkeit und

Vergleichbarkeit basiert (Stichwort »Messen schafft Wissen«). Bei näherer Betrachtung wird deutlich, dass erst durch Medical Image Computing eine objektive, naturwissenschaftliche Modellbildung im Bereich der bildgebenden Medizin ermöglicht wird. Hierdurch entsteht die Grundlage für:

- bildgestützte Assistenzsysteme wie Computer Aided Diagnosis (CAD) und Image Guided Therapy (IGT),
- eine Informationsgewinnung, die das menschliche Auge ergänzt und in der spezifischen Qualität und Zuverlässigkeit weit über dessen Fähigkeiten hinausgeht,
- den Aufbau einer dringend benötigten Fehlerkultur im Bereich der medizinischen Bildgebung,
- eine intelligente Bildgebung mit reduzierter Dosis und Messdauer sowie für
- die Anhebung der medizinischen Versorgungsqualität in der Spitze und in der Breite.

Die Fraunhofer-Gesellschaft mit einer breiten, fächerübergreifenden Kompetenz in den Feldern der Medizintechnik und Lebenswissenschaften kann hier einen signifikanten Beitrag leisten. Ein guter Teil der Fraunhofer-Institute befasst sich thematisch eng mit der Entwicklung von Hard- und Software für die Medizintechnik sowie mit entsprechenden Problemen im Bereich der Life Sciences. Eine genuine Kompetenz dieser Institute ist die schnelle Umsetzung von Forschungsergebnissen in Produkte – einer der wichtigsten Aspekte der Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Medizintechnik.

Es ist kritisch anzumerken, dass der in Deutschland geführte Strategieprozess »Innovationen in der Medizintechnik« das Thema Informations- und Kommunikationstechnik (IuK) und im Besonderen die Disziplin des Medical Image Computing bislang kaum direkt als inhärenten Teil begreift, sondern vielmehr als separate Technologiebereiche nennt. Im internationalen Vergleich zeigen sich hier in der Tat strukturelle Defizite. In vielen anderen Industrienationen findet man eine deutlich bessere Verzahnung der bildbasierten, medizinischen Forschung mit der naturwissenschaftlichen Forschung, nicht nur in den USA und in Japan, sondern etwa auch in den Niederlanden und Frankreich.

In der Tat fehlt in Deutschland bis heute eine starke, klinisch orientierte und gleichzeitig naturwissenschaftlich fundierte Forschungsgemeinschaft im Bereich der bildbasierten Medizin.

Wenngleich die genannten Bereiche um das Medical Image Computing in den wenigsten der bisherigen nationalen Förderprogramme hinreichend abgebildet sind, so beginnen Industrie und Förderpolitik doch zu erkennen, dass in dem weiten Gebiet der medizinischen Bildgebung mittlerweile bereits ein beträchtlicher Teil der Innovation alleine durch Image Computing erreicht wird. Die differenzierenden Merkmale von Medizinprodukten sind längst nicht mehr die Hardware-Komponenten, sondern bereits in einer Vielzahl der Fälle der durch Software erreichte Mehrwert. Betrachten wir die bildbasierte Medizin, etwa bezogen auf epidemiologisch und volkswirtschaftlich wichtige Erkrankungen wie Krebs, Alterserkrankungen und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, so wird schnell deutlich, welche Wirkung von dem konsequenten Einsatz sowie der Weiterentwicklung des Medical Image Computing ausgehen kann.

#### **Naturwissenschaftliche Modellbildung und quantitative Bildgebung**

Im Vergleich zu den Naturwissenschaften ist die medizinische Bildgebung und im speziellen die Radiologie seit ihrer Entstehung bis in die letzten Jahre eine »Bildwissenschaft« geblieben, bei der die visuelle Befundung mit empirischer Validierung im Vordergrund stehen. Der fortschreitenden Digitalisierung aller radiologischen Modalitäten ist es nun geschuldet, dass neben die interpretatorische Bildbetrachtung die messende Bildauswertung tritt. Diese bildet basierend auf dem analytischen Verständnis der zugrunde liegenden komplexen physikalischen Messprozesse die Grundlage für eine neue, quantitative medizinische Bildgebung.

Durch Anerkennung dieser quantitativen Disziplin als wertgebende Ergänzung könnte der bildbasierten Medizin bei entsprechend langfristig ausgelegten Fördermaßnahmen ein dichtgewebtes Netz des Wissens und der Methoden der modernen Natur- und Informationswissenschaften zur Verfügung

stehen (Stichwort »quantitative Bildgebung«). Es ermöglicht eine gänzlich neue interdisziplinäre Qualität des Wissenstransfers und eine ernsthafte naturwissenschaftliche Modellbildung und ebnet dadurch den Weg zu einer genuin quantitativen Beurteilung pathophysiologischer Veränderungen von Morphologie, Funktion und Metabolismus.

#### **Komplexitätsreduktion und Informationsmanagement**

Im medizinischen Umfeld ist die Anforderung der Zusammenführung von Daten und Information zur Wissensextraktion in besonderer Weise gegeben. Technologisch hochentwickelte Systeme der modernen Medizindiagnostik erzeugen in kürzester Zeit große Mengen an Bilddaten, auf deren Basis, wie oben dargelegt, Informationen über den individuellen Krankheitszustand gewonnen werden. Nur mit den Methoden des Medical Image Computing können diese Daten zu klinisch relevanten Informationen verdichtet werden, welche das darin enthaltene Potenzial für die klinische Diagnose und Therapie voll ausschöpfen. Es ist derzeit in praktisch allen angrenzenden klinischen Prozessen spürbar, dass die fortschreitende technische Entwicklung die interpretierenden Ärztinnen und Ärzte durch die entstehende Informationsflut deutlich überfordert und zu Fehlern führen kann. Die dringend benötigte Komplexitätsreduktion kann nur sinnvoll über eine zuverlässige und konsequente Zusammenführung und Verdichtung der verschiedenartigen Informationen sowie über neuartige Wege der Informationspräsentation (Stichwort »Human Computer Interaction«) in einer intelligenten Art und Weise erfolgen.

#### **Dezentralisierung und wissensbasierte Lösungen**

Zudem verlagern sich Datenspeicherung, Informationsverarbeitung und -visualisierung zunehmend auf verteilte Strukturen. Das in anderen Zusammenhängen propagierte »Cloud Computing« sowie verwandte Technologien werden umwälzende Effekte auf die Medizin im Allgemeinen sowie auf die Prozesse der bildbasierten Medizin und den Umgang mit bildbasierten Informationen im speziellen zeigen. Die

systematische Wissensextraktion kann auf diesem Wege auf patientenindividuellen Daten aufbauen, welche konsistent über Klinikgrenzen hinweg erfasst wurden. Es wird eine medizinische Leistungserbringung ermöglicht, die längst nicht mehr auf den Ort der Klinik beschränkt ist und sowohl menschliche als auch automatisierte Leistungen weltweit umfasst, bis hin zu einer vollwertigen Unterstützung portabler Endgeräte, die sämtliche Interaktionsmöglichkeiten auch am Patientenbett, zuhause oder unterwegs anbieten. In der Folge entsteht eine vollkommen neue Qualität der computerunterstützten Diagnose mit enormem gesundheitsökonomischem Potenzial, aber auch mit immensen Herausforderungen an die damit verbundenen rechtlichen Implikationen einschließlich einer konsequenten Qualitätssicherung und Risikoanalyse.

### **Intelligente Bildgebung**

Die medizinische Bildgebung arbeitet traditionell mit einer klaren Trennung der Datenerfassung auf der einen und der Datenauswertung auf der anderen Seite. Diese Trennung hat in der klinischen Realität zur Folge, dass zunächst sämtliche Bilddaten in einem zentralen Archiv gespeichert und von dort aus der weiteren Beurteilung zugeführt werden. In praktisch allen Anwendungsgebieten treten dabei zwei Effekte auf: Es wird über umfangreiche, vorab festgelegte Protokolle ein Ausmaß an Bilddaten erzeugt, welche in der Regel nur zum Teil einen Beitrag zum diagnostischen Ergebnis liefern, und umgekehrt wird oftmals erst im Nachhinein erkennbar, dass spezifische weitere Bilddaten nötig sind bzw. gewesen wären, um eine gleichbleibend hohe diagnostische Qualität im Einzelfall zu gewährleisten, oder dass aufgrund von Patientenbewegung, suboptimaler Kontrastmittelgabe oder Bildartefakten eine erneute Aufnahme indiziert ist.

Um die besten Ergebnisse mit minimalem Aufwand zu erhalten, ist es aber sinnvoller, Bildgebung und Bildanalyse enger zu verzahnen und gemeinsam zu optimieren (Stichwort »Ko-Optimierung«). Nicht nur in der klinischen Anwendung, auch im Bereich der Forschung und Entwicklung sind diese beiden Bereiche noch weitestgehend getrennt. Es wird er-

hebliche technologische und organisatorische Anstrengungen bedeuten, diese Trennung nachhaltig zu überwinden und den Grundstein für eine gemeinsame Optimierung von Datenerzeugung und -auswertung zu legen. Fraunhofer MEVIS könnte hier gemeinsam mit seinen Kooperationspartnern weltweit eine Vorreiterrolle einnehmen. Das Anwendungsfeld schließt sowohl die Erfordernisse der späteren visuellen Befundung als auch die automatisierte und quantitative Analyse bereits während des Messprozesses ein. In der Konsequenz führt das dazu, auch den Prozess der Umwandlung der Messdaten in Bildinformation zu überdenken und grundlegend neu zu bewerten. Bei vielen heutigen bildgebenden Verfahren gehen durch die Rekonstruktion der Bilddaten aus den primären Messdaten Informationen verloren, welche für die quantitative Analyse sowie für nachfolgende Auswertungen von großem Wert sein können.

Das Forschungsgebiet der intelligenten Bildgebung, das auf eine grundlegend neue, engere Verzahnung von Bildgebung und Bildanalyse abzielt, birgt ein immenses Potenzial hinsichtlich zuverlässigeren, effizienteren, hochwertigeren und patientenschonenderen Bildgebungsverfahren. Die Komplexität der Fragestellung bedingt einen Zusammenschluss komplementärer und in den jeweiligen Teilgebieten exzellenten Forschungs- und Entwicklungseinrichtungen, um diesen Prozess konsequent ausführen zu können.

### **Prognose- und Risikomodellierung**

Medical Image Computing sowie die dadurch mögliche naturwissenschaftliche Modellbildung schafft neben der Quantifizierung und der computergestützten Diagnostik auch die Grundlage für die wissenschaftlich fundierte Extrapolation der Bilddaten hinsichtlich der Risikobewertung sowie der Prognose therapeutischer Eingriffe und Handlungsoptionen. Auf diesem Wege lassen sich auf Basis der Bildgebung klinisch wertvolle Informationen erschließen, welche dem menschlichen Auge prinzipiell unzugänglich sind (Stichwort »Bildgebung jenseits des Auges«). Mit anderen Worten, die Daten bildgebender Modalitäten liefern eine für die Diagnose und insbesondere für die Therapie unvollständige Darstellung – also lediglich einen

Schnappschuss der tatsächlich relevanten morphologischen, funktionellen und metabolischen Prozesse.

Die biophysikalische Modellierung und Simulation erlaubt einen Zugang zu Informationen, die durch die Bildgebung alleine nicht zur Verfügung stehen. Die Folge sind gänzlich neue diagnostische (Beispiele Blutflusssimulation, Herzfunktionsdiagnostik) sowie optimierte therapeutische Möglichkeiten (Beispiele Simulation der Thermoablation von Tumoren, quantitative Analyse chirurgischer Risiken). Viele innovative und klinisch hochrelevante Therapieverfahren (wie beispielsweise Radiotherapie, fokussierter Ultraschall, sogenannte »targeted drug delivery«) können ihr Potenzial nur mithilfe solch detaillierter, vorausschauender Berechnungen entfalten.

### **Neue Ansätze transdisziplinärer Forschung und Entwicklung**

Anders als bei der hardwarenahen medizintechnischen Entwicklung wird es im Bereich des Medical Image Computing von wesentlicher Bedeutung sein, eine enge transdisziplinäre Verzahnung mit allen relevanten Bereichen der Diagnose und Therapie zu sichern. Um zeitnah bestmögliche Softwareergebnisse mit hoher klinischer Relevanz zu erzielen, bedarf es einer intensivierten Anstrengung, die Kooperation zwischen Medizinern und Wissenschaftlern weiter zu befördern. Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in den Jahren 2001-2006 als Einzelmaßnahme geförderte virtuelle Institut VICORA besaß hierfür Vorbild- und Pilotcharakter.

Dem gegenüber steht eine nicht minder große technologische Herausforderung. Um die entstehenden Softwareassistenten künftig möglichst nahtlos in innovative Medizinprodukte transferieren zu können, müssen standardisierte sowie effizient erweiterbare Schnittstellen in enger Abstimmung mit der Industrie erarbeitet und laufend aktualisiert werden. Einschließlich der Perspektive der oben genannten verteilten Prozesse lassen sich modulare Applikationen entwickeln, die vielseitig und flexibel einsetzbar sind, sowie Plattformen und Netzwerke, welche die horizontale sowie vertikale Kooperation zwischen Medizin, Forschung und Industrie stärken.

In der Summe ergeben sich neue Gestaltungsmöglichkeiten für produktnahe Entwicklungen, die wesentlich anwendungsorientierter sind und schneller als bisher umgesetzt werden können. Nicht zu vernachlässigen sind dabei die Bedürfnisse, bereits während der anwendungsorientierten Forschungsphase eine durchgehende Softwarequalität zu gewährleisten, welche die Basis für die spätere klinische Erprobung, Validierung und Zulassung als Medizinprodukt darstellt.

*Horst K. Hahn*

# KLINISCHE UND TECHNOLOGISCHE ARBEITSSCHWERPUNKTE

## ÜBERBLICK

Die zuvor benannten Arbeitsfelder der naturwissenschaftlichen Modellbildung und quantitativen Bildgebung, Komplexitätsreduktion und Informationsmanagement, Dezentralisierung und wissensbasierten Lösungen, intelligenten Bildgebung sowie Prognose- und Risikomodellierung waren wegweisend für die strategische Ausrichtung von Fraunhofer MEVIS.

Fraunhofer MEVIS bezieht sein Selbstverständnis aus der durchgehend medizinischen Fokussierung, welche es erlaubt, eine tiefe Durchdringung und vielseitige Fachkompetenz in diesem Markt darzustellen. Diese Fokussierung, gekoppelt mit einer ausgeprägten methodischen Kompetenz, zeichnet Fraunhofer MEVIS gegenüber anderen akademischen, außeruniversitären und industriellen Forschungseinrichtungen und -institutionen aus und ist vermutlich weltweit als Alleinstellungsmerkmal anzusehen. Die Strategie von Fraunhofer MEVIS beinhaltet, diesen Kurs eines auf die Medizin konzentrierten Brancheninstituts weiter zu verfolgen und auszubauen.

Die beiden Geschäftsfelder der klinischen Computerunterstützung sowie der Studienunterstützung mit Implikationen auf die Pharmaindustrie ergänzen sich dabei in hervorragender Weise. Entwickelte Methoden werden dabei im Rahmen größerer klinischer und präklinischer Studien wertschöpfend genutzt und validiert, was im Einzelfall einen Technologievorsprung für die spätere Einführung in die klinische Routine bedeuten kann. Ebenso ist die spezialisierte Methodenkompetenz, die Fraunhofer MEVIS durch die vielfältigen klinischen Projekte erlangt hat, Grundlage für die schnelle Umsetzung in neueren Studienkonzepten, welche mittlerweile regelmäßig auch eine zuverlässige Quantifizierung und Visualisierung komplexer Bilddaten erfordern.

Derzeitige klinische Anwendungen der von Fraunhofer MEVIS entwickelten Lösungen fokussieren sich auf Tumorerkrankungen in Leber, Lunge, Gehirn, Brust und Prostata sowie epidemiologisch häufige, zumeist degenerative Erkrankungen von Lunge, Gehirn und Herz-Kreislaufsystem. Dabei wird die Früherkennung und Diagnostik sowie die Planung, Durchführung und Kontrolle unterschiedlichster Therapieverfahren adressiert. Die Forschungsplanung und strategische Ausrichtung wird maßgeblich von den sogenannten Domains begleitet.

In der Anwendungsdomain Leber stehen die CT- und MRT-basierte Planung und Risikoanalyse von onkologischen Leberresektionen wie auch die minimalinvasiven Therapieansätze, beispielsweise Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation und hochfokussierter Ultraschall im Mittelpunkt. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Planung und Risikoanalyse von Leberlebendspenden, die vor allem im asiatischen Raum eine weite Verbreitung haben.

Chirurgische Planung und Risikoanalyse ist auch ein zentraler Anwendungsbereich für onkologische Lungenerkrankungen, der stark von den Arbeiten zur Leberoperationsplanung profitiert. Zusätzlich wurden in den letzten Jahren in enger Kooperation mit dem Universitätsklinikum Nijmegen Lösungen zur Früherkennung von Lungenkrebs und automatischen Detektion von Lungenrundherden mit CT entwickelt. Ein weiterer Schwerpunkt im Bereich Lungenerkrankungen ist die computergestützte Diagnose und Therapieplanung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. Hier kommen insbesondere Methoden zur CT-basierten, lokalen Quantifizierung von Lungenemphysemen, der quantitativen Vermessung von Durchmesser und Wanddicken der Bronchien sowie – MRT-basiert – der Quantifizierung von Perfusion und Ventilation zum Einsatz.

Die Anwendungsdomain Mamma konzentriert sich auf die Früherkennung, Diagnose und Therapieplanung von Brustkrebs. Neben den seit vielen Jahren bearbeiteten diagnostischen Verfahren der digitalen Mammographie und der Magnetresonanztomographie der Brust wurden in der jüngeren Zeit verstärkt multimodale Anwendungen erarbeitet, die auch neue diagnostische Methoden wie die Positronenemissionsmammographie (PEM), dreidimensionalen Ultraschall und Tomosynthese miteinbeziehen.

Ein Anwendungsschwerpunkt der Neuro-Domain ist die neurochirurgische Planung bei Hirntumoren auf Basis unterschiedlicher Magnetresonanzsequenzen. Dabei steht die Extraktion und Visualisierung von Target- und Risikostrukturen im Zentrum. Zum Einsatz kommt die Darstellung von Nervenfasern auf Basis der Diffusionsbildgebung, die Visualisierung funktioneller MRT-Daten, die Segmentierung von Tumoren sowie die multimodale Visualisierung von Gefäßstrukturen im Gehirn. Ein weiterer

Anwendungsbereich neben Hirntumoren ist die quantitative Diagnose und Verlaufskontrolle neurodegenerativer Erkrankungen wie multiple Sklerose und Alzheimer. Hier wurden neben MRT-basierten Verfahren auch Methoden zur Quantifizierung und Visualisierung spezieller PET-Tracer entwickelt.

Ein Schwerpunkt der kardiovaskulären Domain ist die CT- und MRT-basierte Diagnose der koronaren Herzkrankheit. Neben der Quantifizierung von Koronarstenosen kommen hier vor allem Methoden zur Quantifizierung der Myokardfunktion sowie zur Detektion und Quantifizierung minderperfundierter Myokardareale durch Perfusions- und Delayed Enhancement-Analysen zum Einsatz. Die fusionierte Darstellung von Gefäß- und Myokardanalyse erlaubt die Zuordnung von Koronarstenose und minderperfundiertem Myokardareal. Ein weiterer Schwerpunkt ist die nichtinvasive in-vivo Erfassung der patientenspezifischen Hämodynamik durch 4D geschwindigkeitscodierte Phasenkontrast-MRT.

Fraunhofer MEVIS hat auch eine Reihe organübergreifender Anwendungen entwickelt. Zur Verlaufskontrolle der systemischen Tumorthherapie ist die automatisierte CT- bzw. MRT-basierte volumetrische Quantifizierung von Metastasen in Lunge, Leber und Gehirn sowie vergrößerter Lymphknoten verfügbar. Neben der morphologischen Quantifizierung sind auch Anwendungen zur funktionellen Quantifizierung verfügbar, insbesondere durch eine modellbasierte Quantifizierung der Tumorperfusion auf Basis dynamischer MRT-Daten. Für die Strahlentherapie sind in den letzten Jahren Anwendungen entstanden, die die multimodale Therapieplanung durch Kombination von CT, MRT und PET morphologische, funktionelle und metabolische Informationen verknüpfen.

Insbesondere im Bereich der Leber- und Mammadiagnostik sind bei Fraunhofer MEVIS zunehmend Anwendungen zur Analyse digitaler histopathologischer Verfahren entstanden. Die Software kann verschiedene Gewebetypen und Zellstrukturen automatisch quantifizieren, um beispielsweise bei der Leber Rückschlüsse auf die Regenerationsaktivität oder den Verfettungsgrad des Gewebes zu ziehen.

Die folgenden Abschnitte fassen exemplarisch wichtige Entwicklungen bei Fraunhofer MEVIS zusammen, gegliedert nach den folgenden Themenschwerpunkten:

- Erforschung der Risiken unterschiedlicher Therapieoptionen
- Quantitative Charakterisierung pathologischer Prozesse
- Effektive elastische Bildregistrierung
- Optimierung der bildbezogenen klinischen Workflows
- Automatische Quantifizierung in der digitalen Pathologie
- Computerunterstützte Diagnose und Detektion (CAD)
- Optimierung der Bilderzeugung und Bildanalyse in der Magnetresonanztomographie
- Softwaretechnologie und Cloud-Computing
- Biophysikalische Modellierung therapeutischer Prozesse

# ERFORSCHUNG DER RISIKEN UNTERSCHIEDLICHER THERAPIEOPTIONEN

## Komplexe Diagnostik und Therapieentscheidung an der Leber

Allein in Deutschland erkranken jedes Jahr 6.000 Menschen an Leberkrebs. Dazu kommt eine noch größere Anzahl an sekundären Lebertumoren, die sich als Metastasen von Tumoren aus anderen Organen in der Leber ansiedeln. Für die Behandlung von Lebertumoren werden verschiedene Therapien angewandt, deren Auswahl von zahlreichen Faktoren abhängt und die mit verschiedenen Risiken verbunden sind. Hintergrund dieser Komplexität sind die vielfältigen Funktionen der Leber: sie reguliert den Stoffwechsel, stellt lebenswichtige Nährstoffe zur Verfügung, übernimmt einen Teil der energetischen Grundversorgung und filtert Giftstoffe aus dem Blut. Um all dies leisten zu können, verfügt die Leber über vier verschiedene Gefäßsysteme – Pfortader, Lebervenen, Arterien und Gallengänge – die alle hochgradig miteinander verwoben sind. Hinzu kommt, dass die Art und Weise wie eine Leber von Gefäßen durchzogen ist, von Mensch zu Mensch variiert. Die Therapieentscheidung ist daher nicht nur von der Erkrankung der Patientin oder des Patienten abhängig, sondern auch von der individuellen Anatomie und Funktion des Organes selbst.

Mögliche Therapieformen bei Lebertumoren sind kurative Ansätze (mit dem Ziel der Heilung) oder lebensverbessernde (palliative) Behandlungen. Zu den ersten Therapien zählen die chirurgischen Maßnahmen wie die operative Entfernung des Tumorgebietes (Teilleberresektion) und die Lebertransplantation. Hier unterstützt Fraunhofer MEVIS die Therapieentscheidung durch Software, mit der sich die individuelle, dreidimensionale Anatomie der Leber und ihrer Gefäße aus radiologischen Daten extrahieren und Risiken für verschiedene Schnittführungen berechnen lassen.

In Forschungsprojekten und im Rahmen einer kommerziellen Dienstleistung wurde diese Software bei mehr als 5.000 Leberresektionen eingesetzt.

Bei einer Teilleberresektion sind der Abstand zwischen Tumor und Blutgefäßen, das Volumen der Restleber und ihre Blutversorgung drei wichtige Risikofaktoren, die therapieentscheidend sein können. Darüber hinaus werden in einem aktuellen Projekt

Methoden optimiert, um die individuelle lokale Leberfunktion aus radiologischen Bilddaten abzuschätzen und so in Kombination mit dem Volumen die echte Restleberfunktion besser bestimmen zu können. Im Fall einer Leberlebenspende, bei der ein gesunder Mensch einen Teil seiner Leber spendet, wird mit Hilfe der Software das Risiko nicht nur für die Restleber, sondern auch für den zu spendenden Leberteil berechnet und ermöglicht so eine exakte und sichere Planung des Eingriffs für Spender und Empfänger.

Neben den chirurgischen Therapien werden minimalinvasive Leberinterventionen eingesetzt, die sowohl kurativ als auch palliativ sein können. Hierzu zählen die Ablationen, bei denen ein Applikator durch die Haut oder während der OP in den Tumor eingebracht wird, und der Krebsherd durch die eingebrachte Energie beispielsweise in Form von Strom (Radiofrequenzablation) oder Laserenergie (Laser-induzierte Thermoablation) zerstört wird. Bei diesen Thermoablationen besteht das Risiko, dass benachbarte Blutgefäße die eingebrachte Wärmeenergie abtransportieren und so potenziell die komplette Zerstörung des Tumors verhindert wird. Hier unterstützt Fraunhofer MEVIS die Entscheidung für oder gegen diese Therapie sowie deren detaillierte Planung mit Software, die für die individuelle Situation die Applikatorposition in 3D und die verschiedenen Parameter der Ablation optimiert. Details des Projektes werden im Abschnitt zur Radiofrequenz-Ablation beschrieben.

Eine weitere Tumorthherapie stellt die Beschallung mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) dar, bei der der Tumor infolge der Wärmebildung zerstört wird. Diese nicht-invasive Behandlungsmethode wird bei der Leber noch nicht routinemäßig eingesetzt, da durch Atembewegung und Abschirmung durch die Rippen besondere Herausforderungen bestehen. Fraunhofer MEVIS forscht hier in zwei Projekten an der Optimierung des Behandlungsplanes als auch an dessen Umsetzung (siehe Artikel zum fokussierten Ultraschall).

Die Funktion der Leber, die in verschiedenen Teilen des Organes unterschiedlich sein kann, ist von besonderem Interesse im Verlauf einer Strahlen- oder Chemotherapie oder bei Kombinationen von Therapien. Hier kann die computergestützte Auswertung von Kontrastmittelaufnahmen im zeitlichen

Verlauf, an denen Fraunhofer MEVIS forscht, helfen das lokale Perfusions- und Exkretionsverhalten zu quantifizieren. Zusammen mit einer Verlaufskontrolle der Tumoren können Erkenntnisse über die Gewebeschädigung wesentlich zur Entscheidung über die weitere Therapie beitragen. Mit der Leberfunktion im weiteren Sinne befasst sich das BMBF-Projekt Virtual Liver, an dem Fraunhofer MEVIS beteiligt ist. In diesem Forschungsnetzwerk werden grundlegende Mechanismen auf den Skalen von einzelnen Zellen bis hin zum gesamten Organ untersucht und modelliert. Eine detaillierte Vorstellung des Projektes findet sich auf der Projektseite Virtuelle Leber.

*Andrea Schenk*

## **Navigation als Basis hochpräziser lokaler Chirurgie und Intervention**

Die sichere Orientierung in einem komplexen Geflecht anatomischer Strukturen, deren individuelle Ausprägung von einem hohen Variantenreichtum geprägt ist und die sich im Zugriff variabel deformieren, ist eine zentrale Herausforderung in der Weichgewebeschirurgie. Bei Operationen an der Leber beispielsweise verzweigen zu- und abfließenden Gefäßsysteme sich in immer kleinere, feinere Verästelungen und enthalten sehr viel Blut. Werden Gefäße bei der Operation verletzt, kann dies zu einem raschen und hohen Blutverlust führen. Chirurgen stehen vor der Herausforderung, sich den Verlauf der Gefäßbäume mit ihren Verzweigungen aus den vorab erstellten radiologischen Bilddaten zu merken und während der OP im Kopf zu behalten, um den geplanten Schnitt sicher umzusetzen. Die Übertragung des geplanten Eingriffs und die Lage der damit verbundenen Risikostrukturen auf das reale Organ des Patienten müssen bislang fast ausschließlich im Kopf des Operateurs erfolgen. Immer wieder wird während chirurgischer Eingriffe die geplante Schnittführung unabsichtlich verlassen und so zum Beispiel Gefäße unbeabsichtigt verletzt. Eine Verbesserung der Orientierung im Operationsverlauf würde in hier zu einem deutlich geringeren Blutverlust während des Eingriffes führen. Kürzere Krankenhausaufenthalte und verringerte Komplikationsraten wären die positiven Folgen.

Mit Hilfe der bereits in der klinischen Routine zum Einsatz kommenden Planungssoftware von Fraunhofer MEVIS kann unter anderem die räumliche Lage der Lebergefäße bestimmt, dreidimensional rekonstruiert und visualisiert werden. Weiterhin ermöglicht sie die Planung eines optimalen Schnittes, um möglichst viel gesundes Gewebe verschonen zu können. Eine große Herausforderung bleibt aber: Wie können diese Planungsdaten während der Operation so zur Verfügung gestellt werden, dass sie bei der Positionierung und dem Einsatz der Instrumente direkt genutzt werden können? Eine zentrale Voraussetzung für den Erfolg neuer Unterstützungssysteme in der bildgeführten Chirurgie besteht darin, die entwickelten Lösungen so in den klinischen Ablauf zu integrieren, dass sie bei der Anwendung nicht als techniklastig empfunden werden, sondern intuitiv erfasst und genutzt werden können.

## **Navigierte Chirurgie zur exakten Planumsetzung**

Fraunhofer MEVIS verfolgt mehrere Strategien, um Lösungen für unterschiedliche klinische Szenarien im Bereich der intraoperativen und intrainerventionellen Unterstützung für bildgestützte Eingriffe bedienen zu können. Ausgangspunkt sind dabei von Fraunhofer MEVIS generierter Planungsdaten. Diese liefern räumliche Karten der individuellen Anatomie, die von modernen Navigationssystemen zur Orientierung genutzt werden. Wie die Position eines Autos mittels GPS heutzutage zuverlässig auf einer elektronischen Straßenkarte angezeigt werden kann, soll mit diesen Systemen die Position der chirurgischen Instrumente relativ zu den in dem Operationsplan identifizierten anatomischen Strukturen während des Eingriffes in Echtzeit verfolgt werden und so die Sicherheit und Genauigkeit der chirurgischen Umsetzung erhöht werden. Eine zentrale Herausforderung dabei ist, die dynamische Deformation des Gewebes während des Eingriffes verlässlich zu erfassen, die anatomische Karte also immer wieder der realen Patientensituation im Operationsverlauf anzupassen. Derzeit läuft eine breit angelegte multizentrische klinische Studie, die den Nutzen dieser Systeme für Patienten und Chirurgen im klinischen Alltag evaluiert. Ein erstes Navigationssystem eines Industriepartners,

das die bei Fraunhofer MEVIS entwickelten Planungsinformationen nutzt, ist am Markt erhältlich.

### **Intraoperative Visualisierung und Mobile Geräte zur Unterstützung der Orientierung im OP**

Ein zweiter Lösungsansatz konzentriert sich darauf, Verfügbarkeit und effiziente Interaktion mit den Planungsdaten im chirurgischen Umfeld zu erhöhen. Hier kommen Methoden der Augmented Reality zum Einsatz: Durch die Unterstützung von Standard-Schnittstellen kommerzieller Systeme können beispielsweise kritische Strukturen für die Neurochirurgie direkt im Operationsmikroskop den Bildern des Operationsgebietes überlagert werden. Die Anwendung vergleichbarer Konzepte im Bereich der offenen Chirurgie wird durch den Einsatz neuer technologischer Möglichkeiten vorangetrieben: Tablet-Computer wie das iPad sind inzwischen weit verbreitet und aufgrund ihres Formfaktors gut geeignet, die klinisch relevanten Daten quasi »in die Hände« zu legen. Hierdurch werden eine detaillierte, situationsabhängige Betrachtung der Daten und ein aktueller Abgleich mit der Realität im Operationssaal möglich. Fraunhofer MEVIS hat in diesem Jahr in enger Zusammenarbeit mit Professor Itaru Endo vom Yokohama City University (YCU) Hospital eine mobile Erweiterung des MEVIS LiverExplorers für das iPad entwickelt, welche die intraoperative Visualisierung und interaktive Exploration der komplexen Planungsdaten für die Leberchirurgie erlaubt. Das Tablet kann in einer sterilen Hülle von Chirurgen bedient werden und verursacht keine Verunreinigungen, etwa durch Lüftungen, wie ein Computer.

Eine Erweiterung der Anwendung besteht in einer Augmented Reality, die es erlaubt, die echte Leber des Patienten im OP mit der Kamera des Tablets zu filmen und die virtuellen Planungsdaten in Echtzeit halbtransparent darüber zu blenden.

Chirurgen sehen so direkt das Operationsgebiet und ergänzende Informationen, wie den Operationsplan und tiefer im Gewebe liegende, in der Realität noch nicht sichtbare Gefäße. Damit können Strukturen rechtzeitig wahrgenommen und zum Beispiel Gefäßverletzungen und daraus resultierender Blutverlust vermieden werden. Erste Einsätze dieses Systems im OP bei Prof. Endo am YCU Hospital in Japan belegen den Nutzen dieses Ansatzes als effektive Orientierungshilfe.

Für die Entwicklung effektiver Orientierungshilfen in der Chirurgie ist ein detailliertes Verständnis der Nutzungsanforderungen und der spezifischen Beschränkungen des chirurgischen Arbeitsplatzes wesentlich. Fraunhofer MEVIS unternimmt daher

zusammen mit chirurgischen Partnern intensive Anstrengungen, die Verfügbarkeit und effiziente Interaktion mit den Planungsdaten im chirurgischen Umfeld zu erhöhen. Zum einen werden Möglichkeiten realisiert, intraoperative Erkenntnisse direkt begleitend zum Verlauf des Eingriffs wieder in eine Anpassung der

*„Seit 2003 haben wir bei mehr als 60 Hepatektomien mit der präoperativen 3D-Simulations-Software von MEVIS Erfahrungen sammeln können. Im Vergleich zu Operationen vor der Nutzung der Software konnte der Blutverlust signifikant vermindert werden. Durch die Nutzung des iPads in dem OP Saal erhoffen wir uns eine weitere Verminderung des Blutverlustes, da die venösen Lebergefäße die Hauptquelle von intraoperativem Blutverlust darstellen. Wenn die intraoperative Nutzung des iPads eine präzise 3D-Darstellung der Lebervenenterritorien bieten kann, könnten Chirurgen die zugehörigen Gefäße besser identifizieren und Blutungen vermeiden. So würde der postoperative Krankenhausaufenthalt verkürzt und die Morbidität verringert werden können.“*

**Professor Itaru Endo, Yokohama University Hospital, Japan**

Planungsdaten einfließen zu lassen. Hierfür wurden alternative Methoden der Nutzereingabe – wie zum Beispiel Trägheitssensoren (»Wiimote«) oder Gestensteuerung – erprobt. Zum anderen ist die Reduktion der Planungsdaten auf die im jeweiligen Eingriffskontext wesentlichen Informationen ein wichtiger Schritt, um die kognitiven Anforderungen an die Chirurgen während der Operation auf ein sinnvolles Maß zu begrenzen: In modernen Unterstützungssystemen werden morphologische und funktionale, statische und dynamische Informationen zusammengeführt und für die bildgestützte Therapie verfügbar gemacht.

Die intraoperative Visualisierung dieser Daten stellt eine eigene Herausforderung dar. Eine wesentliche Rolle hierbei spielt die Entwicklung von mathematischen Modellen zur Bewertung der anatomischen Herausforderungen des Eingriffs, um so eine computergestützte Identifizierung kritischer Struk-

turen zu ermöglichen, die den in der intraoperativen Situation eingeschränkten kognitiven und interaktiven Möglichkeiten gerecht werden. Durch die modellhafte Erfassung klinischen Expertenwissens kann dabei erreicht werden, in der Vielfalt der Daten die für den jeweiligen Eingriff wesentlichen Informationen automatisch zu identifizieren und zu kompakten Karten der für den Eingriff relevanten lokalen anatomischen Situation zusammenzuführen. Bei der onkologischen Leberresektion begrenzen zum Beispiel die für die individuelle Operationsstrategie kritischen Strukturen den Korridor, in dem das Organ sicher durchtrennt werden kann. Die Aufmerksamkeit kann so gezielt auf die für den Erfolg als kritisch angesehenen Strukturen gelenkt werden. Darüber hinaus wird auch die Nutzung von im chirurgischen Kontext neuartigen Wahrnehmungskanälen, wie beispielsweise der Einsatz von Audio-Signalen, für die Orientierungsunterstützung erforscht. Um den Anwendern belastbares Wissen an die Hand geben zu können, werden mathematische Analysen und Modelle dahingehend erweitert, dass die Auswirkungen von Mess-, Rekonstruktions- und Modellierungsfehlern berücksichtigt werden.

Bei der Kommunikation numerisch erzeugter Resultate an die behandelnden Mediziner besteht zudem die komplexe Aufgabe, die jeweiligen Daten- und Modellunsicherheiten klar und unmissverständlich zu vermitteln. Die von Fraunhofer MEVIS entwickelten Methoden einer integrierten, kontextsensitiven Informationsdarstellung sind für die bildgestützte Chirurgie mittels Echtzeit-Überwachung und Visualisierung der räumlichen Zusammenhänge während einer Operation von wachsender Bedeutung.

*Stephan Zidowitz, Alexander Köhn*

## **Komplexe Diagnostik und Therapieentscheidungen an der Lunge**

Die Bedeutung von bildgebenden Modalitäten in Diagnose und Therapie von Lungenkrankheiten ist immens gewachsen, sowohl in der Radiologie, als auch in der Pulmologie, der Chirurgie und der Strahlentherapie. Dabei übersteigt der Informationsbedarf bei weitem die Möglichkeiten, die Mediziner

durch rein qualitative Betrachtung von Bildern verfügbar haben. Beispielhaft hierfür sind:

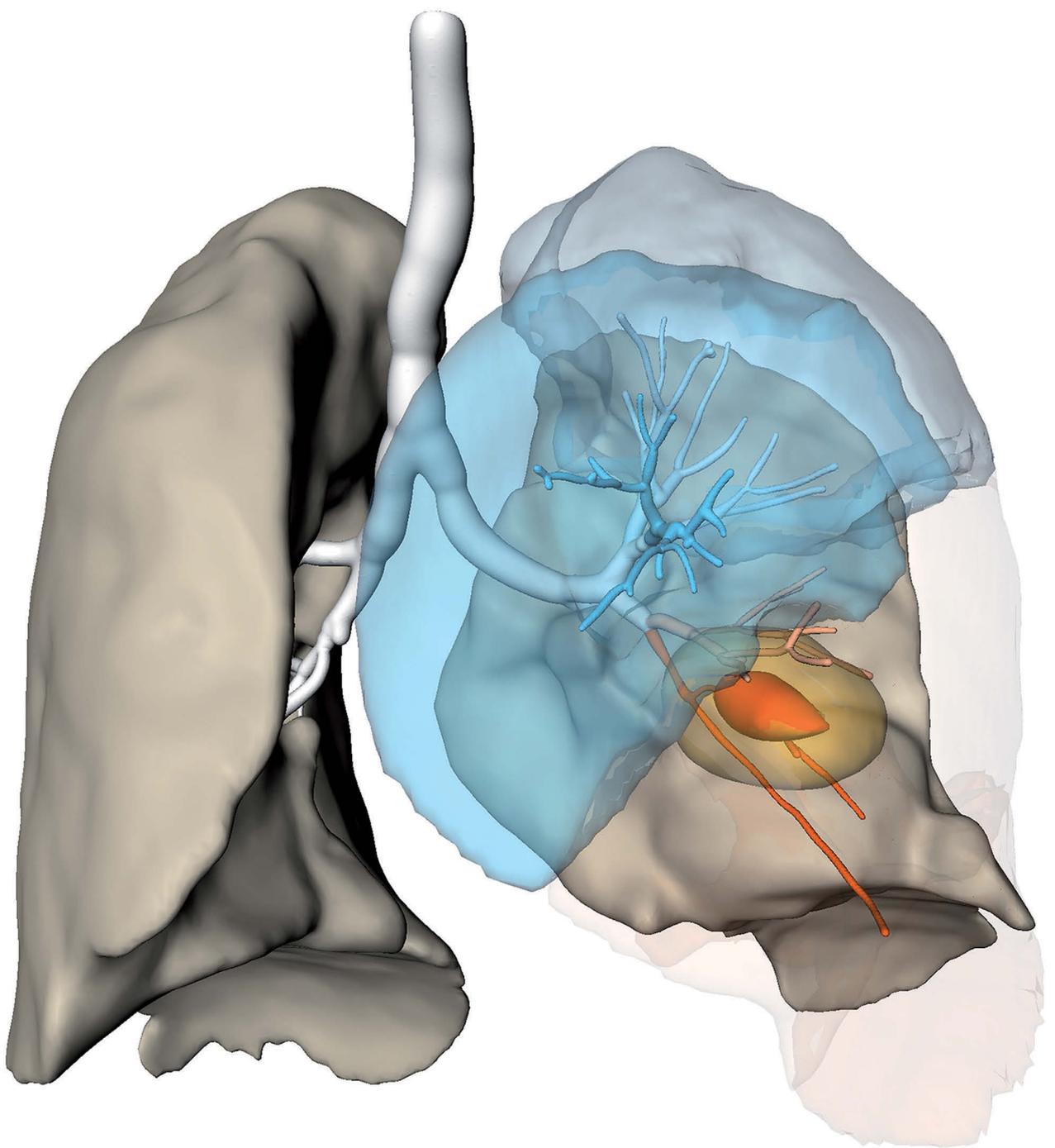
- die Problematik für Radiologen, bei der Krebsfrüherkennung einen gutartigen Rundherd von einem bösartigen zu unterscheiden,
- die Schwierigkeit für Pulmologen, nur aufgrund globaler Lungenfunktionswerte zu beurteilen, ob gegebenenfalls lokale Therapieformen einer Emphysemerkrankung angebracht sind,
- das Dilemma von Chirurgen, die auf einer beschränkten Informationsbasis Entscheidungen darüber treffen müssen, ob ein Patient operabel ist und welche Art von Operation kurativ durchgeführt werden kann,
- und die Problematik für Strahlentherapeuten, die gerne eine Vielzahl von Bildgebungsmethoden für eine für den Patienten optimale Therapie nutzen wollen, dazu aber aufgrund fehlender Integration nicht in der Lage sind.

### **COPD und Asthma**

Für die weit verbreitete und mit erheblichen Belastungen einhergehende chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) etablieren sich neue medikamentöse und auch minimalinvasive lokale Therapieformen. Diese erfordern eine zuverlässige Diagnose mit einer Erkennung von Subgruppen, sogenannten Phänotypen, die von unterschiedlichen Therapien profitieren. Diese Phänotypisierung muss mit einer objektiven Quantifizierung verbunden werden. Vor allem die zuverlässige Beurteilung morphologischer und funktioneller Kenngrößen gibt wichtige Hinweise für die Wahl patientenindividuell angepasster The-

---

*Risikoanalyse für die Planung einer Lungensegmentresektion. In dem Bild sind die zu resezierenden Segmente des linken Oberlappens ausgeblendet. Um den Tumor wird der Sicherheitssaum angezeigt, der mit reseziert werden muss. Wenn der Sicherheitssaum in kein Nachbarsegment des Oberlappens übergreift, kann die geplante Segmentresektion unter onkologischen Aspekten durchgeführt werden.*



rapieverfahren und ermöglicht das quantitative Monitoring von Therapieansprechen und Erfolg. Fraunhofer MEVIS hat in diesem Feld innovative Methoden entwickelt, die in der Lage sind, sowohl morphologische Kenngrößen, wie Ausmaß und Lokalisation emphysematöser Veränderungen, und Ausmaß der mit der Krankheit verbundenen entzündlichen und obstruktiven Veränderungen der Atemwege, als auch funktionelle Parameter, wie Lungendurchblutung und -ventilation, basierend auf CT- bzw. MRT-Daten quantitativ patientenindividuell zu erfassen.

### **Computertomographie**

Die CT-Bildgebung ist das Mittel der Wahl, um eine möglichst detaillierte Abbildung der Lunge und von pathologischen Veränderungen des Lungengewebes und der Atemwege zu erhalten. Durch die kombinierte Darstellung und regionale Analyse der Lunge im ein- und ausgeatmeten Zustand, welche durch die fortlaufenden technologischen Verbesserungen der CT-Scanner zur Reduktion der für einzelne Aufnahmen erforderlichen Strahlungs dosis ermöglicht wird, können darüber hinaus Einblicke in die dynamischen Prozesse der Lunge gewonnen und somit neben den rein morphologischen auch funktionelle Aspekte betrachtet werden. Die auf diese Weise gewonnenen Einblicke helfen, die für einen Patienten optimale Therapie zu wählen und Risiken von Eingriffen abzuschätzen. Darüber hinaus hilft die einheitliche Auswertung größerer Datenbanken bereits existierender Lungen-CT Aufnahmen von COPD Erkrankten im zeitlichen Verlauf, das Verständnis für die Entwicklungsprozesse der COPD weiter zu vertiefen.

Fraunhofer MEVIS entwickelt gemeinsam mit der Diagnostic Image Analysis Group Nijmegen in den Niederlanden und klinischen Kooperationspartnern Software (Cirrus Lung, vormals Pulmo3D und Airway Examiner) für die quantitative Analyse pathologischer Veränderungen der Lunge in in- und expirativen Lungen-CT Aufnahmen. Hierbei werden die CT-Datensätze zunächst vollautomatisiert analysiert und die Ergebnisse anschließend dem begutachtenden Radiologen präsentiert. In Kombination mit intuitiven Korrekturwerkzeugen ermöglicht

dies eine zuverlässige und schnelle Auswertung der Bilddaten. Die Komponenten der Software sind bereits seit mehreren Jahren weltweit erfolgreich im Rahmen von klinischen Studien im Einsatz oder werden derzeit in mehreren Kliniken im In- und Ausland evaluiert.

### **Magnetresonanztomographie**

Durch technische Weiterentwicklungen der MR-Bildgebung ist es seit einigen Jahren möglich, die Lunge mit unterschiedlichen, leistungsfähigen MR-Sequenzen zu scannen. Verschiedene Sequenzen erlauben sowohl eine morphologische als auch eine funktionelle Analyse. Insbesondere ist die bildbasierte Analyse der Lungenfunktion (Durchblutung und Ventilation) mittels MRT-Aufnahmen bei Diagnose und Therapieüberwachung von chronischen Lungenkrankheiten attraktiv. Im Vergleich zu etablierten Verfahren, wie zum Beispiel Lungenfunktionstests mittels Spirometrie, ermöglicht die MR-Bildgebung detailliertere Analysen des Zustands der Patientenlunge. So ist es dadurch möglich, Lungenfunktionsstörungen innerhalb der Lunge zu lokalisieren und gezielt zu behandeln. Die Durchführung von wiederholten Aufnahmen erlaubt es, den Therapieerfolg zu überwachen und eine unwirksame Therapie frühzeitig abbrechen. Dadurch wird der Körper des Patienten nicht unnötigerweise durch Medikamente belastet, und darüber hinaus können auch vermeidbare Kosten eingespart werden.

Fraunhofer MEVIS hat gemeinsam mit klinischen und technologischen Kooperationspartnern eine Analyse-Software (PulmoMR) für die visuelle und quantitative Auswertung von MRT-Aufnahmen der Lunge entwickelt. PulmoMR ermöglicht insbesondere eine lokalisierte Analyse der Durchblutung und der Ventilation der Lunge. Ein besonderes Anliegen war es dabei eine Software zu entwickeln, welche die Arbeitsschritte soweit möglich (teil-)automatisiert, um eine schnelle Auswertung der Bilddaten zu erlauben. PulmoMR wird momentan in mehreren nationalen und internationalen Universitätskliniken im Rahmen von klinischen Studien evaluiert.

## Lungenkrebs

Eine Früherkennung von Lungenkrebs kann die Überlebensaussichten verbessern. Ein Weg in diese Richtung sind routinemäßige Untersuchungen, sogenannte Screenings, von Risikogruppen wie starken oder langjährigen Raucherinnen und Rauchern. Dafür werden CT-Aufnahmen von der Lunge erzeugt und auf Auffälligkeiten, wie Lungenrundherde, untersucht. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Rundherdarten in der Lunge, die sich auf CT-Bildern in ihrer Größe, Lage, Form und Intensität unterscheiden. Besonders anspruchsvoll zu detektieren sind die Rundherde, die eine ähnliche Intensität haben wie das umliegende, gesunde Lungengewebe.

Um die radiologische Befundung zu unterstützen und um zu verhindern, dass Rundherde übersehen werden, werden spezielle Programme zur computerassistierten Detektion (CAD) entwickelt. Die CAD-Software findet automatisch Auffälligkeiten in der Lunge, die dann von Radiologen bewertet werden können.

Um zu beurteilen, ob ein Rundherd gutartig oder bösartig ist, wird das Wachstum betrachtet. Dafür wird einige Monate später eine weitere Aufnahme von der Lunge gemacht und das Wachstum des Rundherdes untersucht. Grundsätzlich wachsen bösartige Tumoren, während gutartige Läsionen sich nicht verändern oder kleiner werden. Um den Größenunterschied festzustellen wird in der Praxis oft der größte Durchmesser des Rundherdes vermessen und mit der späteren Aufnahme verglichen.

Studien haben jedoch gezeigt, dass sich das Wachstum wesentlich genauer und damit schneller bestimmen lässt, wenn anstatt des größten Durchmessers das Gesamtvolumen des Rundherds betrachtet wird. Das Volumen zu bestimmen ist mit herkömmlichen Programmen jedoch zeitaufwändig, da der Rundherd auf jeder Schicht im dreidimensionalen Bild konturiert werden muss.

Fraunhofer MEVIS hat ein CAD-System entwickelt, das Rundherde in der Lunge automatisch detektiert und nach ihrer Dichte klassifiziert. Im nächsten Schritt werden die Rundherde automatisch segmentiert, das Volumen bestimmt. Für Rund-

herde mit einer geringen Dichte, die sich im Kontrast kaum vom gesunden Lungengewebe abheben, wird eine speziell angepasste Segmentierungsmethode angewendet. Weitere CT-Aufnahmen von demselben Patienten werden so verarbeitet, dass korrespondierende Rundherde zugeordnet werden können und so das Wachstum bestimmt werden kann.

## Grundlagenforschung und Therapieunterstützung bei Lungenkrebs

Das Verständnis zur Entstehung und Wachstum von Tumoren ist die Voraussetzung zur Entwicklung von wirksamen Therapien oder zur Weiterentwicklung der Diagnostik. Die komplexe Natur der Tumorentstehung erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Molekular- und Zellbiologen, Mathematikern, Pathologen, Onkologen und Radiologen. Eine erfolgreiche Zusammenarbeit der Expertinnen und Experten dieser Fachrichtungen kann zur Entwicklung neuer Therapien führen bzw. den Einsatz bestehender verbessern. Allerdings ist eine Zusammenarbeit dieser sehr spezialisierten Fachrichtungen häufig schwierig. Die Erfahrung von Fraunhofer MEVIS bei der Analyse und Visualisierung von medizinischen Bilddaten kann hier eine Schnittstelle sein. Insbesondere der Schritt von den mikroskopischen Bildern der Pathologie zu den Bildern der Radiologie von MRT und CT ist sehr groß. Zum Verständnis des Tumorwachstums und der Wirkungsweise von Therapien sind aber sowohl die Vorgänge in den einzelnen Zellen als auch im ganzen Tumor von Bedeutung, vor allem weil inzwischen funktionelle radiologische Parameter wie Zelldichte, Blutfluss und –volumen, sowie diverse molekularbiologische Marker zur Verfügung stehen.

Fraunhofer MEVIS ist Teil des interdisziplinären Projektes LungSys ([www.lungsys.de](http://www.lungsys.de)), bei dem Experten aus der Molekularbiologie (DKFZ), der molekularen Bildgebung (UK Aachen), der Radiologie und der Pathologie (Thoraxklinik Heidelberg) eng zusammenarbeiten, um die Entstehung von Lungenkrebs und mögliche Therapien zu erforschen. Die Aufgabe von Fraunhofer MEVIS ist hierbei, eine Arbeitsplattform zu entwickeln, bei denen verschiedene Areale von Tumoren aus der Pathologie

mit den funktionellen Daten der Radiologie zu verknüpfen. Hierbei entwickelt die Projektgruppe Lübeck Rekonstruktionsmethoden, die aus hauchdünnen histologischen Schnitten wieder dreidimensionale Darstellungen der Tumoren erstellen. Dies ermöglicht es, alle molekularbiologischen Informationen räumlich zuzuordnen und sie dann in einem weiteren Schritt mit funktionellen Parametern wie Zelldichte oder Durchblutung abgleichen zu können. Diese Verfahren werden dann in einer Software vereint, die es Biologen und Medizinern erlaubt ihre Erkenntnisse besser auszutauschen. Am Ende dieser Entwicklung soll eine individuelle und optimale Diagnose und Therapieentscheidung für jeden Lungenkrebspatienten stehen.

*Peter Kohlmann, Stefan Krass, Bianca Lassen, Hendrik Laue und Michael Schmidt*

### **Interaktive 3D-Visualisierung zur Operationsplanung in der Neurochirurgie**

Die Neurochirurgie nimmt im Spektrum der chirurgischen Disziplinen einen besonderen Platz ein. Aufgrund der enormen funktionellen und strukturellen Komplexität des Gehirns, fordert sie ihren Akteuren ein Höchstmaß an Präzision und Sicherheit während der Ausübung ihres Handwerks ab. Wenn sich nun in einem solchen hochkritischen Arbeitsgebiet ein Eingriff gleichermaßen durch eine erhöhte Komplexität als auch durch ein besonders seltenes Auftreten auszeichnet, ergibt sich für den verantwortlichen Neurochirurgen eine Herausforderung von außerordentlichem Ausmaß.

In genau diese Kategorie von Erkrankungen fallen Arteriovenöse Malformationen, kurz AVMs genannt. AVMs sind extrem selten auftretende Gefäßmissbildungen, bei denen es zu einem direkten Blutaustausch zwischen Arterien und Venen unter Umgehung des Kapillarbettes kommt. Mit fortschreitender Entwicklung bildet sich eine Art Knäuel aus zahlreichen kleineren und größeren Gefäßen, das schließlich zu symptomatischen Beschwerden wie starken Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen, aber auch neurologischen Ausfällen führen kann. Bei ausbleibender Behandlung droht ein Riss und damit verbundene Hirnblutungen, die binnen kürzester Zeit eine lebensbedrohliche

Situation entstehen lassen. Die Herausforderung für die neurochirurgische Behandlung dieser Erkrankung ergibt sich aus der Kombination der einerseits oft hochkomplexen räumlichen Konfigurationen der beteiligten Gefäße und der andererseits hohen Empfindlichkeit des umliegenden Hirngewebes, das auch während des Eingriffs permanent mit Sauerstoff versorgt werden muss. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die sichere Identifikation und Abgrenzung der versorgenden Arterien und der drainierenden Venen des AVMs. Während der Operation ist die Reihenfolge in der diese Gefäße verschlossen und von der Läsion getrennt werden kritisch. Um ein Reißen und eine damit einhergehende unkontrollierte Blutung zu vermeiden ist es notwendig, zunächst alle versorgenden Arterien zu verschließen. Eine sorgfältige Operationsplanung auf Basis einer multimodalen Bildgebung bietet hierfür ein heutzutage unverzichtbares Hilfsmittel.

Bei Fraunhofer MEVIS wurde ein Verfahren entwickelt, Gefäßdarstellungen unterschiedlicher bildgebender Verfahren in einer 3D-Visualisierung zu kombinieren, wobei auch anatomische sowie funktionelle Bilddaten integriert werden können. Im Gegensatz zur konventionellen schichtbildbasierten Darstellung solcher Bilddaten erlaubt es das neu entwickelte Verfahren, Gefäßsysteme, die aus unterschiedlichen Bilddaten extrahiert wurden, gleichzeitig dreidimensional zu visualisieren und das Zusammenspiel der einzelnen Systeme durch Verwendung unterschiedlicher Techniken der visuellen Exploration interaktiv zu analysieren. So können etwa das arterielle und das venöse Gefäßsystem aus jeweils unterschiedlich gewichteten MRT-Bilddaten extrahiert und individuell eingefärbt werden. Die daraus resultierende Visualisierung vermittelt dem Neurochirurgen auf ihm vertraute Weise, wie Arterien und Venen im Umfeld der AVM zusammenspielen. Die interaktive räumliche Exploration der Bilddaten hilft, das Zusammenspiel und die oftmals komplex verschachtelten geometrischen Konfigurationen der Gefäße intuitiv zu erfassen und sich auf diese Weise ein präzises mentales Modell des AVMs zu machen. So kann sowohl der Zugang zur Läsion als auch die Vorgehensweise bei der Verödung der Gefäße im Voraus genau geplant und dadurch das Risiko unkontrollierter Blutungen während der Operation

minimiert werden. Das Verfahren wurde im Jahr 2011 von der EuroGraphics Association mit dem Dirk Bartz Prize for Visual Computing in Biology and Medicine ausgezeichnet.

*Florian Weiler*

### **Multimodale Optimierung der Strahlentherapieplanung**

Neben der Chirurgie und Chemotherapie ist die Strahlentherapie eine weit verbreitete Methode zur gezielten Behandlung bösartiger Tumoren. Sie kommt bei 50% aller Krebspatienten entweder als alleinige Therapie oder als Teil einer Kombinationstherapie zum Einsatz.

Die Strahlentherapie bezeichnet dabei die gezielte, lokale Anwendung hochenergetischer, ionisierender Strahlung, um Tumoren zu zerstören oder deren Fortschritt zu verzögern. Die etablierte Form der Strahlentherapie ist die Teletherapie, bei der Photonen oder Elektronen mit einem Linearbeschleuniger erzeugt und von außen in den Körper des Patienten eingestrahlt werden. Eine neue Form der Teletherapie ist die Partikeltherapie, bei der statt Elektronen Protonen oder Schwerionen für die Bestrahlung genutzt werden. Die Partikeltherapie erfordert einen höheren Planungsaufwand, bietet im Gegenzug aber eine hochpräzise Bestrahlung. Eine weitere Form der Strahlentherapie ist die Brachytherapie, bei der die Strahlenquellen direkt in das zu behandelnde Gewebe eingebracht werden.

Die Strahlentherapieplanung basiert in der Regel auf einer Computertomographie-Aufnahme (CT), aus der auch die Abschwächung des Behandlungsstrahls auf seinem Weg durch den Körper berechnet wird. Zusätzlich steht häufig das diagnostische CT mit Kontrastmittel zur Verfügung, in der speziell Tumorregionen einen starken Kontrast aufweisen. Bei der Planung werden durch den Strahlentherapeuten sogenannte Ziel- und Risikostrukturen in den Bilddaten eingezeichnet. Zielstrukturen sind die Regionen, die durch die Bestrahlung idealerweise zerstört werden sollen, während die Risikostrukturen die Regionen im Körper sind, die besonders geschont werden müssen (zum Beispiel Herz, Sehnerv, Stammhirn, Augen, etc.). Eine Schädigung der Risikostrukturen kann irreparable Folgen

(Erblindung, motorische Einschränkungen/Lähmungen, Inkontinenz, Herz/Kreislauf Störungen, etc.) mit sich bringen. Neben den Ziel- und Risikostrukturen selbst definieren Strahlentherapeuten die notwendige Strahlendosis für jede einzelne Struktur. Unter Berücksichtigung von Abschwächung der Strahlung auf dem Weg durch den Körper werden die Einstrahlrichtungen des Behandlungsstrahls eingestellt. Anhand dieser Daten wird die zu applizierende Dosisverteilung, eine Kombination aus Intensität und Richtung der Strahlendosis, berechnet und graphisch aufbereitet.

Eine genaue Planung ermöglicht einerseits eine bestmögliche Zerstörung von Tumoren und andererseits eine maximale Schonung gesunden Gewebes. Eine überhöhte Bestrahlung gesunden Gewebes führt zur Zerstörung und damit unter Umständen zu Funktionsausfällen und muss vermieden werden. Bei der Realisierung hochpräziser Planung reicht das CT in vielen Fällen nicht aus, da hier nicht der notwendige Kontrast in Weichteilregionen erreicht wird, wodurch beispielsweise zwischen aktiven und passiven Teilen eines Tumors nicht unterschieden werden kann. Um detailliertere morphologische, sowie funktionelle und molekulare Informationen der Ziel- und Risikoregionen mit in die Bestrahlungsplanung einfließen lassen zu können, werden weitere bildgebende Verfahren (Modalitäten) wie Magnetresonanztomographie (MRT, Na-MRT) und szintigraphische Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET, FDG-PET) eingesetzt. Diese ermöglichen beispielsweise eine Differenzierung des Tumorgewebes und eine Erkennung von Kleinststrukturen wie Lymphknoten und Nervenkanälen.

Die gesamte Behandlung wird in der Regel in 30 bis 60 einzelne Fraktionen unterteilt, so dass die Anwendung eines Strahlentherapieplans mehrere Wochen in Anspruch nimmt. Hierbei wird ausgenutzt, dass sich gesundes Gewebe schneller von der Bestrahlung erholt als krankes Gewebe und sich damit die schädigende Wirkung der Bestrahlung vor allem im kranken Gewebe entfaltet. Klinischer Standard derzeit ist eine sukzessive Anwendung des anfänglich berechneten Plans. Erst bei starken körperlichen Veränderungen des Patienten gegenüber der Ausgangssituation (zum Beispiel Gewichtszunahme bzw. -abnahme, Einlagerungen von Wasser, nicht korrigierbare La-

gerungsunterschiede auf dem Behandlungstisch, etc.) wird der Plan neu berechnet. Im Gegensatz dazu wird bei der adaptiven Strahlentherapie der Plan derart berechnet, dass erwartete Bewegungen bei der Planberechnung mit berücksichtigt und statt einer statischen Bestrahlung eine dynamische Bestrahlung durchgeführt werden kann. Für die dynamische Bestrahlung wird die Atembewegung des Patienten gemessen und anhand dieser Messdaten Dosis, Einstrahlrichtung und Intensität der Strahlung variiert.

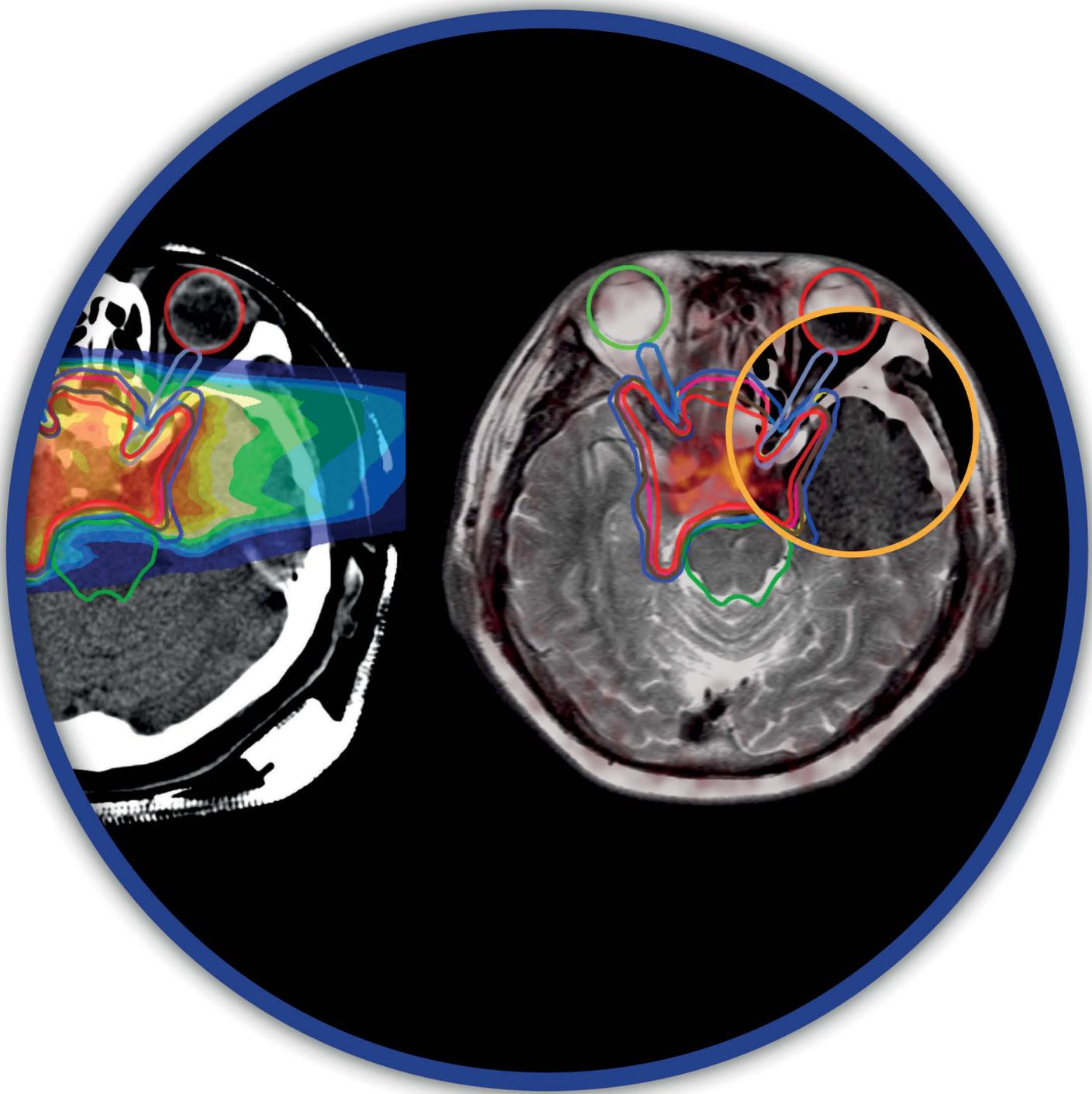
Im klinischen Feld der Strahlentherapie konzentriert Fraunhofer MEVIS die Arbeiten bisher auf die Unterstützung und Optimierung der Strahlentherapieplanung und der Verlaufskontrolle mittels geeigneter Software. Besondere Berücksichtigung findet hierbei die Einbindung multimodaler und funktioneller Bilddaten in die Planung.

Im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Verbundprojekts (siehe Projektbeschreibung DOT-MOBI) konnte Fraunhofer MEVIS gemeinsam mit den Verbundpartnern eine Software-Plattform schaffen, die die Integration multimodaler Daten in die Therapie zu allen Zeitpunkten von der Diagnose bis zur Verlaufskontrolle unterstützt.

*Dörte van Straaten, Stefan Wirtz*

---

*Darstellung multimodaler Daten (zum Beispiel MR, PET) fusioniert mit Strahlentherapie-Daten (Planungs-CT, Dosis, Risiko- und Zielstrukturen): in einer synchronisierten Ansicht können individuell überlagerte Kombinationen mit einer magischen Linse interaktiv exploriert werden.*



# PROJEKT DOT-MOBI

## MULTIMODALE DIAGNOSTIK UND THERAPIE- OPTIMIERUNG FÜR DIE STRAHLENTHERAPIE

Das Projekt DOT-MOBI wurde vom BMBF im Rahmen der Bekanntmachung »Molekulare Bildgebung in der Medizin - MoBiMed« gefördert. Das Ziel war die Schaffung einer Software-Plattform für die multimodale Diagnostik onkologischer Erkrankungen und für die Therapieoptimierung durch die Integration molekularer Bildgebung in die Strahlentherapieplanung. Gemeinsam mit unseren Partnern wurde die Software-Plattform entwickelt und damit in Zusammenhang stehende Themen erforscht. Neben der Entwicklung neuer Bildgebungsprotokolle zur differenzierteren Sicht auf die Organe und die Darstellung therapeutisch signifikanter Merkmale wurden Methoden realisiert, die diese Darstellungen fusionieren und normieren und damit quantifizierbar machen. Verschiedene Methoden zur vereinfachten manuellen Definition von Ziel- und Risikostrukturen wurden entwickelt, sowie Methoden zur Optimierung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie, mit denen eine interaktive Echtzeitplanung möglich wurde. Neben der klassischen Strahlentherapie wurde die Teilchentherapie integriert, welche neben der genaueren Bestrahlung eine Verifikation der Dosis über PET-Messungen ermöglicht. Innerhalb der entstandenen Software-Plattform kann der gesamte Prozess von Diagnose, Planung, Optimierung und Verlaufskontrolle abgebildet werden.

Die Schwerpunkte von Fraunhofer MEVIS lagen zum einen in der Entwicklung von Algorithmen zur Bildverarbeitung, zum anderen in der Erstellung spezialisierter Workflow-Schritte und innovativer Visualisierungen. Fraunhofer MEVIS entwickelte sowohl automatische Algorithmen zur Segmentierung und Registrierung der im Projekt bedachten Entitäten Gehirn, Lunge und Prostata, als auch generische und manuelle Verfahren zur Konturierung und Lagekorrektur. Die Integration der Algorithmen in die Plattform erfolgte über eine ebenfalls im Rahmen von DOT-MOBI implementierte abstrakte Schnittstelle IRIS. Diese bietet neben der Bereitstellung der algorithmischen Funktionalität ein Regelwerk und eine Logik, um datenspezifisch optimale Algorithmen automatisch auswählen zu können, und eine Plug-In-Schnittstelle zur einfachen algorithmischen Erweiterung. Hierdurch lassen sich beispielsweise die Registrierungsaufgaben in ein automatisiertes Preprocessing auslagern, so dass Benutzer auf bereits registrierte Daten zugreifen kön-

nen, sobald ein Patient für eine Planung ausgewählt wurde. Eine Sammlung innovativer Tools zur manuellen Segmentierung unterstützt die Strahlentherapeuten beim Einzeichnen der Ziel- und Risikostrukturen. Im Rahmen von DOT-MOBI wurde besonderer Wert gelegt auf Multimodalität und die Integration molekularer und funktioneller Daten in die Strahlentherapieplanung. Zur Darstellung dieser Vielzahl von diagnostischen und von zugehörigen therapeutischen Daten wurden von Fraunhofer MEVIS neuartige Visualisierungen implementiert und exploriert. Hinter allen genannten Anstrengungen bei der Algorithmenentwicklung und der Visualisierung stand das Gesamtziel, alle Patienteninformationen geeignet aufzubereiten, sie zu kombinieren und für die weitere Nutzung optimal darzustellen. Neben den Schwerpunktthemen wurden Methoden zur quantitativen Analyse von PET-Daten und zur Analyse von Spektroskopie-Daten entwickelt und in die Software-Plattform integriert.

Die direkte Interaktion mit allen verfügbaren Patientendaten und die neuartige Erfahrung der Multimodalität ermöglichen Strahlentherapeuten eine optimierte Planung der Therapie. Aber auch bei der Nachsorge der Patienten profitieren Radiologen von der Darstellung der umfangreichen Daten sowie von der bisher unüblichen Integration strahlentherapeutischer Informationen, wie der Dosisverteilung oder der Zielstrukturen.

*Laufzeit: Januar 2009 – Juni 2012.*

*Finanzierung: BMBF, MoBiTech 2.*

*Partner: MeVis Medical Solutions AG (DE), Siemens Healthcare Sector (DE), Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (DE), Universität Heidelberg (DE), Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg DKFZ (DE), Fraunhofer ITWM (DE), Fraunhofer MEVIS (DE).*

# QUANTITATIVE CHARAKTERISIERUNG PATHOLOGISCHER PROZESSE

## **Analyse des Verlaufs von Atherosklerose im Kontext von Schlaganfallrisiken**

Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in der westlichen Welt. 87 Prozent der Schlaganfälle werden durch den Verschluss von Gefäßen verursacht, die das Gehirn mit Sauerstoff versorgen. Diese Verschlüsse werden meist durch Atherosklerose, krankhafte Veränderungen der Gefäßwand, verursacht. Hierbei kommt es durch entzündliche Prozesse zu Verdickungen und Einlagerungen von fett- und kalkhaltigen Anteilen.

Verdickungen der Gefäßwand können direkt zu einer Sauerstoffunterversorgung der abhängigen Gehirnregionen führen. Um durch solche sogenannten Stenosen verengte Gefäßabschnitte zu finden, werden unter anderem dreidimensionale Angiographiebilder analysiert.

Fraunhofer MEVIS hat zur quantitativen Beurteilung des Krankheits- und Therapieverlaufs mittels Follow-up-Untersuchungen ein spezielles Softwarekomponentensystem entwickelt. Dies ermöglicht, die Länge von Stenosen und deren Auswirkung auf den Gefäßdurchmesser zu messen. Follow-up-Messungen können anhand der Bestimmung der Messposition relativ zur Verzweigungsstruktur des Gefäßbaums lokalisiert und mit vorherigen Messungen verglichen werden.

Stehen neben den Bildern zur Darstellung der blutgefüllten Gefäße auch sogenannte Phasenkontrast-MRT-Messungen zur Verfügung, kann zusätzlich zur Auswirkung von Plaques auf den Gefäßdurchmesser auch bestimmt werden, wie relevant die Stenose tatsächlich für die Blutversorgung ist. Hierzu werden bei Fraunhofer MEVIS mit Hilfe mathematischer Methoden aus den gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten Druckdifferenzen berechnet.

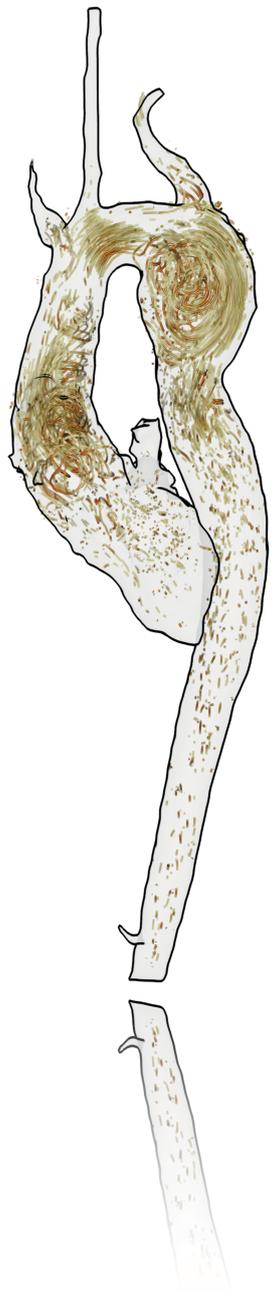
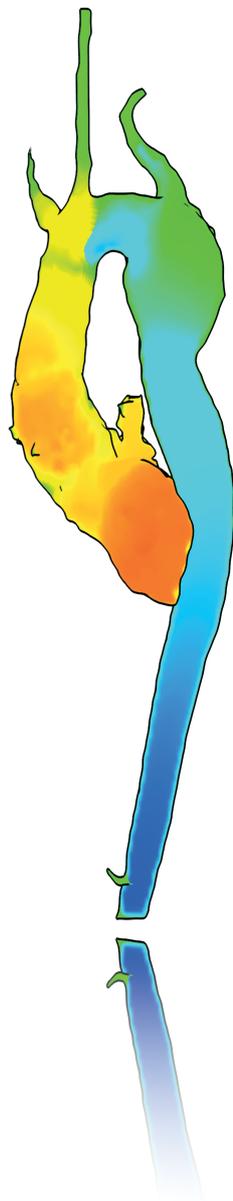
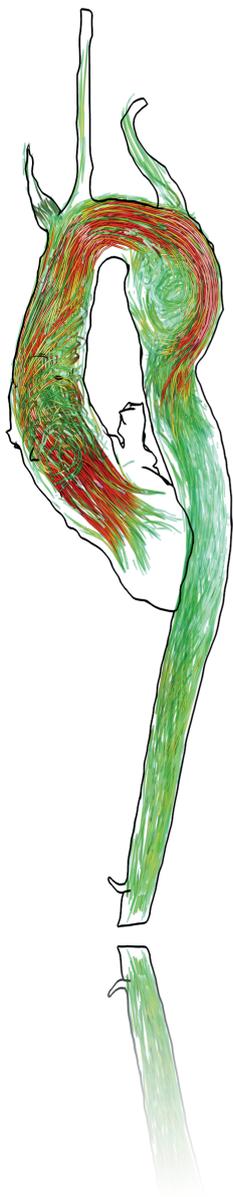
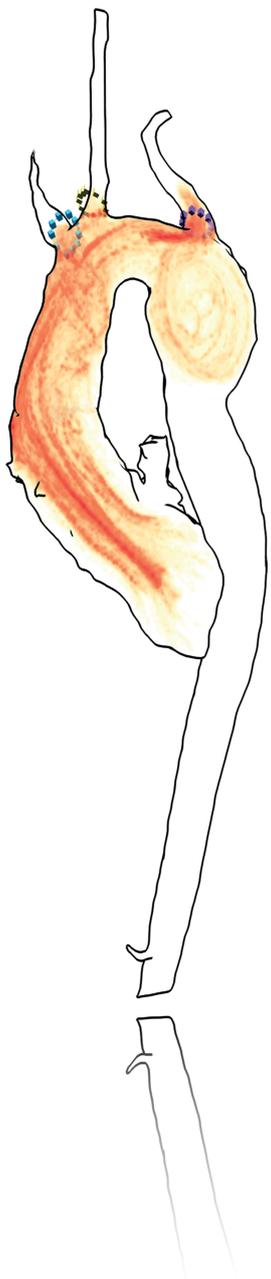
Dies ermöglicht erstmals die nicht-invasive Messung der Blutdruckveränderung entlang des Gefäßes ohne die sonst übliche Verwendung von in das Gefäßsystem eingeführten Kathetern. So kann zum einen festgestellt werden, wann eine Gefäßwandveränderung relevant wird, also einen starken Druckabfall vor und hinter der Stenose bewirkt. Zum anderen wird der Therapieerfolg einer Engstellenerweiterung oder -umgehung hinsichtlich der Druckverhältnisse messbar.

Neben den direkten Verschlüssen von Gefäßen können Plaques in der Gefäßwand durch Aufreißen auch Stoffe freisetzen, die zu Verklumpungen führen. Diese werden mit dem Blut in andere Gefäßregionen getragen und führen dort zu Gefäßverschlüssen. Um das Risiko eines Schlaganfalls durch Plaqueruptur zu bestimmen, können ohne Verletzung des Patienten mittels MRT zwei wesentliche Faktoren betrachtet werden: die Beschaffenheit des Plaque und die Flusseigenschaften des Blutes.

Seit etwa 20 Jahren ist bekannt, dass Plaques der Aorta zu Schlaganfällen führen können. Allerdings ist unklar, warum sich Plaques bevorzugt an bestimmten Stellen bilden und inwieweit das Schlaganfallrisiko durch Plaques mit den individuellen Blutflusseigenschaften zusammenhängt. Da die Aorta stark von Herzschlag und Atembewegung beeinflusst wird, sind die Anforderungen an eine schnelle Bildgebung und angepasste Bild-datenanalyse hier besonders hoch. In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Freiburg werden hierzu Techniken entwickelt, die eine Bestimmung von Risikoplaques ermöglichen. Für die entsprechenden Regionen wird dann analysiert, ob freigesetzte Plaqueinhalte mit dem Blutfluss ins Gehirn transportiert werden könnten. Für diese Berechnung sind bei Fraunhofer MEVIS Methoden entwickelt worden, mit denen die durch Rauschen und Partialvolumeneffekte entstehenden Unsicherheiten in den zugrundeliegenden MRT-Geschwindigkeitsmessungen in den Berechnungsprozess einbezogen werden.

Um Strategien zur Minimierung von Schlaganfällen entwickeln zu können, interessiert auch der Zusammenhang von Plaqueentstehung und lokalem Blutfluss. Aktuelle Theorien gehen davon aus, dass Plaques vorwiegend an Gefäßwandstellen mit geringem Blutfluss, also in Regionen niedriger Wandscherkräfte, entstehen. Daher hat Fraunhofer MEVIS Methoden entwickelt, die eine sehr genaue Berechnung und Darstellung der Verteilung von Wandscherkräften an der Gefäßinnenwand ermöglichen. Dies kann in Zukunft möglicherweise zur Vorhersage und Prävention von Plaqueentstehung genutzt werden.

*Anja Hennemuth*



## Erkennung und Bewertung von Schlaganfallrisiken

Jedes Jahr erleiden rund 2 Millionen Menschen innerhalb der EU einen Schlaganfall, bei dem Blutgefäße verstopfen und die abhängigen Hirnareale dann, in Bezug auf Sauerstoff und Glukose, unterversorgt werden. Bei mindestens 20 Prozent der Betroffenen ist der Zeitpunkt des Schlaganfalls unklar, da dieser in der Nacht während des Schlafs auftritt und solche »Wake-Up-Patienten« morgens mit entsprechenden neurologischen Symptomen aufwachen. Diesen Patienten wird normalerweise keine Thrombolyse-Medikation zur Öffnung von verstopften Blutgefäßen verabreicht, da eine Thrombolyse nur innerhalb der ersten Stunden nach dem Schlaganfall wirksam ist und in der Folge das Risiko einer Hirnblutung stark zunimmt.

Allerdings ist eine Thrombolyse die bisher einzige medikamentöse Möglichkeit der Behandlung eines akuten Schlaganfalls und die medizinische Herausforderung ist es aktuell, den Zeitpunkt eines Schlaganfalls möglichst gut mit Hilfe von Bildgebungsverfahren zu bestimmen, um letztendlich auch solchen Wake-Up Patienten eine Thrombolyse zu ermöglichen, bei denen der Schlaganfall erst wenige Stunden zurückliegt.

Die CT- und MR-basierte Bildgebung bei Schlaganfällen im Allgemeinen dient in erster Linie dazu, das Ausmaß der Läsionen zu detektieren und das durch eine Thrombolyse zu rettende Gewebe zu bestimmen. Seit wenigen Jahren hat man in ersten, kleinen klinischen Studien zeigen können, dass sich mit speziellen MR-Bildgebungssequenzen (DWI und FLAIR) der Zeitpunkt des Schlaganfalls recht gut bestimmen lässt. Ist in der DWI-Sequenz die Läsion zu sehen und in der FLAIR noch nicht, so ist dies ein Zeichen dafür, dass der Schlaganfall zeitlich noch nicht länger als etwa 3 bis 4,5 Stunden zurückliegt und eine

Thrombolyse mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Patienten mehr helfen als schaden wird. Umgekehrt, ist die Läsion in beiden Bildsequenzen zu erkennen, so ist der Schlaganfall sehr wahrscheinlich schon älter als 4,5 Stunden und eine Thrombolyse muss als ein nicht zu vertretendes Risiko für den Patienten angesehen werden.

Fraunhofer MEVIS beschäftigt sich im Rahmen eines von der EU geförderten Projekts (»WAKE-UP«) seit Anfang 2012 damit, diese ersten Erkenntnisse im Rahmen einer groß angelegten, multizentrischen und Placebo-kontrollierten klinischen Studie zu belegen. Dabei ist es eine wichtige Aufgabe, die an der Studie teilnehmenden Mediziner zu schulen und anschließend zu prüfen, um sicherzustellen, dass alle Entscheidungsträger die Bilder entsprechend gut lesen und interpretieren können, damit die Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie korrekt angewendet werden. Dazu hat Fraunhofer MEVIS in Kooperation mit der Charité in Berlin und dem Uniklinikum Hamburg-Eppendorf eine Trainingssoftware entwickelt, die ein breites Spektrum an Fällen und Bildqualitäten umfasst und neben einem sogenannten Trainingsmodus mit Hilfestellungsmöglichkeiten auch eine Prüfung zur Zertifizierung der teilnehmenden Ärzte bietet. Diese Software ist bereits europaweit erfolgreich im Einsatz, so dass die Zahl der medizinischen Experten, die solche Bilder innerhalb der klinischen Studie richtig interpretieren können, stetig zunimmt.

Darüber hinaus befasst sich Fraunhofer MEVIS in diesem Projekt mit der automatischen Qualitätskontrolle und Aufbereitung der MR-Bilder, um die Befundung von MR-Bildern in Notfallsituationen möglichst einfach zu gestalten. Qualitätsmaße sollen den Ärzten eine Kennzahl liefern, wie sehr sie den Bildern trauen können bzw. welche Bilder kritischer zu betrachten sind.

*Jan Klein*

---

*Darstellung verschiedener Aspekte des Blutflusses in der Aorta (von links nach rechts): 1. Die wahrscheinlichsten Wege des Blutes zum Gehirn. 2. Farbliche Hervorhebung der Blutflussgeschwindigkeit. 3. Wege des Blutes in die hirnversorgenden Gefäße. 4. Blutdruckverteilung in der Aorta. 5. Farbliche Hervorhebung der Verwirbelung im Blut.*

## Quantitative Verlaufskontrolle für Multiple Sklerose Patienten

Nach längerer Zeit der Stagnation ist es nun im Bereich der Behandlung der Multiplen Sklerose zu einer deutlichen Beschleunigung in der Zulassung neuer Therapeutika gekommen. So

gibt es in Europa erst seit 2011 die Möglichkeit, Medikamente in Tablettenform zu verabreichen, die darüber hinaus auch bei Erkrankungen im weit fortgeschrittenen Stadium helfen können. Allerdings basieren der relative Wert dieser Therapeutika und die Sinnhaftigkeit eines Medikationswechsels bei einem einzelnen Patienten bis heute ausschließlich auf klinischen Überlegungen.

Eine bessere Fundierung der Therapieentscheidung benötigt Kriterien dafür, welche Erwartungen mit dem Einsatz von Therapeutika verknüpft sein dürfen. Da die Schubrate und das klinische MRT nur einen bestimmten Ausschnitt der realen Entzündungs- und neurodegenerativen und neuroregenerativen Prozesse darstellen, bedarf es dafür neuer Techniken zur Therapieüberwachung.

Ein Weg in diese Richtung ist es, im MRT normal aussehendes Gehirngewebe besser darzustellen und zu quantifizieren. Dazu hat Fraunhofer MEVIS gezeigt, dass subtile Veränderung im Gehirn der Betroffenen mit Hilfe diffusionsgewichteter MRT-Bildgebung detektiert werden können. Diese Bildgebungssequenz erlaubt es, Rückschlüsse über den Grad der Schädigung ganzer Nervenfaserbündel zu ziehen und diese mit Ergebnissen neurologischer und neuropsychologischer Untersuchungen in Beziehung zu setzen. Von solchen Untersuchungen sind zudem neue Aufschlüsse über die Entstehung und Entwicklung der Krankheit zu erwarten. Die Erkennung subtiler Unterschiede ist ebenfalls notwendig im Bereich der Differenzierung von MS-Patienten und -Patienten, die an Neuromyelitis Optica (NMO) leiden. Die NMO galt lange Zeit als Unterform der MS, allerdings herrscht im Wissenschaftsbereich inzwischen Einigkeit darüber, dass NMO ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt und auch in der Regel eine andere Behandlung zur Folge hat. Zur Differenzierung hat Fraunhofer MEVIS Methoden entwickelt, die das Ventrikelvolumen und Gehirnvolumen messen und dabei Partialvolumeneffekte berücksichtigen.

Moderne MR-Untersuchungstechniken wie beispielsweise ASL-Messungen (Arterial Spin Labeling) erlauben eine quantitative Beschreibung der Gewebepfusion, d.h. eine Charakterisierung der Durchblutung im Kapillarbett des Gehirns. Damit wird in der multimodalen Bewertung von Multipler Sklerose

und Demenz, sowie auch anderer neurologischer Erkrankungen ein weiterer physiologischer Parameter zugänglich, der sich insbesondere für Gruppenanalysen und multizentrische Fragestellungen anbietet. Die Forschung bei Fraunhofer MEVIS konzentriert sich bei der Entwicklung neuer MR-Methoden am institutseigenen 3T-Ganzkörpertomographen insbesondere auf beschleunigte und stabilisierte Datenausleseverfahren. Diese Merkmale sind für die ASL-Techniken von besonderer Bedeutung, da quantitative – und damit vergleichbare – Ergebnisse der Gewebepfusion nur über Aufnahme-Zeitreihen möglich sind. Hierbei sind 3D-Ausleseverfahren entwickelt worden, die mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung die Perfusion des gesamten Gehirngewebes abbilden.

Die Teilnahme am internationalen ASL Network und die Verknüpfung zu MR-Forschungsgruppen und klinischen Partnern weltweit ermöglicht die Verbreitung der eigenen Forschungsentwicklungen bei Fraunhofer MEVIS sowie die Mitwirkung bei der Etablierung von methodischen, qualitativen und quantitativen Standards der MR-Untersuchungs- und Auswertetechniken mittels Arterial Spin Labeling im Bereich der MS.

*Jan Klein*

### **Computergestützte Alzheimer-Diagnostik auf Basis spezifischer PET-Bildgebung amyloider Plaques**

Demenzkrankungen sind eine essentielle Herausforderung für Betroffene, ihre Angehörigen, die Medizin, aber auch volkswirtschaftlich gesehen. Derzeit leiden weltweit ca. 35 Millionen Menschen an Demenz, deren Betreuung in entwickelten Staaten mehr als 1 Prozent des Bruttonationalproduktes kostet; aufgrund von zunehmender Lebenserwartung, mehr institutionalisierter Pflege und neuen Therapien wird sogar eine Steigerung auf 3 Prozent prognostiziert. Die Alzheimer Demenz ist mit ca. 50-70 Prozent der häufigste Demenz-Typ. Derzeit kann die Alzheimer'sche Erkrankung nur krankheitsverzögernd, jedoch nicht ursächlich behandelt werden. Daher wird eine Vielzahl von Therapieansätzen in der Forschung, sowie in mehreren hundert klinischen Studien sehr intensiv untersucht. Bei ca. 40 Prozent der Demenz-Fälle liegen andere Ursachen

wie zum Beispiel Multiinfarkt Demenz, fokale Erkrankungen, frontotemporale oder Lewy-Body Demenz, unter Umständen parallel zu einer Alzheimer Demenz vor (vgl. [www.demenzleitlinie.de/index/Krankheits-informationen.pdf](http://www.demenzleitlinie.de/index/Krankheits-informationen.pdf)). Eine frühzeitige und verbesserte Alzheimerdiagnose ist erforderlich, da manche der anderen Demenzformen besser therapierbar sind und um Studien zu Alzheimer-Therapien nicht durch Einschluss von anderen Demenz-Typen zu verfälschen. Gegenwärtig wird eine sorgfältige klinische Alzheimerdiagnose jedoch nicht direkt sondern erst nach Ausschluss der anderen möglichen Demenzerkrankungen gestellt. Die Diagnose Alzheimer erfolgt derzeit auf der Grundlage intensiver klinischer Untersuchungen; dazu gehören Erhebungen der familiären Vorbelastung und des persönlichen Krankheitsverlaufs, körperliche und neurologische Tests, Laboruntersuchungen und diagnostischer Bildgebung (CT oder MRT). Dennoch ist eine endgültige Diagnose derzeit erst nach dem Tod möglich, und zwar durch den Nachweis beta-amyloider Plaques und neurofibrillärer Bündel in Autopsiematerial. Post-mortem-Studien zum Nachweis von beta-amyloiden Ablagerungen im Gehirn zeigen aber, dass 10 bis 30 Prozent der Diagnosen von Demenzzursachen auf der Basis klinischer Untersuchungen falsch sind.

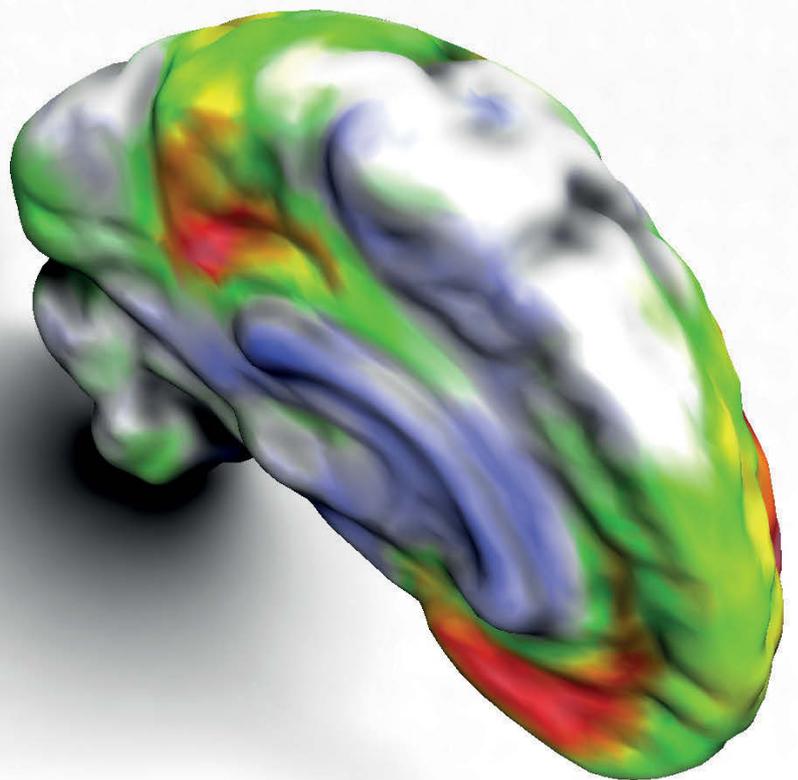
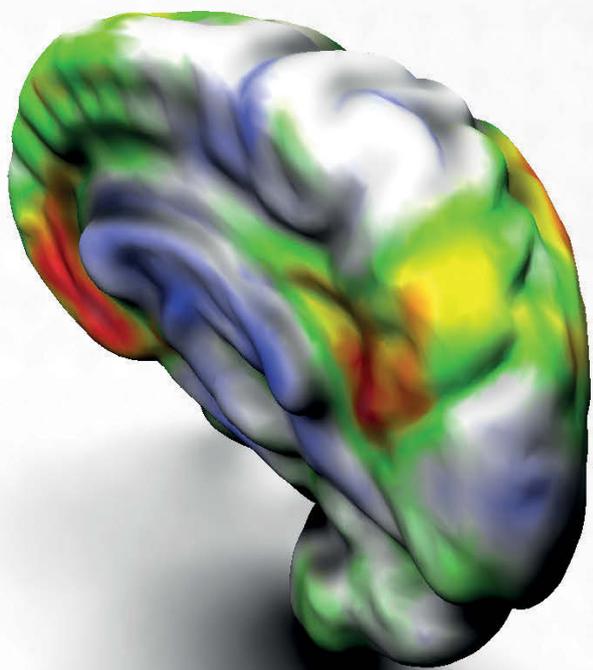
Vor diesem Hintergrund wurde intensiv an innovativen bildbasierten Ansätzen zum frühzeitigen Nachweis der Alzheimer-typischen amyloiden Plaques geforscht. Diese Plaques sind ein wichtiges pathologisches Merkmal der Alzheimer-Erkrankung. Neue Untersuchungsverfahren zielen auf die in vivo Detektion der Amyloid Ablagerungen mittels nuklearmedizinischer Verfahren. Dazu werden markierte Substanzen entwickelt, die intravenös verabreicht mit hoher Affinität an amyloide Plaques binden. [<sup>18</sup>F]-Florbetaben ist ein neu entwickeltes <sup>18</sup>F-markiertes Radiopharmakon zum Einsatz in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Es bindet spezifisch an beta-amyloide Ablagerungen im Gehirn. Bei Vorhandensein von amyloiden Plaques im Gehirn findet eine spezifische Anreicherung in den betroffenen Bereichen statt. Das Verteilungsmuster der Signale im Gehirn des Patienten kann nach ca. 1-2 Stunden mit einer räumlichen Auflösung von bis zu 2-3 mm dargestellt werden. Neben der spezifischen Bindung an kortikale Amyloid Plaques

binden solche Moleküle aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften auch unspezifisch in gesundem Gewebe mit höherem Fettgehalt, wie den Faserbahnen der weißen Hirnsubstanz. Diese Faserbahnen liegen direkt benachbart zu der grauen Hirnsubstanz, deren Amyloid-Belastung eigentlich zu beurteilen ist. Um die Analyse der PET-Bilder in der nuklearmedizinischen Routine zu erleichtern, wurde nach einer Software-gestützten Analyse der Bilddaten gesucht.

In Kooperation mit den Industriepartnern Bayer Healthcare und Piramal Imaging, welche den neuen Amyloid Tracer [<sup>18</sup>F]-Florbetaben entwickelt haben und vermarkten werden, wurde bei Fraunhofer MEVIS ein Softwaresystem entwickelt, das die Analyse solcher Bilder unterstützt und quantitative Auswertungen ermöglicht. Dazu wurden Florbetaben PET-Daten, die im Rahmen einer klinischen Phase II Studie durch Bayer erhoben worden sind, unter Zuhilfenahme von korrespondierenden MRT-Bildern mit nichttrigiden Registrierungsverfahren auf die Form eines Referenzgehirns abgebildet. Die Intensitäten der PET-Bilder wurden normiert auf ein konstantes Intensitätsmaximum in Kleinhirn, wo sich in der Regel auch bei Alzheimer-Patienten kaum Amyloid Anreicherungen finden. Über die normierten Bilder der nachweislich nicht an Alzheimer erkrankten Studienteilnehmer wurden dann Mittelwerte und Standardabweichungen für jeden Ort im Gehirn bestimmt.

Zur Auswertung aktueller PET-Untersuchungen werden diese in der Analysesoftware zunächst ebenfalls in das Koordinatensystem des Referenzgehirns transformiert. Dazu wird ein bei MEVIS speziell entwickeltes Registrierungsverfahren eingesetzt, um die PET-Bilder direkt auf die Referenzform transformieren zu können. Standardverfahren der Bildregistrierung können für die direkte Transformation des PET-Bildes nicht zuverlässig genutzt werden, da Bilder von Gehirnen mit Amyloid und ohne Amyloid sich qualitativ deutlich unterscheiden können.

Nach Transformation und Intensitätsnormierung der Patientenbilder werden statistische Parameter, sogenannte Z-Scores bestimmt, die für jeden Ort im Gehirn angeben um wie viele Standardabweichungen der aktuelle Fall vom erwarteten Mittelwert im gesunden Gehirn abweicht. Karten der Z-Scores können parallel zu den intensitätsnormierten Bildern in drei



orthogonalen Ansichten des Bildvolumens befundet werden. Zusätzlich werden 3D-Projektionen bestimmt, in denen für die gesamte Hirnoberfläche der größte Z-Score Wert auf einer 10mm Strecke senkrecht zur Oberfläche in 3D-Ansichten der beiden Gehirnhälften visualisiert wird.

Weiterhin werden statistische Parameter der Verteilung der normierten PET-Aktivität sowie der Z-Scores pro Gehirnregion mittels eines Atlas von Hirnregionen, der für die Referenzgehirnform definiert wurde, berechnet und übersichtlich in einer Tabelle dargestellt. Diese Messwerte können für die Diagnose mit Normbereichen entsprechender Parameter in Gesunden verglichen werden oder für klinische Studien statistisch ausgewertet werden.

*Volker Dicken*

# OPTIMIERUNG DER BILDBEZUGENEN KLINISCHEN WORKFLOWS

## User Experience Design und Workflow-Optimierung

Produkte wie das iPhone oder das iPad sind weltweite Verkaufsschlager. Wenn man Nutzerinnen und Nutzer fragt, warum sie diese Produkte bevorzugen, meinen viele, dass es an der intuitiven Bedienbarkeit liegt. Sicherlich ist sie ein ausschlaggebender Faktor, genauso wie das Design oder die Marke an sich. Jedoch begründet sich der Erfolg in einer Kombination aus Bedienbarkeit, Nutzwert und vor allem Nutzererlebnis – der User Experience (UX). Die User Experience betrachtet alle Aspekte der Erfahrung eines Nutzers vor, während und nach der Interaktion mit einem interaktiven System, einem Produkt oder einem Dienst. Bietet ein System Nutzern ein positives, einprägsames und auf die jeweiligen Bedürfnisse zugeschnittenes Erlebnis, so ist dieses erfolgreich. Wenn also eine Aufgabe sehr schnell und einfach zu erledigen ist und die Interaktion zwischen Nutzer und System vielleicht sogar noch auf emotionale Weise stattfindet, so wird dieses als positiv erlebt und bewirkt eine stärkere Bindung an das Produkt, eine höhere Fehlertoleranz und insgesamt eine größere Zufriedenheit.

Durch interaktive Systeme mit guter User Experience ist die Erwartungshaltung im Bereich der Consumer-Produkte in den letzten Jahren stark gestiegen. Dies überträgt sich auch auf die Nutzung von Produkten im professionellen Bereich und macht damit auch nicht vor der Medizin halt. Eine zu hohe Komplexität von Systemen, auf deren Grundlage medizinische Entscheidungen getroffen werden müssen, führt zu Frustrationen und letztendlich zu Ablehnung. Medizinische Systeme müssen schnell, sicher und zuverlässig zu bedienen sein, da im Extremfall die Gesundheit und somit auch das Leben von Patienten davon abhängen kann. Bei Fraunhofer MEVIS werden diese Aspekte und Anforderungen vermehrt durch bessere Usability (Bedienbarkeit), neue Interaktionskonzepte, bessere Abbildung des Workflows und eine nutzerorientierte Gestaltung aufgegriffen.

*„Die Eingliederung der iPad-Technologie in die Auswertung komplexer medizinischer Bildgebung hat das Potential, die Art, wie Radiologen mit diesen Aufnahmen umgehen, zu revolutionieren. Kliniker werden in die Lage versetzt, auf effiziente, individualisierte und komfortable Weise die Tausenden von Bildern und enorme Informationsflut auswerten zu können. Es ist an der Zeit, dass die für Industrie und Unterhaltung vorhandene Computertechnologie jetzt auch in der Medizin Fuß fasst. Das ist unzweifelhaft der Trend der Zukunft.“*  
**Kathy Schilling, MD, Radiologin, Boca Raton Regional Hospital, Florida, USA**

Ein aktuelles Beispiel sind neue Interaktions- und Workflow-Konzepte für die Befundung von MR-Mammogrammen. Fraunhofer MEVIS hat derzeit eingesetzte Produkte in einem Brustdiagnosezentrum analysiert, Radiologen befragt und daraus Optimierungsmöglichkeiten abgeleitet. Das Beobachten und Interviewen von klinischem Personal in ihrem üblichen Arbeitskontext während der Ausübung ihrer Tätigkeiten

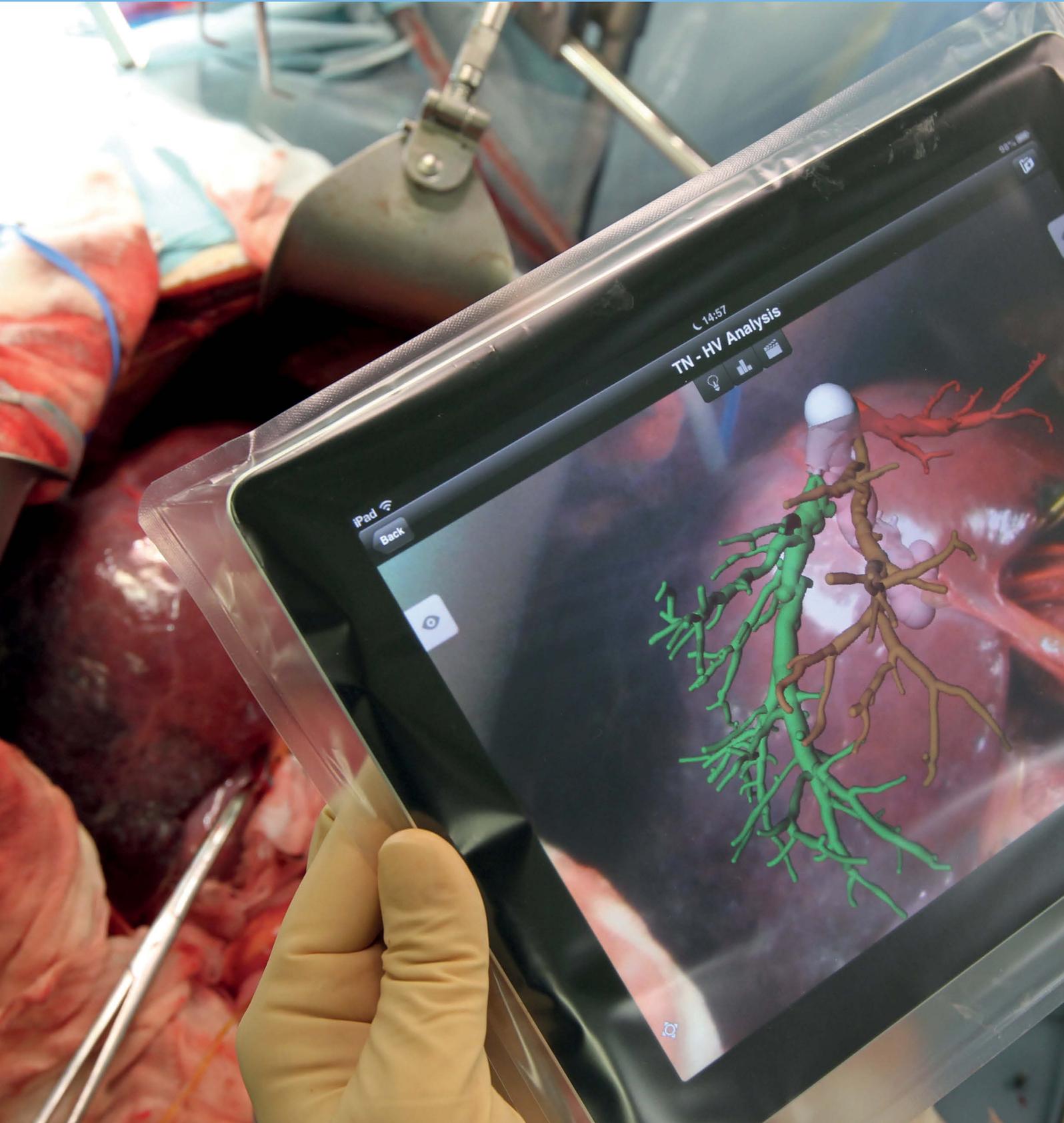
ermöglicht uns, ihre Arbeitsweisen, die Arbeitsumgebung und äußeren Einflüsse auf die Aufgaben und Durchführung der Aufgaben zu verstehen. Basierend auf dieser nutzerzentrierten Methode wurden erste Prototypen erstellt, mit den Radiologen besprochen und Ideen gemeinsam verfeinert und weiterentwickelt. Daraus entstand eine Kombination aus einem mobilen, berührungssensitiven Gerät (iPad) und stationären Bildschirmen. Dabei verbindet sich das

persönliche mobile Gerät des Arztes mit den verschiedenen stationären Bildschirmen in der Klinik, welche sich dann dem Nutzer und seinem Standort anpassen. Das mobile Gerät wird unter anderem als Informations- und Interaktionstool benutzt. Während der Befundung der Bilder, die nur auf diagnostisch zugelassenen Bildschirmen stattfinden darf, steuert der Nutzer die angezeigten Informationen mit Gesten auf dem mobilen Gerät. Die jeweiligen Befundungsschritte und erforderlichen Informationen sowie die Art Ihrer Darstellung wurden mit Radiologen herausgearbeitet.

Ausgewählte Aspekte des Konzeptes wurden zudem auf der weltgrößten Radiologiekonferenz mit Fachleuten diskutiert. Basierend darauf wurden ein interaktiver Prototyp erstellt, optimiert und einzelne Interaktionen systematisch analysiert und evaluiert.

---

*Mit der Kamera des iPads sieht man die Leber. Die virtuellen Daten der Planungssoftware werden darüber geblendet und erlauben quasi einen Blick in die Leber, um die Lage der Gefäße abschätzen zu können.*



Diese nutzerorientierte Methodik (Analyse von Kontext und Nutzung, Dokumentation von Anforderungen an das System, Entwurf des Bedienkonzeptes, Evaluation des Konzeptes) unterstützt Fraunhofer MEVIS im Entwicklungsprozess, um die genauen Anforderungen, Bedürfnisse und Ziele, aber auch Fähigkeiten der verschiedenen Nutzergruppen zu ermitteln und kontinuierlich zu validieren. So ist sichergestellt, dass Systeme entwickelt werden können, die nicht nur funktional überzeugen, sondern einfach und zuverlässig zu bedienen sind, Anwender effektiv und effizient unterstützen und eine positive User Experience erzeugen.

*Jumana Al Issawi, Felix Ritter*

### **Mobile Interaktionskonzepte für den diagnostischen und intraoperativen Einsatz**

Der mobile Zugriff auf klinische Daten wird immer stärker nachgefragt, da sich mobile Geräte, wie Smartphones und gestenfähige Tablets, zu persönlichen Informationsmanagern entwickeln. Die überwiegende Mehrheit der Ärztinnen und Ärzte besitzt bereits ein solches Gerät oder plant dessen Anschaffung. Die Möglichkeit, unterwegs auf klinische Daten zugreifen und patientenspezifische Fragen unabhängig vom aktuellen Aufenthaltsort beantworten zu können, ist für sie von großem Vorteil. Auch ist die direkte Interaktion mit den Bilddaten – die Bilder gewissermaßen anfassen zu können – attraktiv. Fraunhofer MEVIS arbeitet deshalb an Lösungen, welche die Verfügbarkeit medizinischer Daten sowie den Umgang und die Interaktion mit diesen Daten verbessern. Dabei müssen die Rahmenbedingungen für die Arbeit mit medizinischen personenbezogenen Daten berücksichtigt werden. So ist beispielsweise die bildbasierte Diagnostik auf einem portablen Gerät aufgrund der eingeschränkten Bildschirmfläche nur eingeschränkt möglich. Bildvergleiche, die in der Diagnostik unerlässlich sind, sind auf kleinen Bildschirmen nur mit Einschränkungen möglich oder werden wenig aussagekräftig sein. Die Interaktion muss sich zudem an das klinische Arbeitsumfeld und hiermit verbundene hygienische Auflagen anpassen sowie ergonomische Anforderungen aufgreifen.

Ein bei Fraunhofer MEVIS speziell für die Befundung von dynamischen MR-Aufnahmen entwickeltes Konzept verbindet ein mobiles, berührungssensitives Gerät (iPad) mit großen, medizinisch zugelassenen Bildschirmen oder konventionellen Workstations, um die von medizinischen Workstations gewohnte Darstellungsqualität mit dem intuitiven Bedienkonzept eines mobilen Geräts zu kombinieren. Beim Herstellen der Verbindung werden Informationen zwischen Mobilgerät und Workstation ausgetauscht, durch die sich die verfügbaren Daten und Services dem Nutzungsszenario und dem jeweiligen Standort anpassen. Im Gegensatz zu rein mobilen Applikationen bietet diese Lösung einen deutlich vergrößerten Darstellungsbereich und erhöhte Rechenleistung gepaart mit einer natürlicheren, direkteren Interaktion mit den Bilddaten und zudem eine größere Mobilität und automatische Anpassbarkeit an eine ortsbezogene Aufgabe im Vergleich mit aktuellen Workstations.

Alle diagnostisch relevanten Daten werden auf den großen, kalibrierten Monitoren präsentiert. Das mobile Gerät wird als Interaktions- und Informationstool benutzt und kann Sekundärinformationen wie beispielsweise zur Anamnese, Patientenhistorie sowie genetischen Veranlagung darstellen und zudem die Patientenauswahl steuern, wird aber nie dazu verwendet, radiologische Bilddaten für die Diagnose anzuzeigen. Die jeweiligen Befundungsschritte sind frei konfigurierbar und ergeben einen arzt-spezifischen Workflow, der über Berührungsgesten auf dem Tablet oder Smartphone gesteuert wird. Hierbei wurde großer Wert auf einfache, leicht verständliche Gesten gelegt. Auch wurden die Vorteile der Interaktion mit mehreren Fingern genutzt, um oft benötigte Funktionen zu vereinfachen. So ist die Vermessung von Objekten wie Läsionen in den Bilddaten vereinfacht, indem mit zwei Fingern und einer intelligenten Vergrößerungsautomatik eine direkte Messung mit hoher Präzision möglich ist. Zudem wurde die Anzeige zusätzlicher Bilddaten in den Hängungen über Heuristiken weitestgehend automatisiert, so dass Ärzte ausschließlich mit den Primärbilddaten interagieren. Erste Tests mit dem System belegen eine effiziente und effektive Unterstützung bei der Befundung von MR-Aufnahmen.

Eine weitere Arbeit von Fraunhofer MEVIS auf diesem Gebiet konzentriert sich darauf, während einer Leberoperation den Chirurgen die zuvor angefertigten Planungsdaten zur Verfügung zu stellen. Das Tablet erweitert die Palette der chirurgischen Instrumente und wird bei Bedarf herangezogen, um die aktuelle intraoperative Situation mit den präoperativen Planungsdaten abzugleichen und gegebenenfalls virtuelle Werkzeuge, beispielsweise zur Vermessung von Gefäßabschnitten, einzusetzen. Weiterhin ermöglicht es die Überblendung der virtuellen Daten über das Kamerabild der realen Leber auf dem mobilen Gerät. Somit wird die chirurgische Schnittführung unterstützt, da der Verlauf von in der Leber liegenden Gefäßsystemen quasi sichtbar gemacht werden kann. Das Bedienkonzept setzt dabei auf bereits etablierte Gesten. So navigiert man die zweidimensionalen CT-Schichtbilder wie eine Landschaftskarte von Google Maps. Häufige Aktionen, wie das Blättern durch die Schichten oder die Veränderung des Bildkontrastes, werden durch einfache 1-Finger Gesten ausgelöst.

*Felix Ritter, Markus Harz, Alexander Köhn*

# EFFEKTIVE ELASTISCHE BILDREGISTRIERUNG

In der heutigen medizinischen Diagnostik werden verschiedene Verfahren der Bildgebung wie zum Beispiel CT, MR, PET, SPECT eingesetzt, um ein umfassendes Bild des Körpers und seiner Funktionen zu generieren. Neben der zur Orientierung notwendigen Darstellung der Anatomie ist beispielsweise die Abbildung der Funktion von Gewebe und Stoffwechselprozessen besonders aufschlussreich. In der Regel werden solche Daten mit unterschiedlichen Geräten erzeugt, daher wird eine nachträgliche Einordnung der Daten in ein gemeinsames Referenzkoordinatensystem notwendig. Weiterhin werden zur Bewertung eines Therapieerfolges oder zur Beurteilung eines Krankheitsverlaufes zeitlich versetzte Aufnahmen generiert, deren essentielle Unterschiede erst nach einer Registrierung erkennbar werden. Diese zeitlich versetzte Anwendung der gleichen Bildgebung erlaubt Rückschlüsse auf Entwicklungen wie Wachstum oder den Vergleich zwischen unterschiedlichen Zuständen. Grundsätzlich führt sowohl eine Umlagerung des Patienten aber auch schon die natürliche Bewegung bedingt durch Atmung, Herzschlag, Wachstum oder Peristaltik im lebenden menschlichen Körper dazu, dass sich die zu vergleichenden Strukturen in den jeweiligen Bildern nicht notwendigerweise an derselben Position befinden. Die automatische Etablierung einer Korrespondenz des dargestellten Gewebes wird als Bildregistrierung. Einer erfolgreichen Bildregistrierung kommt daher eine Schlüsselrolle zu für eine computergestützte Weiterverarbeitung der medizinischen Daten und stellt für Fraunhofer MEVIS eine Kernkompetenz dar.

Die Einsatzgebiete von Registrierungsverfahren sind vielfältig und stark unterschiedlich, so dass nicht genau ein Verfahren für alle Probleme existiert. Daher verwirklicht Fraunhofer MEVIS einen Ansatz, der problemspezifisch ist. Das Besondere daran ist das zunächst zu entwickelnde Problemverständnis: Was ist die klinische Fragestellung? Welche Bilddaten werden eingesetzt? Wie ist der klinische Ablauf und wie gliedert sich die Bildregistrierung darin ein? Welche Randbedingungen sind zu erfüllen? Wie genau soll die Registrierung sein? Anhand dieses Verständnisses werden die einzusetzenden Verfahren ausgewählt und individuell für die jeweilige Fragestellung angepasst und implementiert.

Die nachfolgenden Anwendungsgebiete der Bildregistrierung demonstrieren ihre Vielfältigkeit und die Unterschiedlichkeit ihrer Einsätze.

## Multimodale Bildregistrierung

**Neuronaler Schrittmacher:** Zur Linderung der Symptome bei Morbus Parkinson kann in einigen Fällen ein Gehirnschrittmacher eingesetzt werden, der den auftretenden Tremor gezielt unterdrückt. Hierzu wird eine Sonde operativ im entsprechenden Gehirnareal platziert. Für den Therapieerfolg ist hierbei eine millimetergenaue Platzierung erforderlich. Um diese zu kontrollieren, wird die Lage der Sonde mittels eines Computertomographie-Bildes erfasst. Eine Magnetresonanztomographie-Bildgebung, welche die Hirnareale detaillierter darstellen würde, kommt aufgrund der Materialeigenschaften der Sonde nicht in Frage. Dank multimodaler Registrierungsverfahren, die dafür entwickelt werden, Bilder verschiedener Bildgebungen zu fusionieren, ist es aber möglich, die prä-operativen MR-Bilder, die zur Planung des Eingriffs verwendet worden sind, mit den CT-Daten zu überlagern und so die Lage der Sonde und die sie umgebenden Gehirnareale in einem Referenzsystem darzustellen.

Fraunhofer MEVIS entwickelt vollautomatische Registrierungsverfahren, deren Aufgabe die automatische, anatomisch korrekte Überlagerung von Tomographie-Daten zweier Modalitäten ist. Wie im obigen Beispiel können dies zum einen CT- und MR-Daten sein, zum anderen auch Bilddaten aus der Positronen-Emissions-Tomographie und Single-Photon Emission Computed Tomography. Während CT- oder MR-Bilder detailliert anatomische Strukturen zeigen, stellen die nuklearmedizinischen Daten (zum Beispiel PET, SPECT) deutlich hohe Stoffwechselprozesse dar, wie sie in Entzündungsherden oder in Tumoren vorkommen. Fraunhofer MEVIS hat hierfür spezielle

---

*Dreidimensionale Rekonstruktion eines Lungentumors aus 180 unterschiedlich gefärbten histologischen Serienschichtbildern auf Grundlage einer elastischen Bildregistrierung.*



multimodale Registrierungsverfahren entwickelt. Diese erlauben es dem diagnostizierenden Arzt, diese Prozesse genau zu lokalisieren und so seine Diagnose zu verfeinern.

Beispiel Strahlentherapie: In der Strahlentherapie werden mit Hilfe von hochenergetischer ionisierender Strahlung Tumorerkrankungen geheilt bzw. in ihrem Fortschritt verzögert. Es wird zwischen einer Bestrahlung von außen (Teletherapie) und von innen (Brachytherapie) unterschieden, wobei im Wesentlichen die Teletherapie eingesetzt wird. Bei der Planung der (Tele-) Therapie werden Ziel- und Risikostrukturen im Körper markiert und anschließend Einstrahlrichtung und Dosis für die Therapie berechnet. Für eine differenzierte Sicht auf den Tumor werden anatomische, morphologische und funktionelle Bildgebung eingesetzt. Um alle Informationen aus den Bildern zusammenzuführen, wird die Bildregistrierung verwendet. Hierbei werden über Optimierungsverfahren Transformationen ausgerechnet, die alle Bilder in ein gemeinsames System zur Ansicht überführen. Durch diese fusionierte Darstellung lassen sich aktive und passive Teile des Tumors differenzieren und die Planung optimieren.

Die Schwierigkeiten bei der Registrierung in der Strahlentherapie liegen einerseits im breiten Spektrum an verschiedenen Modalitäten und Bildgebungsprotokollen und andererseits in der patientenbedingten, hohen Variabilität. Die Betroffenen unterliegen starken anatomischen Veränderungen während der Therapie (Zu- oder Abnahme von Gewicht, unterschiedlichen Lagerungen pro Sitzung, intensive Atembewegungen, etc.). Durch eine intelligente Vorverarbeitung werden die Datensätze analysiert und bewertet. Ein fest definiertes Regelwerk und eine Datenbank mit Erfahrungen ermöglichen eine ideale Auswahl des zu verwendenden Algorithmus. Dieser ist zu parametrisieren, um organ-, modalitäts- und protokollspezifisch in der erforderlichen Genauigkeit registrieren zu können. Als gut werden Transformationen bezeichnet, die fusionierte Darstellungen und eine Übertragung von Konturinformationen ermöglichen.

### **Serienschnittregistrierung**

Mit Serienschnittregistrierung wird eine spezielle Form der Registrierung bezeichnet. Ihr Ziel ist die Registrierung einer Serie

von zweidimensionalen Bildern. Diese Bilder werden dadurch gewonnen, dass ein reales Objekt in Schichten zerschnitten wird, diese Schichten dann behandelt und zum Beispiel mittels Fotografie digitalisiert werden. Durch den Herstellungsprozess ist eine einfache Rekonstruktion nicht mehr möglich, da es zu nicht-linearen Verzerrungen, Rissen und Faltungen kommen kann. Auch geht die Ausrichtung der einzelnen Schichten zueinander verloren. In der Serienschnittregistrierung wird nun jede Schicht mit ihren benachbarten Schichten verglichen und eine Transformation gesucht, die sie zu diesen möglichst ähnlich verformt. Dies wird sukzessive und iterativ auf alle Schichten angewendet, so dass nach der Registrierung die Schichten zueinander ausgerichtet sind. Die äußere Form des zu rekonstruierenden Objekts kann zusätzlich mittels einer dreidimensionalen Registrierung auf ein vor der Zerschneidung aufgenommenes tomographisches Bild wiederhergestellt werden.

Beispiel Lungentumorrekonstruktion: Die Serienschnittregistrierung ist in den letzten Jahren zu einem weiteren Schwerpunkt von Fraunhofer MEVIS geworden. In einem hochinterdisziplinären Konsortium mit Partnern aus der Medizin, Biochemie, Zellbiologie, Chemie, Physik, Mathematik und Industrie des vom BMBF geförderten Projekts LungSys2 befasst sich Fraunhofer MEVIS unter anderem mit der Wachstumsmodellierung von Lungentumoren. Ziel des Projekts ist es, die Rolle von EpoR, einem speziellen Gen, im Tumorwachstum zu identifizieren und Strategien zu entwerfen, welche zu einem besseren therapeutischen Erfolg bei Lungenkrebs führen.

Die Aufgabe von Fraunhofer MEVIS ist die Rekonstruktion eines dreidimensionalen Modells aus präparierten Tumoren. Hierzu werden Krebspatienten im Rahmen einer Therapie Tumoren entnommen, vorbehandelt und in sehr dünne Schichten geschnitten. Diese Schnitte werden mit unterschiedlichen Markern gefärbt, um verschiedene Strukturen, wie zum Beispiel tumoröses Gewebe und Gefäße oder auch Wachstumsprozesse, darzustellen. Anschließend werden die Schnitte mittels Lichtmikroskopen abfotografiert und digitalisiert. Die so erzeugten Schichten werden dann mit der Serienschnittregistrierung korrigiert, um die Verzerrungen ihres Herstellungsprozesses auszugleichen und den dreidimensionalen Tumor zu rekonstruieren.

ieren. Dies ist die Grundlage zur Analyse der Rolle von EpoR im Wachstum eines gesamten Lungentumors.

Beispiel MALDI: Serienschchnittregistrierung wird auch bei der 3D-Rekonstruktion von zweidimensional gemessenen massenspektrometrischen Daten, zum Beispiel mittels Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI) Technik, benötigt. Im BMBF-geförderten Projekt MALDI-AMK arbeitet Fraunhofer MEVIS an der Herstellung solcher Daten. Die zu untersuchende Gewebeprobe wird auch hier in sehr dünne Schichten geschnitten, die jeweils für sich mit der MALDI-Imaging-Technik (zweidimensional) vermessen werden. Jeder Messpunkt besteht aus einer Position im Gewebeschnitt und dem gemessenen Massenspektrum an diesem Punkt. Aus allen Messpunkten einer Schicht lässt sich ein zweidimensionales Bild (MALDI-Bild) generieren, welches beispielsweise die Verteilung einer bestimmten Masse zeigt und zum zugrunde liegenden Gewebeschnitt korrespondiert.

Von klinischem Interesse ist aber auch die Verteilung einzelner Massen in einer ganzen – vor dem Zerschneiden dreidimensionalen – Probe. Um diese Information aus den einzelnen 2D-MALDI-Bildern zu rekonstruieren, werden die einzelnen Schnittbilder entsprechend ihrer Schnittfolge zu einem dreidimensionalen Objekt zusammengefügt. Durch Serienschchnittregistrierung und durch Ko-Registrierung mit einer dreidimensionalen Tomographie kann für jeden 2D-Gewebeschnitt eine Rekonstruktions-Transformation berechnet werden, die auch auf die 2D-MALDI-Bilder angewendet werden kann. So ist es zum ersten Mal möglich, eine dreidimensionale Verteilung von Masseninformationen zu erhalten. Die Methodik ermöglicht unter anderem Aufschluss über die räumliche Verteilung eines Wirkstoffs in Tumoren und erlaubt so eine neue Form der dreidimensionalen Analyse des Zusammenhangs zwischen Struktur und Funktion.

Beispiel digitale Pathologie: Ein weiteres Gebiet, in dem ähnliche Techniken eingesetzt werden, ist die digitale Pathologie. Bisher arbeitet die Pathologie fast ausschließlich mit »analogen« Gewebeschnitten und Lichtmikroskopen. Der Fortschritt in diesem Bereich, der es unter anderem mittels immunhistochemischer Untersuchungen möglich macht, Krebserkrankungen

patientenindividuell zu klassifizieren, erzeugt immer größere Datenmengen, die durch Digitalisierung handhabbar und dokumentierbar gemacht werden sollen. Der Registrierung dieser Daten kommt eine Schlüsselrolle zu, da sie Voraussetzung für weiterführende Analyseverfahren ist. Möglich werden dadurch unter anderem virtuelle Doppelfärbungen. Dazu werden zwei benachbarte Gewebeschnitte unterschiedlich gefärbt und durch Registrierung exakt überlagert. Durch eine Überblendung sind beide Färbungen in einem Bild sichtbar. Dieses Verfahren macht das Färben, Auswaschen und das erneute Färben desselben Schnitts überflüssig. Die technischen Herausforderungen im Bereich der digitalen Pathologie liegen in der immensen Größe der aufgenommenen Daten, die bis zu 100.000 x 200.000 Pixel umfassen, sowie den geringen Zeitvorgaben.

#### **Weitere Einsatzgebiete der Bildregistrierung**

Beispiel Lungendiagnostik: Im Bereich der Lungendiagnostik besteht die Registrierungsaufgabe hauptsächlich in der Synchronisation von unterschiedlichen Atemzuständen. Dies ist beispielsweise für das Wiederfinden von Läsionen in unterschiedlichen Bildern eines Patienten notwendig. Die Registrierung bildet jedoch auch die Grundlage, eine Vielzahl neuer Diagnosemöglichkeiten zu unterstützen und krankhafte Veränderungen quantifizierbar zu machen. Dazu gehören unter anderem sogenanntes Air-Trapping oder Analysen zur Steifheit des Lungengewebes bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Vor kurzem gelang in diesem Bereich eine besondere Leistung. 2010 wurde der internationale MICCAI-Wettbewerb EMPIRE initiiert, der bis heute offen für neue Beiträge ist und bei dem die Güte und die Genauigkeit von Lungenregistrierungsverfahren gemessen werden. Das von Fraunhofer MEVIS eingereichte Verfahren belegt Ende 2012 dort den vierten Platz von über 30 Einreichungen und ist unter den ersten vier Plätzen das mit Abstand schnellste Verfahren. Diese Lungenregistrierung wird gemeinsam mit der Diagnostic Image Analysis Group aus Nijmegen an klinischen Daten getestet. Aktuell wird sie in zwei Workstations zur Analyse unterschiedlicher

Lungenkrankheitsbilder eingesetzt.

Beispiel EPI-Korrektur: In der Bildgebung können Registrierungsverfahren eingesetzt werden, um die Bildqualität zu verbessern. Diffusionstensorbilder (DTI – Diffusion Tensor Imaging), welche die Konnektivität verschiedener Gehirnareale aufzeigen können, werden häufig aus mehr als 30 einzelnen MR-Aufnahmen erzeugt. Daher ist es bei der Bildakquise notwendig, möglichst schnell die einzelnen MR-Daten aufzunehmen. Die verwendete Technik hierfür ist EPI – Echo Planar Imaging – wobei die MR-Aufnahme durch einmaliges Anregen und anschließendes vollständiges Füllen des K-Raums erfolgt. Nachteil der Technik sind Verzerrungen in den so aufgenommenen Bildern, die durch Inhomogenitäten des Magnetfeldes entstehen. Diese treten dort auf, wo immer sich die magnetischen Eigenschaften des Gewebes ändern, besonders bei Wechseln zwischen Luft und Gewebe, immer entlang der Ausleserichtung. Die letztgenannte Eigenschaft macht sich das Verfahren von Fraunhofer MEVIS zu Nutze: Für das Verfahren werden zwei EPI-Aufnahmen mit entgegengesetzt verlaufenden Verzerrungen erzeugt. Die von Fraunhofer MEVIS mitentwickelte Registrierungstechnik modelliert die physikalischen Prozesse der Verzerrungen und macht es möglich aus den zwei verzerrten Aufnahmen ein möglichst unverzerrtes Bild zu bestimmen. Auf diese Weise ist es möglich, die EPI-Daten fehlerbereinigt für die Erzeugung von Diffusionstensorbildern zu verwenden, ohne dass wie bisher eine aufwändige, patientenindividuelle Fieldmap zur Korrektur im Tomographen bestimmt werden muss.

Beispiel Brustkrebsdiagnostik: Im Anwendungsgebiet onkologischer Brusterkrankungen stellt sich die Bildregistrierung einer ganzen Reihe einzigartiger Herausforderungen. Zum einen führt die hohe elastische Deformierbarkeit des Brustgewebes zu sichtbaren, ausgeprägten Unterschieden, sowohl innerhalb als auch zwischen einzelnen bildgestützten Untersuchungen. Andererseits ist die Brustanatomie individuell ausgeprägt und besitzt zudem eine hohe Variabilität, was eine einheitliche Modellierung von Form und Gewebebeschaffenheit erschwert.

Im Rahmen des EU-Projektes HAMAM werden Methoden für die multimodale Brustdiagnostik erforscht. Dies erfordert insbesondere Registrierungsverfahren zur Herleitung einer

eindeutigen Korrelation zwischen Bildpaaren unterschiedlicher Modalitäten, beispielsweise 3D-Ultraschall- und MR-Bildern. Ebenso schwierig ist der Vergleich von Bilddaten, die über längere Zeiträume hinweg aufgenommen worden sind, wie bei der Auswertung von Magnetresonanz-Verlaufsstudien von Hochrisiko-Patientinnen üblich. Unterschiede sind hierbei nicht nur durch anatomische oder pathologische Änderungen bedingt, sondern auch durch technologische Faktoren wie beispielsweise den Austausch von Aufnahmegegeräten. Der Vergleich solcher Aufnahmen ist für Radiologen schwierig und mit einem stark erhöhten Zeitaufwand verbunden. Ein im Rahmen von HAMAM entwickeltes robustes Verfahren zur automatischen Registrierung solcher Aufnahmen unterstützt diesen Bildvergleich durch eine Positions-Synchronisation innerhalb der implementierten Diagnosesoftware. Gleichfalls notwendig sind Methoden zur Bewegungskorrektur von dynamischen Brustbildern, insbesondere von Reihen von Kontrastmittelgestützten Magnetresonanzaufnahmen. Hierfür werden eigens entwickelte deformierbare Registrierungsverfahren verwendet, welche iterativ etwaige Bewegungsartefakte korrigieren ohne vorhandene Kontrastmittelanreicherungen zu verändern.

Ein Schwerpunkt des BMBF-Spitzenclusters »Integrated Breast Care« ist die räumliche Korrelation von 3D-Ultraschallbildern mit röntgenbasierten Tomosynthese-Aufnahmen. Letztere bieten – im Unterschied zum verwendeten Ultraschall – nur eine eingeschränkte, Mammogramm-ähnliche Ansicht der Brustanatomie. Erschwerend für die Registrierung sind die unterschiedlichen spezifischen Bildeigenschaften beider Modalitäten, sowie der eingeschränkte zeitliche Rahmen. Zur effizienten Berechnung einer Abbildung zwischen beiden Bildern wird ein generisches Brustmodell verwendet. Akquisitions-typische Deformationen werden für dieses Modell mittels Deformationssimulationen vorab berechnet, so dass die vollständige Korrelation durch Abbildung des Modells auf die tatsächlichen Bilddaten zur Laufzeit ermittelt werden kann.

Die EU-Projekte ASSURE und VPH-PRISM beschäftigen sich mit den großen Themen der klinischen Brustkrebs-Versorgung vom individuellen Screening bis zur Vorhersage des Therapieerfolgs und der Kontrolle der Therapie. Hier ist der Schwerpunkt

einerseits die Korrelation von Funden über die Untersuchungszeitpunkte hinweg, so dass Veränderungen verlässlich quantifiziert und früh markiert werden können. Andererseits wird zur Modellbildung für die Therapieerfolgs-Prognose und -Kontrolle die Verbindung von digitalen histologischen Bildern, die einzelne Zellen zeigen, und radiologischen Aufnahmen, die die Gewebe in der Übersicht zeigen, erforderlich - eine Aufgabe für die Registrierung, die so nur teilweise in der bisherigen Forschung betrachtet wurde.

*Judith Berger, Tobias Böhler, Markus Harz, Janine Olesch,  
Nils Papenberg, Stefan Wirtz*

# PROJEKT HAMAM

## PRÄZISERE DIAGNOSE VON BRUSTKREBS

In dem europäischen FP7-Projekt HAMAM (2008-2012) hat Fraunhofer MEVIS zusammen mit neun Partnern aus Klinik, Forschung und Industrie das ambitionierte Ziel verfolgt, Methoden zur früheren Erkennung und verlässlicheren Diagnose von Brustkrebs zu entwickeln. Die kombinierte Darstellung und sinnvolle Einbindung der vielfältigen Informationen aus den multimodalen Daten der Patientinnen in einer eigens entwickelten klinischen Workstation spielte hier eine besondere Rolle. Die Schwerpunkte lagen dabei auf der Computerunterstützung bei der räumlichen und zeitlichen Zuordnung von Brustgewebe in den unterschiedlichen Bilddaten und bei der multimodalen Detektion und Diagnose von Tumoren.

Der moderne klinische Workflow umfasst eine Vielzahl von unterschiedlichen Bildmodalitäten zur Brustkrebserkennung und –diagnostik. Zwar ermöglichen diese, Funktion und Morphologie des Brustdrüsengewebes auf vielfältige Weise abzubilden, und eröffnen damit den Weg zu differenzierter Diagnose und hoher Detektierbarkeit von Tumoren. Allerdings stellt dieses Mehr an Informationen Brustradiologen auch vor Herausforderungen: Der gleiche Fund in der Brust sieht von Bild zu Bild sehr verschieden aus, denn die Bilder werden mit verschiedenen Kompressionsgraden und -richtungen, grundverschiedenen Gewebekontrasten und mit Bildgebungstechnologien mit stark unterschiedlichen räumlich-zeitlichen Auflösungsvermögen aufgenommen. Das erschwert die Korrelation von Modalität zu Modalität und sogar innerhalb einer Modalität.

Bei Fraunhofer MEVIS wurden im Laufe des Projektes Lösungen entwickelt, welche die unterschiedliche Modalitäten kombinieren und eine verbesserte zeitliche und räumliche Korrelation bei der Befundung erlauben. So lässt sich zum Beispiel zu einer beliebigen Position in der Brust in einem aktuellen MR-Datensatz die entsprechende Position in einer MR-Aufnahme aus den Vorjahren automatisch anzeigen, um so Veränderungen des Gewebes feststellen zu können. Ebenso lassen sich Positionen zwischen MR-Datensätzen und Mammogrammen der Patientin automatisch und fortwährend in Echtzeit übertragen, um so den Fund in beiden Modalitäten zu korrelieren. Als Lösungsansätze wurden Methoden aus der Bildregistrierung und Deformationsmodellierung eingesetzt,

die zudem verwendet werden, um in dynamische MR-Daten Bewegungsartefakte zu reduzieren und damit die Spezifität von Kontrastmittel-Dynamik-Parameteranalysen zu erhöhen.

Von Projektpartnern wurden Methoden zur computerunterstützten Detektion und Diagnose von Tumoren in multimodalen Daten entwickelt. Diese CAD-Methoden analysieren die Bilder nach typischen Mustern und quantifizieren auffällige Bereiche in sogenannten Features, gefolgt von einer anschließenden Klassifizierung dieser Bereiche in zum Beispiel gut- oder böse Befunde. Von besonderem Interesse war hier, inwieweit die Kombination von quantitativen Features aus verschiedenen Bildmodalitäten die Klassifizierung verbessern kann.

Die Grundlage dieser algorithmischen Entwicklungen waren umfangreiche multimodale Datensätze, die im HAMAM-Projekt erhoben wurden. Sie umfassen Screening-Aufnahmen aus Mammographie, Ultraschall und MR sowie diagnostische Aufnahmen mit diesen und weiteren Modalitäten. Neben der Familienhistorie und zum Beispiel dem Hormonrezeptoren-Status der Frauen wurden in einem kleineren Kollektiv auch genetische Informationen zusammen mit den Screening-Mammogrammen erhoben. Mit Hilfe von Mustererkennungs-Ansätzen wurden genetische Faktoren mit bildbasierten Funden korreliert.

Die entwickelten Methoden wurden in die multimodale HAMAM Brust-Workstation integriert, welche im Rahmen dieses Projektes entstanden ist. Sie zeigt auch neue Ansätze, den multimodalen Workflow zu unterstützen und multimodale Daten zu visualisieren, und hat sich in abschließenden klinischen Studien bereits bewähren können.

*Laufzeit: September 2008 – August 2011.*

*Finanzierung: Europäische Union, FP 7, VPH.*

*Partner: Radboud University Nijmegen Medical Center (NL), Charité Berlin (DE), Boca Raton Community Hospital (USA), University College London (UK), University Dundee (UK), ETH Zürich (CH), EIBIR (AT), MeVis Medical Solutions AG (DE), Fraunhofer MEVIS (DE).*

# AUTOMATISCHE QUANTIFIZIERUNG IN DER DIGITALEN PATHOLOGIE

Mit der Histologie, also der mikroskopischen Untersuchung von Geweben, werden umfangreiche, räumlich aufgelöste Informationen über Gewebestrukturen und die zugrunde liegenden zellulären Prozesse gewonnen, die kein anderes Bildgebungsverfahren liefern kann. Ohne dieses Wissen können schwere Krankheiten wie Krebs nicht wirkungsvoll therapiert werden.

Leider ist es für Menschen häufig äußerst schwer, Gewebeeigenschaften sicher und reproduzierbar zu bestimmen. Im Gegensatz zur Radiologie wird die Histologie noch weitgehend ohne Computerunterstützung praktiziert. Durch die Entwicklung neuartiger Slide-Scanner, die ganze Objektträger digitalisieren, steht die histologische Diagnostik jedoch vor einem Innovationsschub, der die Effizienz und Qualität dieses Verfahrens nachhaltig verbessern wird.

Fraunhofer MEVIS entwickelt innovative Software-Lösungen, um Gewebeeigenschaften in digitalen Objektträgern automatisch und genau zu messen. Eine wesentliche Herausforderung ist dabei die enorme Größe der entstehenden Bilder. Da viele relevante Details nur bei starker Vergrößerung erkennbar sind, müssen Objektträger komplett mit sehr hoher Auflösung digitalisiert werden. Ein einziger digitaler Objektträger umfasst somit bis zu 25 Gigapixel, das heißt genauso viel wie 2.500 Bilder einer modernen Digitalkamera. Ein ganzer Satz digitaler Objektträger füllt schnell eine Terabyte-große Festplatte. Mit herkömmlichen Methoden kann die Analyse dieser Datenmengen mehrere Tage in Anspruch nehmen. Daher beschränken sich die meisten verfügbaren Software-Lösungen auf die Auswertung weniger kleiner Bildausschnitte und ignorieren dabei das Potential der neuen Technik.

Fraunhofer MEVIS hat sich dagegen von Anfang an auf die Auswertung ganzer digitaler Objektträger spezialisiert. Der so deutlich vergrößerte Stichprobenumfang führt zu einer erheblich verbesserten statistischen Aussagekraft der ermittelten Gewebeeigenschaften. Darüber hinaus werden räumliche Muster offenbart, die bei rein quantitativen Analysen verborgen bleiben. Während alternative Ansätze versuchen, die enormen Datenmengen durch eine Steigerung der Rechenleistung zu bewältigen, entwickelt Fraunhofer MEVIS intelligente Strategien, mit denen die »Riesenbilder« auch auf handelsüblichen Com-

putern schnell verarbeitet werden können. Die Idee: Genau wie ein Pathologe, sucht der Computer zunächst nach relevanten Bildausschnitten auf niedriger Vergrößerung und wechselt nur dann auf höhere Vergrößerungen, wenn er detaillierte Informationen über diese Bildausschnitte benötigt.

Die von Fraunhofer MEVIS entwickelte Histologie-Software ist einfach zu bedienen. Wie mit einem Mikroskop kann der Pathologe den Objektträger und das dazugehörige Analyseergebnis explorieren. Weiterhin kann der Benutzer die Software intuitiv an neue Bildeigenschaften anpassen, indem er Beispiele der relevanten Gewebestrukturen vorgibt. Der Computer lernt aus diesen Informationen und klassifiziert weitere Bilder automatisch. Schon jetzt kann die Software verschiedene Gewebetypen und Zellstrukturen automatisch quantifizieren, um beispielsweise Rückschlüsse auf die Regenerationsaktivität oder den Verfettungsgrad des Gewebes zu ziehen.

Im Rahmen von mehreren Forschungsprojekten wird die Histologie-Software kontinuierlich um neue Analysemethoden erweitert und im Hinblick auf Einfachheit, Effizienz und Robustheit optimiert. Ein besonderer Schwerpunkt der Forschung ist die dreidimensionale Histologie. Während histologische Auswertungen standardmäßig auf zwei räumliche Dimensionen beschränkt sind, muss das Gewebe für viele Forschungsfragestellungen in seinem tatsächlichen dreidimensionalen Kontext betrachtet werden. Deshalb entwickelt Fraunhofer MEVIS neuartige Bildverarbeitungsmethoden, die histologische Serienschritte zu ihrem ursprünglichen, dreidimensionalen Gewebevolumen rekonstruieren und damit ein ganzheitliches Verständnis der Organmorphologie ermöglichen.

*André Homeyer*

# PROJEKT VIRTUELLE LEBER ENTWICKLUNG EINES DYNAMISCHEN MODELLS DER PHYSIOLOGIE, MORPHOLOGIE UND FUNKTION DER LEBER

Die Leber ist ein zentrales Organ des menschlichen Stoffwechsels und entscheidend für den Abbau vieler Giftstoffe – ist sie krank, so sind diese Prozesse gestört. Um die Auswirkungen einer Behandlung vorherzusagen und die beste Therapie im Einzelfall auswählen zu können, ist zweierlei nötig. Einerseits braucht man ein grundlegendes Verständnis, welche Mechanismen auf den Skalen von einzelnen Zellen bis zum gesamten Organ wirken. Andererseits müssen individuelle Besonderheiten beachtet werden. Ein experimentelles Herangehen im Menschen verbietet sich aus ethischen Gründen, daher werden hier Modellierung und Simulationen am Computer entwickelt und eingesetzt.

Das Projekt »Virtual Liver« ist ein Forschungsnetzwerk mit dem Ziel, ein dynamisches Modell der Leberphysiologie, -morphologie und -funktion zu entwickeln. Fraunhofer MEVIS ist eine von 41 über ganz Deutschland verteilten Institutionen, die in interdisziplinären Kooperationen unterschiedliche Aspekte der Lebermodellierung erforschen, biologische Experimente durchführen und klinische Daten sammeln, um die entwickelten Modelle zu validieren. Zum ersten Mal werden im Projekt »Virtual Liver« Modelle auf molekularer Ebene, Zellebene, Organebene und Ganzkörperebene zu einem umfassenden Lebermodell zusammengeführt, um fundierte Vorhersagen über physiologische und pathophysiologische Prozesse dieses Organs machen zu können.

Der wichtigste Beitrag von Fraunhofer MEVIS sind Modelle des Blutflusses und der Leberregeneration auf der Organskala. Blutgefäßsysteme in der Leber befördern mit dem Blut Nähr- und Giftstoffe aus dem Körper zu den Leberzellen, die diese Stoffe verarbeiten. Die Geometrie des Organs und der Gefäße werden aus dreidimensionalen radiologischen Aufnahmen mit Bildverarbeitungsmethoden von Fraunhofer MEVIS gewonnen und ermöglichen eine patientenindividuelle Modellierung.

Da eine Simulation von Abermillionen Zellen praktisch nicht zu handhaben ist, beinhalten die Modelle auf der Organebene nur ein effektives Verhalten der Zellen. Dieses erhält man aus

experimentellen Ergebnissen von Projektpartnern und feinskaligeren Modellen, die wiederum auf experimentellen Ergebnissen basieren. Eine solche »vertikale Modellintegration« erlaubt eine bisher nicht erreichte räumliche und zeitliche Auflösung, etwa der Verstoffwechslung von Medikamenten bei lokal unterschiedlicher Schädigung der Leber.

Lebern haben nach Schädigung eine ausgeprägte Fähigkeit zur Regeneration. Diese findet auf feiner Skala durch die Vermehrung von Zellen statt, steht aber auch im Wechselspiel mit etwa der Neubildung von Blutgefäßen. Daher ist es bei der Modellierung der Regeneration ebenfalls nötig, die Skalen von einzelnen Zellen bis zu denen des gesamten Organs einzube-

ziehen. Fraunhofer MEVIS entwickelt hierfür ein Elastizitätsbasiertes Modell, das eine lokale Zuwachsrate in ein Wachstum der Leber übersetzt.

Die hier entwickelten Modelle werden ständig anhand experimenteller und klinischer Daten kalibriert und validiert. Die skalenübergreifende Modellierung stellt die Validierung vor neue Herausforderungen. Die Daten müssen einerseits fein genug sein, um zelluläre Eigenschaften zu erkennen, andererseits auch umfassend genug, um deren Verteilung über das ganze Organ wiederzugeben. Fraunhofer MEVIS entwickelt daher innovative Lösungen zur Bildanalyse, die die zellulären Eigenschaften (wie zum Beispiel die Verfettung einzelner Zellen) in hochaufgelösten Bildern ganzer Gewebeschnitte vollständig und schnell messen. Um diese Daten in ihrem tatsächlichen, dreidimensionalen Kontext zu betrachten, entwickelt Fraunhofer MEVIS darüber hinaus neuartige Methoden zur Bildregistrierung, um aus tausenden hochaufgelösten Serienschnitten ein dreidimensionales Organmodell zu rekonstruieren.

*„Das VLN ist so wichtig, da Lebererkrankungen durch deren Diagnose und Therapie eine enorme finanzielle Belastung für die Gesellschaft darstellen. Ein solches Projekt kann eine wissenschaftlich begründete und rationale Vorgehensweise anbieten, um Daten eines Menschen in Bezug auf die Biologie seiner Leber auszuwerten.“*

**Professor Peter Hunter, Direktor des Auckland Bioengineering Institute, Neuseeland**

*Laufzeit: April 2010 – März 2015.*

*Finanzierung: BMBF, Systembiologie.*

*Partner: 70 Forschungspartner in Deutschland sowie Anschluss an internationale Initiativen.*



# COMPUTERUNTERSTÜTZTE DIAGNOSE UND FRÜHERKENNUNG

Sowohl in der Früherkennung als auch für die Differentialdiagnostik und Entscheidungsunterstützung bei schwerwiegenden Erkrankungen sind derzeit wissensbasierte Software-Systeme dabei, das Gesundheitswesen schrittweise nachhaltig zu verändern. Die computergestützte Detektion und Diagnose (CAD) stellt innovative Werkzeuge zur Verfügung, um Diagnosen zu erleichtern und bei der Therapieentscheidung zu unterstützen. Prinzipiell können zwar Radiologen Informationen sehr effizient verarbeiten, wenn sich diese visuell eindeutig präsentieren. Wenn jedoch die Informationen mehrdeutig und in einem komplexen Kontext eingebettet sind, dann kann die Interpretation von Datensätzen ein zeitaufwändiger und fehleranfälliger Prozess werden. Dies tritt besonders bei mehrdimensionalen, dynamischen und multimodalen Daten auf, bei großen Datenmengen, wie sie etwa beim Screening anfallen, oder falls pathologische Veränderungen vor dem Hintergrund eines vielfach und komplex texturierten umgebenden Gewebes zu detektieren sind, wie etwa bei der Mammographie.

Die computergestützte Detektion pathologischer Veränderungen stellt in seiner einfachsten und gleichzeitig weit verbreiteten Form eine Informationsverdichtung dar, bei der umfangreiche Bilddaten reduziert werden auf automatisch erzeugte Marker und Annotationen (sogenannte CAD-Prompts), die direkt auf das pathologische Geschehen hinweisen zur Unterscheidung maligner und benigner Tumoren oder hoch- und niedriggradiger Gefäßverengungen. Eine Weiterentwicklung der Arbeitsgruppe um N. Karssemeijer aus Nijmegen stellt das sogenannte »interactive CAD« dar, bei dem die CAD-Ergebnisse weitere Angaben, wie beispielsweise die errechnete Malignitätswahrscheinlichkeit beinhalten, diese jedoch nur auf Wunsch nach entsprechendem Mausklick angezeigt werden. Das CAD-System wirkt also wie eine zweite Meinung, welche nur dort befragt wird, wo sich der befundende Radiologe unsicher ist. In der Folge werden viele falsch positive CAD-Marker überhaupt nicht angezeigt, wodurch die Falsch-Positiv-Rate deutlich geringer ausfällt als unter der Nutzung des traditionellen CAD-Prompts. Insbesondere im Bereich der Krebsfrüherkennung (Screening) konnten moderne CAD-Methoden in der jüngeren Vergangenheit zur Steigerung von Sensitivität und Spezifität beitragen, aber auch dabei hel-

fen, die große und ständig wachsende Anzahl radiologischer Bilder ökonomisch vertretbar zu befunden.

Bei Fraunhofer MEVIS wurde in den letzten Jahren intensiv an der Entwicklung von CAD-Systemen für die Erkennung von Läsionen in der Lunge und in der Brust gearbeitet, für die automatisierte quantitative Analyse von histopathologischen Bilddaten sowie für die statistische Klassifikation von nuklearmedizinischen Aufnahmen des Gehirns bei Verdacht auf dementielle Veränderungen des Alzheimer-Typs. Die CAD-Aktivitäten von Fraunhofer MEVIS wurden durch die Kooperation mit dem Radboud University Nijmegen Medical Center (RUNMC) signifikant erweitert und für eine strategische Planung zugänglich gemacht. Derzeit sind vier leitende bzw. erfahrene Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Nijmegen im Nebenamt für Fraunhofer MEVIS tätig, namentlich Prof. Dr. Nico Karssemeijer, Prof. Dr. Bram van Ginneken, Dr. Eva van Rikxoort und Dr. Bram Platel.

Lungenknoten sind kleine, rundliche Anomalien in der Lunge, die auf Lungenkrebs hinweisen können. Die genaue Erkennung dieser Knoten ist wichtig, da sich die Überlebensrate erhöht, wenn Knoten in einem frühen Stadium behandelt werden. Dank der Submillimeter-Auflösung von CT-Aufnahmen können schon sehr kleine Knoten detektiert werden. Die manuelle Auswertung eines Datensatzes ist allerdings sehr aufwändig, da ein Datensatz aus 400 und mehr Schichten bestehen kann. Aufgrund dieser Datenmenge ist die rein visuelle Befundung entsprechend aufwändig und die automatische Erkennung von Lungenknoten kann eine große Hilfe für den Radiologen sein. Das in den letzten Jahren von Fraunhofer MEVIS in Kooperation mit RUNMC sowie teilweise in Kooperation mit der MeVis Medical Solutions AG entwickelte Lungen-CAD detektiert Lungenknoten ab 3mm Durchmesser und markiert diese für Radiologen. Außerdem wird das Volumen der Knoten automatisch errechnet. Das Volumen eines Knotens ist von Bedeutung, da so das Wachstum über einen Zeitraum bestimmt werden kann, das wiederum einen Hinweis auf die Bösartigkeit eines Knotens oder im späteren Verlauf auf das Therapieansprechen gibt, etwa bei systemischer Chemotherapie. Neben den typischen Lungenrundherden kann das entwickelte Verfahren auch die

leicht zu übersehenden und schwieriger zu diagnostizierenden sogenannten »ground glass opacities« detektieren – Tumoren mit ausgeprägt diffusem Wachstumsmuster.

Für die Diagnose der Brust wird neben der Mammographie und dem Ultraschall zunehmend die dynamische Kontrastmittel-verstärkte Magnetresonanztomographie (DCE-MRI) als bildgebende Modalität verwendet. Durch seine hohe Sensitivität wird dieses Verfahren derzeit in vielen Ländern weltweit für die präoperative Bestimmung der Tumorausdehnung sowie zum Auffinden weiterer Tumoren nach einer Erstmanifestation von Brustkrebs eingesetzt. Mehr und mehr findet die DCE-MRI zudem auch Einzug in die Früherkennung, insbesondere für die Gruppe derjenigen Frauen, welche familiär ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko tragen. Um die Spezifität sowie die Effizienz dieser Bildgebungstechnik weiter zu steigern, bieten nun neue Aufnahmeprotokolle wesentlich mehr Bilder mit einer höheren zeitlichen Auflösung bei gleichzeitig hoher räumlicher Auflösung und ermöglichen damit eine genaue Begutachtung der Knotenmorphologie sowie des Anreicherungsverhaltens des einströmenden Kontrastmittels. Allerdings sind es Radiologen nicht gewohnt, derart große Mengen an Daten manuell zu befunden. Zudem ist für diese neuartige Aufnahmemethode noch nicht klar definiert, welche Parameter auf bösartige Knoten hinweisen. Mithilfe eines von Fraunhofer MEVIS ebenfalls in Kooperation mit RUNMC entwickelten CAD-Systems für die Brust-MRT können Läsionen mit erhöhter Zuverlässigkeit als gutartig oder bösartig eingestuft werden. Grundlage dafür sind speziell für diese schnellen DCE-MRI-Bilddaten entwickelte Analysewerkzeuge, deren Ergebnisse anschaulich als Parameterkarten visuell sowie quantitativ präsentiert werden. Dadurch wird zum einen die Qualität der Diagnose verbessert und zum anderen die benötigte radiologische Befundungsdauer gesenkt, wie bereits in einer ersten Evaluierung gezeigt werden konnte. Entsprechend umfangreichere Evaluierungsstudien befinden sich derzeit in Vorbereitung.

*Horst K. Hahn, Colin Jacobs, Bram Platel*

## **Effiziente Früherkennung und personalisierte Therapie von Brustkrebs**

Brustkrebs kann mit modernen Methoden früh erkannt werden und eine vollständige Genesung der Patienten ist mit einer geeigneten Therapie in den meisten Fällen möglich. Dennoch sinkt die Todesrate nicht wie erwartet schnell, sondern stagniert seit Jahren. Denn um Brustkrebs zu finden, wenn er klein genug ist, muss die richtige Bildgebungsmethode für das Screening gewählt werden. Um eine Heilung zu erzielen, muss dann die für die Erkrankung beste Therapie angewendet werden. Beides ist heute nicht gegeben und wird im EU-Projekt ASSURE behandelt.

Im Mammographie-Screening ist die Verlaufsbeurteilung über einen potentiell Jahrzehnte umfassenden Zeitraum essentiell. Da sich innerhalb einer solchen Zeitspanne die Gerätetechnologie weiterentwickelt und klinische Geräte ausgetauscht/ersetzt werden, sind Kontraste und Auflösungen von aktuellen und Voraufnahmen mitunter optisch unterschiedlich. Diese Unterschiede erschweren die vergleichende Befundung, doch können bestimmte Unterschiede mit von Fraunhofer MEVIS entwickelten vollautomatischen Methoden, die auf einen Multiskalen-Waveletfilter aufbauen, zu weiten Teilen ausgeglichen werden. Im Ergebnis ist den Bildern die Herkunft von unterschiedlichen Mammographiesystemen nicht mehr anzusehen.

Ebenso dringen heute dreidimensionale Bildaufnahme-Technologien in die Domänen der früher üblichen Projektionsaufnahmen ein: die Tomosynthese ist angetreten, die Mammographie abzulösen, und 3D-Ultraschall automatisiert die langwierige handgeführte Ultraschalluntersuchung der Brust. Daneben wird Brust-MRT für Hochrisiko-Screening eingesetzt. Damit jedoch wächst die Datenmenge so sehr, dass Radiologen Computer-Unterstützung brauchen, um ihre Diagnose sicher und effizient zu stellen.

Die vorhandenen Methoden zur Bildgebung sollten daher besser begründet eingesetzt werden: das Stichwort ist »personalisierte Medizin« und umfasst eine Einteilung der Betroffenen in Risikogruppen, wobei familiäre und genetische Faktoren eine

Rolle spielen. Dies bezieht sich einerseits auf die Bildgebung, aber auch auf die Therapieentscheidung. Dazu werden Verfahren entwickelt, um alle zur Verfügung stehenden Informationen einer Patientin in die computergestützte Entscheidungsfindung einfließen zu lassen. Für das Screening wird dies im Projekt ASSURE behandelt, das ab 2013 erforscht wird, wie die Vielfalt möglicher Screening-Ansätze optimal auf die individuelle Frau abgestimmt werden kann.

Weitere Bildgebungstechnologien, die in einem Ansatz personalisierter Medizin eine Rolle spielen werden, sind Tomosynthese und 3D-Ultraschall. Besonders die Kombination dieser beiden höchst unterschiedlichen Techniken hat das Potential die Detektion und Diagnose zu verbessern. Die größte Herausforderung dabei ist die gegensätzliche Aufnahme- und Brustkompression beider Techniken. Fraunhofer MEVIS arbeitet an Methoden, die Bildinformationen räumlich miteinander zu korrelieren, so dass Radiologen einen Fund zum Beispiel in der Tomosynthese sofort mit der entsprechenden Stelle in der 3D-Ultraschallaufnahme abgleichen kann. Dabei spielen Deformationsmodelle eine entscheidende Rolle, wie sie beispielsweise auch für Auto-Crashtest-Simulationen eingesetzt werden.

Schließlich erfordern Therapieentscheidung und Therapie die Zusammenarbeit mehrerer Fachbereiche, die alle bildbasiert arbeiten. Radiologen, Pathologen, Onkologen, Strahlentherapeuten und Gynäkologen (die in Deutschland die chirurgische Entfernung von Tumoren vornehmen) müssen oft die gleichen Bilder ansehen, doch mit unterschiedlichen Zielen. Spezialisierte Visualisierungs- und Reporting-Techniken, Planungshilfen für Interventionen und neuartige methodische Ansätze in der Therapieunterstützung und -kontrolle sind daher drängende Forschungsfelder. Fraunhofer MEVIS widmet sich diesen Forschungsfragen, für die bisher keine zukunftsicheren und flexiblen Lösungen existieren, ab März 2013 im Projekt VPH-PRISM.

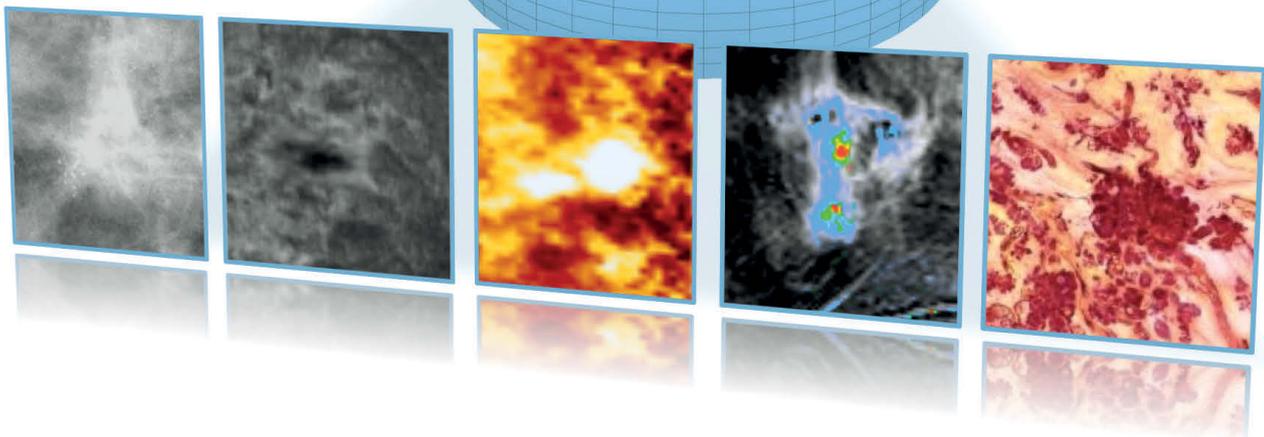
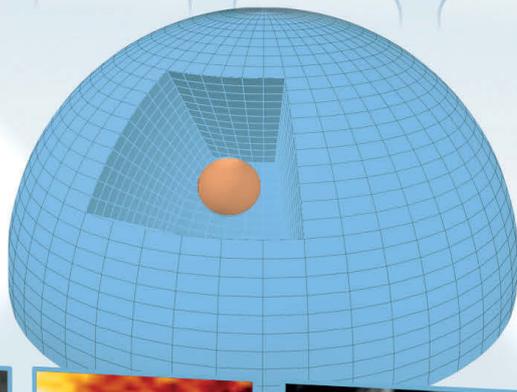
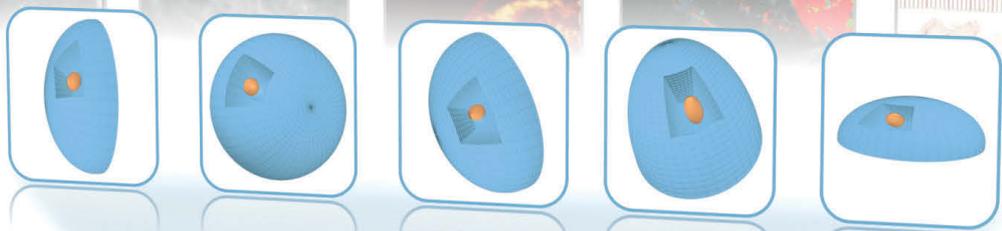
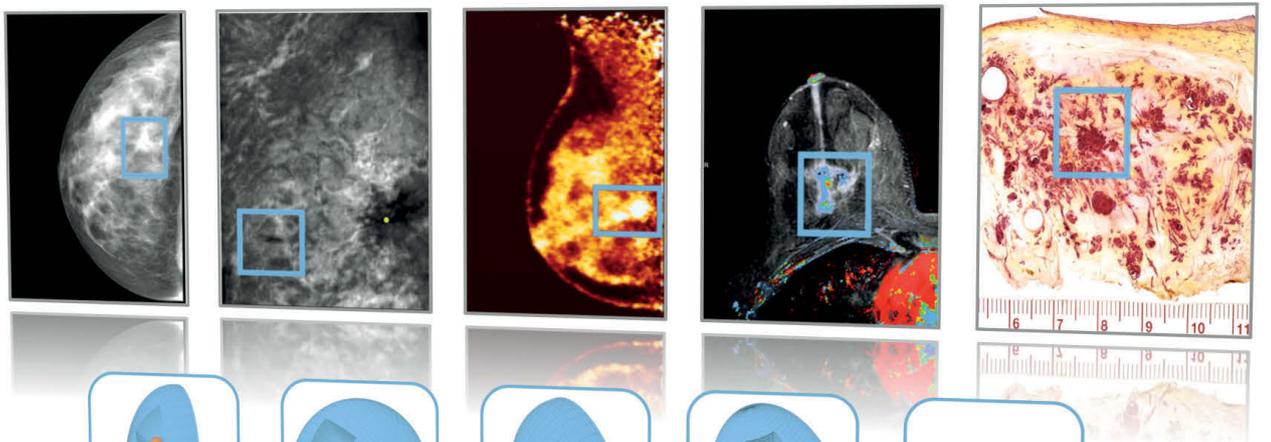
In diesem von der EU geförderten Projekt soll unter anderem die fallbezogene Kommunikation zwischen Radiologie und interventioneller Disziplin verbessert werden, indem den unterschiedlichen Sehgewohnheiten Rechnung getragen wird. Ziel ist eine Visualisierung, die für beide Disziplinen individuell angepasst wird und eine einheitliche Basis für Fallbesprechun-

gen liefern. In der Chirurgie können die neuen transformierten Bilder zudem für die Interventionsplanung genutzt werden. Ein weiteres Ziel des Projekts ist die Interaktion mit den Bilddaten im Operationsraum.

*Markus Harz, Fabian Zöhrer*

---

*Brustkrebs wird anhand verschiedenster bildgebender Verfahren charakterisiert. Mit den Methoden der Deformationskorrektur lassen sich die unterschiedlich geformten Aufnahmen räumlich einander zuordnen und in ein gemeinsames Koordinatensystem bringen.*



# OPTIMIERUNG DER BILDERZEUGUNG UND BILDANALYSE IN DER MAGNETRESONANZ-TOMOGRAPHIE

Für eine optimale Bildanalyse spielt die Qualität der Bilder eine entscheidende Rolle. Ist die Bildqualität gering oder sind die Bilder durch Artefakte überlagert, kann auch die beste Bildanalyse keine oder nur bedingt Informationen aus den Bildern ziehen. Deshalb ist es wichtig, Bilderzeugung und Bildanalyse nicht als zwei unabhängige Dinge zu betrachten, sondern als ein gemeinsames System, das es zu optimieren gilt.

Mit dem eigenen Magnetresonanztomographen und der profunden Expertise in der Bildanalyse hat Fraunhofer MEVIS dafür beste Voraussetzungen.

Die Bildqualität der Magnetresonanztomographie hat sich seit ihrem Beginn vor fast vierzig Jahren enorm verbessert. Vage Umrisse und grobkörnige Strukturen haben sich zu gestochen scharfen Bildern entwickelt und grenzen unterschiedliche Gewebeararten durch starke Kontraste gut voneinander ab. Dies ist ein Vorteil gegenüber auf Röntgenstrahlen basierenden Verfahren, wie dem klassischen Röntgen oder der Computertomographie, die ihre Stärken in der unterschiedlichen Darstellung von Knochen und Gewebe haben. Verschiedene Weichteilstrukturen können röntgenbasierte Verfahren jedoch nicht so gut voneinander abheben, da die Dichte der verschiedenen Gewebeararten recht ähnlich ist. Der Magnetresonanztomographie stehen als zusätzliche Parameter zur Dichte die magnetischen Eigenschaften des Gewebes zur Bildkontrasterzeugung zur Verfügung. Da eine Vielzahl von veränderbaren Messparametern den Einfluss der magnetischen Eigenschaften des Gewebes auf den Bildkontrast beeinflussen, ist die MRT in der Lage, je nach klinischer Fragestellung entsprechende Informationen im Bild darzustellen.

## Große Studien mit optimaler Bildqualität

Allerdings sind Bilddaten, wie jede Messung, immer fehlerbehaftet. In den einfachsten Fällen sind die Messfehler klein und haben keinen Einfluss auf die Bildqualität oder sind so deutlich, dass sie leicht als solche erkannt werden können. Es gibt aber auch eher subtile Bildfehler, die die Interpretation der Bildinformation negativ beeinflussen. Dazu gehören falsch lokalisierte Informationen (sogenannte Verzeichnungen), Strukturen, die

dargestellt werden, aber eigentlich nicht vorhanden sind und Informationen, die nicht abgebildet werden. Wichtig ist es in all diesen Fällen, die zugrunde liegenden Bildfehler zu erkennen und zu benennen, um ein realistisches Bild zu gewinnen. Falls der Bildfehler am Aufnahmeprozess liegt, kann dieser entsprechend verändert werden.

Mit der Software AQUA – Automated Quality Assurance – verknüpft Fraunhofer MEVIS die Bildaufnahme direkt mit der Bildanalyse der aufgenommenen Daten, so dass zum Beispiel eine direkte Wiederholung der Messung möglich wird. Die vielschichtigen Daten werden daher optimal und zeiteffizient erhoben, was den Bildgebungsprozess beschleunigt und eine ideale Grundlage für eine zuverlässige medizinische Diagnose liefert.

Besonders interessant wird die automatische Detektion der Bildqualität mit AQUA bei großen Studien, wie zum Beispiel der Nationalen Kohorte. Dies ist eine deutschlandweit angelegte Langzeit-Bevölkerungsstudie mit 200.000 Menschen im Alter von 20 bis 69 Jahren, welche unter anderem Risikofaktoren, Ursachen von Volkskrankheiten und Möglichkeiten der Vorbeuge und Früherkennung untersucht. Bei einer Untergruppe der teilnehmenden Probanden (ca. 30.000) wird über fünf Jahre hinweg in mehreren MRT-Zentren begleitend eine Ganzkörper-Bildgebung durchgeführt. Im Frühjahr 2012 nahm Fraunhofer MEVIS an einer Machbarkeits- und Vergleichsstudie für die MRT-Bilddatenakquise teil. Am eigenen MRT-Gerät wurden Bilddaten erhoben, zudem oblag Fraunhofer MEVIS die logistische Datenverwaltung sowie die Aufbereitung aller MRT-Untersuchungen, so dass eine effiziente, dezentralisierte Beurteilung und Auswertung der MRT-Datensätze über einen Web-Server von radiologischen Fachleuten möglich war.

Für die bevorstehende Bildgebungsstudie im Rahmen der Nationalen Kohorte ab 2013 ist Fraunhofer MEVIS beauftragt worden, die zentrale Organisation aller MRT-Daten zu leiten. Dies beinhaltet den Aufbau einer MRT-Bilddatenbank, die einerseits eine nahezu synchrone Qualitätskontrolle technischer und methodischer Aspekte der MRT-Studie erlaubt, als auch die sich anschließenden wissenschaftlichen Fragestellungen im Rahmen der »Nationalen Kohorte« unterstützt.

Ebenfalls um die Qualitätssicherung von großen Mengen an MRT-Daten geht es in der WAKE-UP Studie. WAKE-UP – Efficacy and safety of MRI-based thrombolysis in wake-up stroke – ist eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie in der verglichen wird, ob Patienten Betroffene nach einem Schlaganfall von einer Thrombolyse profitieren. Mit AQUA sichert Fraunhofer MEVIS hier die Bildqualität. Desweiteren wurde ein Trainingstool für Mediziner zur Beurteilung der MRT-Bilder entwickelt.

#### **Durchblutungsmessung ohne Kontrastmittel**

Zusätzlich zu statischen, meist strukturellen Informationen lassen sich auch dynamische und physiologische Parameter ermitteln. Hier spielt die Messung der Durchblutung eine wichtige Rolle. Sie gibt Aufschluss über den Zustand von Gewebe und Organen und hilft deren Funktionsfähigkeit zu beurteilen. Zur Messung der Durchblutung wird bei den meisten Verfahren ein sogenanntes Kontrastmittel über die Vene in den Blutkreislauf gebracht. Überall dort, wo es sich im Körper verteilt, verändert es die lokalen magnetischen Eigenschaften und führt damit zu einer Kontraständerung im Messsignal. Aus dieser Bildkontraständerung lässt sich auf die lokale Durchblutungsrate schließen. Die Kontrastmittel-basierten Verfahren haben aber neben der intravenösen Verabreichung weitere Nachteile. Beispielsweise sind kleinere Defekte der Bluthirnschranke nur unzureichend darstellbar und Sättigungseffekte bedingen, dass bestimmte Messungen nicht beliebig oft wiederholt werden können.

Einer der Schwerpunkte der MR-Gruppe bei Fraunhofer MEVIS ist daher die kontrastmittelfreie Durchblutungsmessung. Hierbei werden die Wassermoleküle des Blutes als körpereigenes Kontrastmittel genutzt, indem sie magnetisch markiert werden. Durch diese geschickte magnetische Markierung ist es möglich nur das Signal der Wassermoleküle aus dem Blut und somit die Durchblutung darzustellen. Damit steht ein sehr flexibles Handwerkszeug zur Verfügung, das auf vielfältigsten Wegen Informationen über die Blut- und Nährstoffversorgung von Gewebe liefert. Auch eine selektive Markierung einzelner Gefäße ist möglich, hierdurch lassen sich die entsprechenden

Versorgungsgebiete abgrenzen. Mit einem über die Vene gespritzten Kontrastmittel ist diese Differenzierung nicht möglich.

Die MR-Gruppe bei Fraunhofer MEVIS arbeitet auf mehreren Ebenen, um die Bildqualität und Technik der kontrastmittelfreien Durchblutungsmessung zu verbessern und um sie weiter in der Klinik zu etablieren.

Im Rahmen der EU-geförderten COST Action – ASL in Dementia – arbeiten viele Forschungsgruppen europaweit zusammen an Leitlinien für die optimale Aufnahme und Quantifizierung der kontrastmittelfreien Durchblutungsmessung bei Demenz. Die klinische Anwendbarkeit steht dabei in der Zusammenarbeit von Medizinern und Forschern im Fokus. Die Synergien der einzelnen Gruppen werden gebündelt und neue Forschungsergebnisse können schnell auf andere klinische Fragestellungen übertragen werden. Mitarbeiter von Fraunhofer MEVIS sind direkt an der Führung dieser COST Action beteiligt.

Für einen großen deutschen MRT Hersteller wird auf dem neuesten Standard MRT-Software, sogenannte Sequenzen entwickelt. Auch hier liegt der Schwerpunkt auf der kontrastmittelfreien Durchblutungsmessung. Somit ist ein direkter Einfluss auf die Bilderzeugungsmodalitäten möglich, die im klinischen Alltag zur Bildanalyse verfügbar sind.

Zudem wurde mit der Software-Plattform MeVisLab eine Applikation entwickelt, die ein einfaches Einlesen, Vergleichen und Quantifizieren der kontrastmittelfreien Durchblutungsdaten ermöglicht. Dieses hilfreiche Bildanalysetool wird momentan von verschiedenen klinischen Partnern getestet.

Die reine Forschungsebene bietet die Möglichkeit zur Promotion. Auch hier greifen Bilderzeugung und Bildanalyse Hand in Hand. Eine aktuelle Zielsetzung war beispielsweise die sogenannte transversale Relaxationszeit der Durchblutung quantitativ genau zu bestimmen und mit Hilfe dieses MRT-Parameters anschließend darüber hinaus die Permeabilität des untersuchten Gewebes genauer zu messen. Dies ist unter anderem interessant, um Veränderungen in krankhaftem Gewebe oder unter der Gabe von Medikamenten zu beobachten, insbesondere, wenn die Blut-Hirn-Schranke betroffen ist. Hierfür wurde die Bildaufnahme optimiert, um eine bestmögliche Bildanalyse und damit Parameterbestimmung durchführen zu können.

### **Stärken verbinden: MR in Kombination mit Ultraschall**

Die MRT ist ein rein diagnostisches Mittel, das die Echtzeitaufnahme meist nicht ermöglicht. Sie lässt sich aber mit therapeutischen oder Echtzeit-Verfahren kombinieren, um den Erfolg der Therapie oder den Informationsgehalt diagnostischer Echtzeitbilder zu optimieren. Ultraschall ist ein kostengünstiges Echtzeitverfahren, das sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie angewendet wird. Die Stärken einer Kombination von Ultraschall und MRT sollen an drei Beispielen verdeutlicht werden. Das Hauptziel ist es, die qualitativ hochwertigen MRT-Bilder zu nutzen, um die Therapie oder Navigation mit Ultraschall zu unterstützen.

Das Projekt MARIUS – Magnetic Resonance Imaging using UltraSound – in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer IBMT hat zum Ziel, einen Demonstrator für die MRT-geführte Brustbiopsie außerhalb des MRT zu realisieren. Ein Eingriff, der nur auf Ultraschalldaten beruht, ist schwierig durchzuführen, da diese Daten nicht sehr kontrastreich sind. Mit einem MRT-kompatiblen Ultraschall werden gleichzeitig zur MRT-Aufnahme Ultraschallbilder generiert. Nach dieser gleichzeitigen Datenaufnahme können die MRT-Daten in Echtzeit auf die Ultraschallbilder, die während des Eingriffes aufgenommen werden, registriert werden. Es entsteht eine Überlagerung der kontrastreichen MRT-Bilder mit den Ultraschallbildern, die Bewegungen und Verformungen der Brust während der Biopsie detektieren. Zielgenauigkeit und Sicherheit des Eingriffes werden erhöht und die Zeit im MRT auf ein Minimum reduziert. Letzteres ist nicht nur kostensparend sondern erleichtert auch den Eingriff, da er nicht mehr im beengten Raum der Tomographenröhre stattfinden muss.

Eine Kombination von MRT und therapeutischem Ultraschall wird auch in den Projekten zum High Focused Ultrasound (HIFU) genutzt. Die MRT wird hier zur Temperatur- oder Bewegungsüberwachung eingesetzt und die MRT-Bilder bilden die Grundlage für die Therapieplanung.

Das Projekt DUTy – Dosimetry for Utrasound Therapy – hat in Kooperation mit Europäischen Normungsinstituten zum Ziel, einen Dosisbegriff, ähnlich dem in der Strahlentherapie, für HIFU zu definieren. Der Beitrag von Fraunhofer MEVIS ist es zu

evaluieren, ob und wie MRT hierzu einen Beitrag leisten kann. Eine wichtige Fragestellung ist, wie gut sich die durch HIFU erzielte Temperaturerhöhung im Gewebe mit der MRT bestimmen lässt. Doch nicht nur die Erwärmung verändert das Gewebe bei HIFU-Interventionen, sondern es spielen auch mechanische Kräfte eine Rolle. Die Messung dieser Kräfte mit Hilfe von MRT ist ein weiteres Ziel von Fraunhofer MEVIS im Rahmen dieses Projektes.

*Johanna Kramme*

# PROJEKT CAFUR

## MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN ECHTZEIT UND IHRE ANWENDUNG IN DER KARDIALEN FUNKTIONSDIAGNOSTIK

Aktuell verfügbare Akquisitionsmethoden der Magnetresonanztomographie (MRT) bieten bereits umfassende Möglichkeiten zur Diagnostik und Therapieplanung bei Herzkrankheiten. So können beispielsweise Pumpleistung, Klappenfunktion, Gewebedurchblutung und -vitalitätszustand untersucht werden. Um trotz der ständigen Bewegung des Herzens durch Kontraktion und Atmung gezielt Aufnahmen bestimmter Herzphasen akquirieren zu können, werden Konzepte wie Atemmanöver und EKG-Triggerung eingesetzt. Bei Patienten, die Schwierigkeiten haben, den Atem anzuhalten oder aufgrund von angeborenen oder erworbenen Erkrankungen unregelmäßigen Herzschlag haben, funktionieren die konventionellen Konzepte nicht. Ziel des Projekts CaFuR ist daher die Ko-Entwicklung neuartiger Bildakquisitions- und Bildanalysetechniken. So sollen zum einen auch Personen untersucht werden können, bei denen schon existierende Methoden nicht anwendbar sind. Zum anderen soll ermöglicht werden, die »störenden« Phänomene wie Atmung und Arrhythmien in ihrer Auswirkung auf Herzfunktion und Blutfluss zu untersuchen und damit neue diagnostische Informationen zu liefern.

In der von Prof. Frahm geleiteten Arbeitsgruppe Biomedizinische NMR der Max-Planck-Gesellschaft werden hierzu innovative MRT-Sequenzen entwickelt. Die Forschungsgruppe nutzt das Konzept der radialen statt einer kartesischen Abtastung, um die Akquisition robuster gegenüber Bewegung und tolerant gegenüber Unterabtastung zu machen. In Kombination mit paralleler Bildgebung und einer Rekonstruktionsmethode, die als nichtlineares inverses Problem formuliert ist, können nun Bilddaten mit hoher Qualität mit einer zeitlichen Auflösung akquiriert werden, die bisher nicht denkbar war. Diese Technik wird zur Zeit auf alle klinisch genutzten Aufnahmetechniken übertragen.

Bei Fraunhofer MEVIS werden in Zusammenarbeit mit Prof. Unterberg aus der Kardiologie und Prof. Lotz aus der Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen Analysemethoden für die neuen Echtzeit-MRT-Sequenzen entwickelt. Hier werden neue Algorithmen zur Segmentierung und Bewegungsanalyse konzipiert, die die hohe zeitliche Auflösung der Daten ausnutzen und robust gegenüber den auftretenden Bewegungsartefakten

sind. In diesem Rahmen ist bereits eine Kombination aus einer Echtzeit-Flussmessungssequenz und einer prototypisch implementierten Auswertung entstanden. Dieses Paket ermöglicht, die Variation des Blutflusses in verschiedenen Herzphasen zu bestimmen. So kann die Auswirkung verschiedenster Faktoren auf den Blutfluss analysiert werden.

*Laufzeit: Juni 2012 – Mai 2015.*

*Finanzierung: Verbundförderung der Max-Planck-Gesellschaft und Fraunhofer-Gesellschaft.*

*Partner: Universität Göttingen (DE), MPI Göttingen (DE), Fraunhofer MEVIS (DE).*

## Bildverarbeitung und Bildanalyse

Die Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Ultraschallbildgebung sind essentielle Werkzeuge der modernen Diagnostik und Therapieplanung. In der Praxis ist die Befundung der gewonnenen Bilder jedoch häufig äußerst schwer, weil die Bilder gestört oder verrauscht sind, oder weil Menschen quantitative Größen, wie zum Beispiel das Volumen eines Tumors, nur ungenau aus Bildern bestimmen können. Fraunhofer MEVIS löst dieses Problem durch die Entwicklung von Bildverarbeitungs- und Analysemethoden, die Ärzte dabei unterstützen, medizinische Bilder effizient und zuverlässig auszuwerten.

Medizinische Bilder bestehen aus einem regelmäßigen Gitter von »Voxeln«, deren Helligkeit der örtlichen Signalintensität entspricht. Einige Bildverarbeitungsmethoden verändern die Voxel so, dass Bildstörungen entfernt oder diagnostisch relevante Bildkonturen betont werden. Andere Methoden identifizieren zusammenliegende Voxel, die Organe oder Gefäße darstellen, und ermöglichen damit deren genaue Vermessung.

Bildverarbeitungsmethoden müssen in der Regel für jede Anwendung individuell entwickelt und optimiert werden. Typischerweise lassen sich neue Lösungen jedoch aus elementaren Algorithmen konstruieren, die spezifisch eingestellt und kombiniert werden. Um diesen Prozess zu beschleunigen, treibt Fraunhofer MEVIS in Zusammenarbeit mit der MeVis Medical Solutions AG die Entwicklung der Software-Plattform MeVis-Lab voran. Diese ermöglicht es nicht nur, neue und Hunderte etablierter Algorithmen einfach zu verbinden und in vielen Anwendungen wiederzuverwenden, sondern auch die Ergebnisse verständlich zu visualisieren und in einer einfachen Oberfläche nutzbar zu machen. Für neue Aufgabenstellungen lassen sich so schnell Software-Prototypen erstellen, die in Zusammenarbeit mit klinischen Partnern praktisch evaluiert und optimiert werden.

Wenn es um die Erkennung komplexer Bildstrukturen geht, schaffen es selbst die fortschrittlichsten Bildverarbeitungsmethoden nicht, die kognitiven Fähigkeiten des Menschen zu erreichen. Der menschliche Verstand sieht ein Bild nicht als Gitter

von Voxeln, sondern als komplexes Netz von Objekten, die in unterschiedlichen Beziehungen stehen. Nur durch Vorwissen über die Eigenschaften und Beziehungen der Bildobjekte kann ein Mensch den Bildinhalt verstehen. Um die kognitiven Fähigkeiten des Computers zu verbessern, entwickelt Fraunhofer MEVIS neuartige Bildanalysemethoden, die Bilder – ähnlich wie ein Mensch – auf der Basis von Objekten auswerten. In vielen Bereichen der bildbasierten Medizin werden damit Probleme gelöst, die mit klassischen Bildverarbeitungsmethoden unlösbar sind.

Die Vorteile der objektbasierten Bildanalyse lassen sich an der Detektion der Wirbelsäule in computertomographischen Aufnahmen demonstrieren. Voxelbasierte Bildverarbeitungsmethoden versagen bei dieser Anwendung, weil die Wirbelsäule keine spezifische Helligkeit aufweist und nicht durchgehend verbunden erscheint. Zuerst wird das Bild dafür in elementare Objekte aufgeteilt, d.h. Voxelgruppen mit verwandten Helligkeitswerten. Nun kann man Vorwissen über die Helligkeits- und Formeigenschaften einzelner Wirbel ausnutzen, um wenige Objekte sicher als Wirbel zu erkennen. Mit diesem Zwischenergebnis kann man Vorwissen über den groben Verlauf der Wirbelsäule ausnutzen, um benachbarte Objekte als Wirbel zu erkennen, deren visuelle Eigenschaften allein keine sichere Erkennung ermöglichen. Indem man diesen Schritt wiederholt, bis die ganze Wirbelsäule erkannt ist, erhält man eine robuste Bildanalysemethode, die sogar funktioniert, wenn die Bilder verrauscht sind oder Wirbel Läsionen aufweisen.

Obwohl Menschen normalerweise eine Fülle an Wissen über Bildobjekte besitzen, ist es häufig schwer, dieses Wissen in Worte zu fassen. Dies gilt insbesondere, wenn das Wissen quantitativ ausgedrückt werden muss, zum Beispiel als erwartete Durchschnittshelligkeit. Fraunhofer MEVIS entwickelt deshalb Bildanalysemethoden, welche das Wissen selbstständig anhand von Beispielen erlernen, die der Benutzer in einer einfachen Oberfläche aufzeigt.

*André Homeyer*

## Rapid Prototyping & Development mit MeVisLab

Mit der am Institut entwickelten Prototyping- und Entwicklungs-Software MeVisLab können Entwickler auf eine breite Palette algorithmischer Bausteine zurückgreifen und diese auf einfache Weise zu leistungsfähigen Anwendungen für die Analyse und Visualisierung medizinischer Bilddaten kombinieren. MeVisLab wurde speziell dafür entwickelt, hochflexible Prototypenentwicklung und produktfähige Softwareimplementierung auf der gleichen Basis zu ermöglichen. So können sehr schnell funktionale Prototypen im klinischen Umfeld erprobt werden. Diese seit Mitte der 1990er Jahre am Forschungsinstitut entwickelte Software-Plattform wird seit 2008 zusammen mit dem Industriepartner MeVis Medical Solutions AG kontinuierlich weiterentwickelt, um aktuellen Anforderungen, beispielsweise in Bezug auf Rechenperformanz oder auf die Generierung webfähiger Software-Lösungen, gerecht zu werden.

## Mobile Anwendungen und Cloud-Computing

Die Auslagerung von Diensten und Anwendungen in eine externe IT-Infrastruktur (»Cloud«) erhält zunehmend Einzug in verschiedenste private, aber auch professionelle Anwendungsbereiche. Auch im Bereich des Medical Image Computing wird der Einsatz von Cloud-Technologien den Umgang mit medizinischen Bilddaten in den Kliniken grundlegend verändern: Datenspeicherung, Qualitätssicherung, aufwändige Methoden zur Modellierung, Analyse und Visualisierung der medizinischen Bilddaten – all dies muss nicht mehr zwangsläufig vor Ort angeboten werden oder über logistisch aufwändiges Offline-Outsourcing erfolgen. Das Institut Fraunhofer MEVIS hat hierbei auf Basis seiner über viele Jahre gewachsenen Erfahrung in der Forschung und Entwicklung von Methoden und Anwendungen in der medizinischen Bildanalyse und -visualisierung hervorragende Voraussetzungen, innovative Software-Lösungen mit Hilfe von Cloud-Technologien schnell und auf einfache Weise in der Klinik verfügbar zu machen. Die hierfür erforderliche Cloud-Expertise ist dabei in herausragender Weise in der »Fraunhofer-Allianz Cloud Computing« vorhanden.

Die »Medical Image Computing Cloud« wird vielfach über herkömmliche Browsertechnologien bedienbar und über standardisierte Schnittstellen einfach erweiterbar sein. Verteilte Datenprozesse verschaffen einen effizienten, nahtlosen, standardisierten und sicheren Zugang zu medizinischen Bilddaten, Analyseergebnissen und weitergehenden Patienteninformatio- nen. Jede in der Cloud verfügbare Information kann von Klinikern jederzeit von beliebigen Endgeräten inklusive mobilen Endgeräten abgerufen werden, wobei ein Hauptaugenmerk auf der Datensicherheit liegt. Neben Darstellungen zur interaktiver Interventionsplanung und -durchführung können auch aktuelle Untersuchungsergebnisse sowie Voruntersuchungen, inklusive erweiterter Auswertemöglichkeiten ortsunabhängig, also beispielsweise im Operationssaal, am Patientenbett an einem Wandmonitor oder am Smartphone des Arztes angezeigt werden.

## MeVisLab-Anwendungsserver

Um den oben beschriebenen Praxis-Anforderungen von technischer Seite gerecht werden zu können, wird auch die MeVisLab-Plattform derzeit gezielt um Technologien erweitert, die für eine cloudbasierte Einbettung der MEVIS-Entwicklungen in Anwender-Arbeitsumgebungen erforderlich sind.

Im Laufe des Jahres 2012 wurde MeVisLab unter Federführung von Experten der MeVis Medical Solutions AG daher im Besonderen für die Entwicklung von Thin-Client basierten Anwendungen erweitert. Mit deren Hilfe können MEVIS-Anwendungen in Zukunft auch in den oben beschriebenen Cloud-Umgebungen sowie auf mobilen Geräten zum Einsatz kommen.

Mithilfe der neu entwickelten MeVisLab Remote Rendering Technologie kann die Erzeugung medizinischer Visualisierungen nun auf einen Server ausgelagert werden, der die bei einem oder mehreren Clients stattfindenden Benutzerinteraktionen weitergeleitet bekommt, diese verarbeitet, die Darstellung entsprechend aktualisiert und schließlich mittels Streaming-Technologie zurück auf das Client-Display sendet. Somit werden auch auf schwach ausgerüsteten Endgeräten aufwändige

interaktive Visualisierungen wie zum Beispiel 3D-Darstellungen zur Operationsunterstützung verfügbar. Solche Remote Renderings können dabei unter anderem im Rahmen separat zu distribuierender Client-Applikationen eingesetzt werden.

Derartige Client Applikationen werden dabei speziell für das jeweilige Zielgerät (zum Beispiel iPad) entwickelt und optimiert. Um darüber hinaus auch Szenarios komfortabel zu unterstützen, bei denen nicht auf eine spezielle Zielplattform optimiert werden kann oder soll, wird derzeit eigens das MeVisLab Web Toolkit (MWT) entwickelt. Hiermit können herkömmliche MeVisLab-Benutzeroberflächen automatisch in dynamische HTML5-Webseiten zur Verwendung in aktuellen Standard-Webbrowsern übersetzt werden. Diese beinhalten auch sämtliche Bilddatenviewer, welche unter Verwendung der oben beschriebenen Remote Rendering-Technik durch das MWT auf generische Weise in die Webseiten eingebunden werden können. Hierfür sind anders als beim oben skizzierten Client-Applikations-Szenario keine lokalen Installationen notwendig, was das Deployment stark vereinfacht. Vor allem jedoch kann bei MEVIS weiterhin Zielplattform-unabhängig in MeVisLab entwickelt werden und dennoch eine Vielzahl von Endgeräten unterstützt werden. Die MWT-Technologie wurde bereits erfolgreich in ersten Projekten eingesetzt. Neben einem Pilotprojekt für die Durchführung von Prätests im Rahmen der Nationalen Kohorte wird ein cloudbasierter Bilddatenviewer entwickelt, welcher ein zentraler Bestandteil der neuen T-Systems Plattform Trial Connect für die webbasierte Beurteilung medizinischer Bilddaten im Rahmen klinischer Studien sein wird.

Die beschriebenen Technologien werden aktuell auf Basis der in den Pilotprojekten gemachten Erfahrungen kontinuierlich weiterentwickelt. Es steht zu erwarten, dass die Nachfrage an Cloud- bzw. webfähigen Medical Image Computing Applikationen weiterhin stark wachsen wird. Neben der Entwicklung eigener Angebote vor allem im Forschungsbereich wird für MEVIS die Integration eigener Anwendungen in externe Cloud-Infrastrukturen gerade im kommerziellen Umfeld eine große Chance darstellen und somit einen besonderen Stellenwert einnehmen.

*Jan-Martin Kuhnigk*

# BIOPHYSIKALISCHE MODELLIERUNG THERAPEUTISCHER PROZESSE

Die mathematische Modellierung und die numerische Simulation von biophysikalischen Prozessen stellt für Fraunhofer MEVIS eine der tragenden Säulen des Medical Image Computings dar. Dabei agiert die mathematische Modellierung und numerische Simulation als mächtiges Werkzeug, das ermöglichen soll, Diagnosen und Therapien mit höherer Qualität, einem größeren Erfolg und einem geringeren Risiko für Patienten durchzuführen.

Für die Früherkennung, Diagnose und die Therapieplanung werden in vielen Fällen radiologische Bilddaten aufgenommen, welche die Anatomie (zum Beispiel mit Ultraschall, MR, CT) von Patienten, teilweise auch die Physiologie (zum Beispiel mit MR ASL, Angiographie) oder den Metabolismus (zum Beispiel mit PET) darstellen können. Radiologen kommt die Aufgabe der Interpretation der aufgenommenen Daten zu, mit dem Ziel eine Krankheit auszuschließen, sie zu diagnostizieren oder eine Behandlung zu planen. Dabei müssen Ärzte gegebenenfalls Daten verschiedener Aufnahmemodalitäten kombinieren (hier hilft die Registrierung von Bilddaten, siehe Kapitel Bildregistrierung). Vor allem müssen Radiologen auf Basis ihres Wissens und ihrer langjährigen Erfahrung den in den Bilddaten abgebildeten Zustand eines Patienten einordnen und daraus eine Diagnose oder Therapieentscheidung ableiten. Hierbei liegt eine besondere Schwierigkeit darin, dass die über einen Patienten vorliegenden Daten zwangsläufig unvollständig sind und nur einen Schnappschuss oder Momentaufnahme des komplizierten und möglicherweise kranken Organismus' darstellen.

An dieser Stelle setzt die mathematische Modellierung und Simulation an. Sind die einem physiologischen Prozess (zum Beispiel Blutfluss, Bewegung der Organe unter Atmung, Deformation der weiblichen Brust) oder einer Therapie zugrunde liegenden biophysikalischen Vorgänge bekannt, so können sie durch ein mathematisches Modell beschrieben werden und mithilfe der aufgenommenen Bilddaten individuell auf Patienten angepasst werden. Radiologen werden so Informationen über Patienten und ihr jeweiliges Krankheitsbild zugänglich gemacht, die zunächst in den zur Verfügung stehenden Daten nicht ersichtlich sind. Für die Diagnosestellung können durch das mathematische Modell und die Simulation die patientenindividuellen Bilddaten quasi zum Leben erweckt werden und

auch die Dynamik der Physiologie oder Pathophysiologie auf der Basis des unvollständigen Abbilds der Bilddaten darstellen. Für eine Therapieentscheidung können verschiedene Behandlungsszenarien mithilfe der individuellen mathematischen Modelle und Simulationen ausgewertet werden. Dabei wird er nicht nur auf die physiologischen Modelle zurückgreifen sondern auch auf Modelle und Simulationen von technischen und physikalischen Prozessen, die im Rahmen der Therapie mit dem zu behandelnden Organ interagieren. Beispielsweise hängt in der Leberchirurgie das kurzfristige postoperative Überleben eines Patienten von der Funktion des nach der Resektion eines Tumors verbleibenden Organvolumens ab. Mit einer Modellierung der Organphysiologie können verschiedene Resektionsszenarien analysiert und damit das Risiko des Eingriffs evaluiert und minimiert werden. In ähnlicher Weise kann bei der interstitiellen thermischen Ablation von Lebertumoren der Einfluss kühlender Blutgefäße vorhergesagt und die Platzierung der Applikatoren dementsprechend optimiert werden.

Schließlich ist das Training von klinischen Prozeduren ein wichtiges Einsatzgebiet der mathematischen Modellierung und Simulation im Medical Image Computing. Anhand eines funktionalen Modells der Patientenphysiologie und der bei einer Behandlung wirkenden biophysikalischen Prozesse können einerseits unerfahrene Ärzte, die neu in die Diagnose oder Behandlung eines Krankheitsbildes einsteigen, lernen und üben. Andererseits bietet die Modellierung und Simulation auch für erfahrene Mediziner die Möglichkeit bei komplizierten Fällen verschiedene Therapieoptionen zu analysieren und die beste Art der Durchführung einer Behandlung herauszufinden.

Das Feld dieser Radiologie jenseits des Auges wird stark getrieben durch immer größere Fortschritte in den Bildgebungsverfahren und durch die enormen Steigerungen in der Rechenleistung der Computer-Hardware. Im Gegensatz zu den Naturwissenschaften war die Radiologie in der Vergangenheit stark durch visuelle Befundung und empirische Validierung geprägt. Seit dem Beginn der Digitalisierung der Radiologie wird der interpretierenden Bildbetrachtung die biophysikalische Modellbildung und die messende Bildauswertung zur Seite gestellt. Erst mit der seit wenigen Jahren verfügbaren

Rechnerleistung ist es möglich geworden, auf Standard-PCs mit akzeptabler Performance biophysikalische Simulationen im klinischen Workflow anzuwenden.

Eine weitere Triebfeder für das junge Feld der klinisch anwendbaren biophysikalischen Simulation ist die große Innovationskraft der Medizintechnik im Bereich neuer Therapieverfahren. Für viele der modernen Verfahren zeigt sich, dass ihr volles Potenzial nur mit der Unterstützung von Modellierung und Simulation erreicht werden kann (zum Beispiel in der Hyperthermie, Radiofrequenzablation). Für weitere moderne Behandlungsstrategien, die sich teilweise noch in der Entwicklung befinden, ist die biophysikalische Modellierung und Simulation sogar eine sogenannte »enabling technology«, ohne die sich das Therapieverfahren gar nicht sinnvoll realisieren lässt (zum Beispiel Strahlentherapie, fokussierter Ultraschall im Abdomen).

Seit dem Eintritt in die Fraunhofer-Gesellschaft hat Fraunhofer MEVIS den Arbeitsbereich Modellierung und Simulation deutlich ausgebaut. Im Bereich der thermischen Ablation durch Hochfrequenzstrom, der sogenannten RF-Ablation, hat Fraunhofer MEVIS eine seit nun 10 Jahren gewachsene und weltweit anerkannte Expertise. Seit 2009 wurde diese auf das moderne und stark wachsende Feld der thermischen Ablation mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) erweitert. In zwei großen Verbundprojekten (Fraunhofer MAVO FUS, EU-Projekt FUSIMO) arbeitet Fraunhofer MEVIS an der Software-Unterstützung der HIFU-Behandlung von Lebertumoren. Hier wirkt die Modellierung und Simulation der Bewegung der Leber unter Atmung und der Ausbreitung des Ultraschalls und der entstehenden Wärme als Basistechnologie mit der die HIFU-Ablation in der Leber erst möglich wird. Ein zweites großes Wachstumsfeld ist die Modellierung und Simulation von Blutgefäßen, Blutfluss und Regeneration in der Leber. Fraunhofer MEVIS ist Teil des Systembiologie-Netzwerks »Virtuelle Leber« des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Hier werden Modelle und Simulationen verwendet, um in Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie die Ausbreitung und Metabolisierung von Medikamenten in der Leber zu verstehen und in Zukunft die Entwicklung von neuen Medikamenten zu unterstützen und effizienter zu gestalten.

## Computerunterstützung für Tumorthherapie mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall

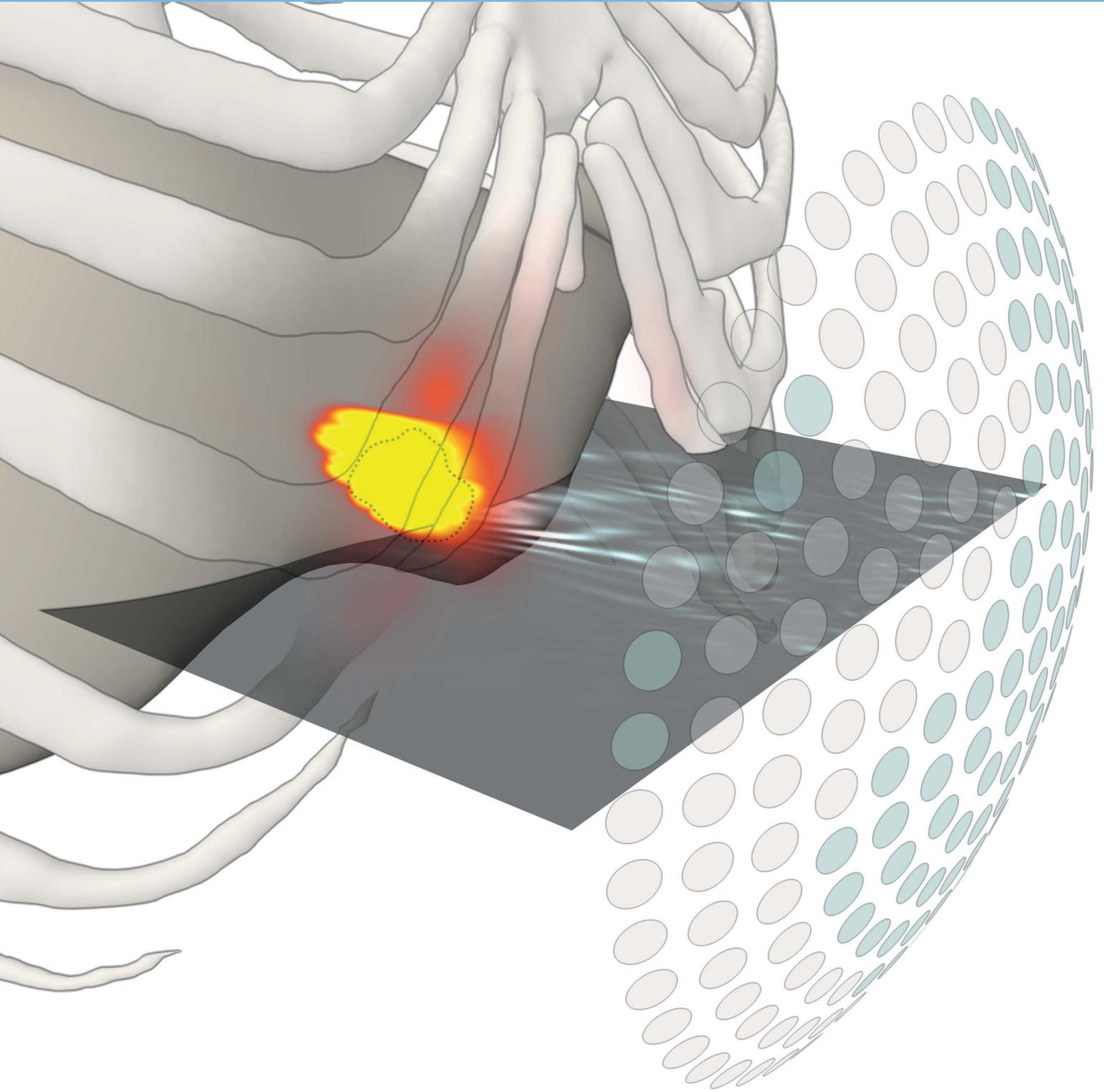
In den letzten Jahrzehnten hat sich die Tumorthherapie mit Hilfe von hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) zu einer vielversprechenden und schonenden Alternative zu chirurgischen Eingriffen entwickelt. Diese nicht-invasive Therapieform basiert auf der gezielten Beschallung des erkrankten Gewebes mit hochintensivem Ultraschall, so dass die Tumorzellen erwärmt und infolge dessen zerstört werden.

Derartige Therapien werden inzwischen zur Behandlung von Prostatakrebs, Gebärmuttererkrankungen wie Uterusmyomen und Adenomyose sowie zur Schmerzbehandlung bei Knochenmetastasen eingesetzt. Aufgrund der vielfältigen Vorteile ist eine Ausweitung dieser Behandlungsform auf weitere Organe wünschenswert, jedoch in vielen Fällen mit zusätzlichen Schwierigkeiten und Risiken verbunden. So stellen bei abdominellen Erkrankungen, wie zum Beispiel Leber- oder Nierentumoren, die Atembewegungen bzw. die Abschirmung durch die Rippen Schwierigkeiten dar, die noch nicht zufriedenstellend gelöst werden konnten und die somit den Einzug der HIFU-Therapie für abdominelle Tumoren in den klinischen Alltag bisher verhindert haben.

Bei Fraunhofer MEVIS wird an Methoden zur computerbasierten Unterstützung von HIFU-Therapien der Leber geforscht. Ziel ist es zum einen, mit Hilfe von Softwaremethoden einen patientenindividuellen optimalen Behandlungsplan zu erstellen, der die Position der Rippen im Beschallungsweg berücksichtigt. Darüber hinaus sollen bei der Durchführung der Behandlung Plananpassungen möglich sein, bei denen die Atembewegungen des Patienten sowie weitere Abweichungen von der Planungsgrundlage Berücksichtigung finden.

---

*Numerische Simulation einer Lebertumor-Therapie mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall. Um eine übermäßige Erwärmung von Rippen zu vermeiden und ein optimales Ablationsergebnis (gelb) zu erzielen, können einzelne Elemente des Ultraschall-Transducers deaktiviert werden (grau markierte Elemente).*



Sowohl die Planung als auch die Plananpassung während der Therapiedurchführung basieren auf numerischen Simulationsmodellen in Kombination mit patientenspezifischen MRT-Aufnahmen. Eine Schwierigkeit hierbei ist der effiziente Umgang mit großen Datenmengen. Um die detaillierten patientenindividuellen Gewebeformationen schnell verarbeiten zu können, werden die Simulationen auf leistungsfähigen Grafikprozessoren (sogenante »graphics processing units«, GPUs) durchgeführt. Darüber hinaus werden Methoden entwickelt, die trotz des limitierten GPU-Speicherplatzes eine hohe Simulationsauflösung und damit eine hohe Genauigkeit ermöglichen.

Die Evaluation der entwickelten Methoden findet unter anderem direkt bei Fraunhofer MEVIS statt. So steht dem Institut ein MR-Tomograph zur Verfügung (siehe Kapitel Magnetresonanztomographie), mit dem MRT-Bilder von biologischem Gewebe, wie zum Beispiel Schweineleber, zur Evaluation der Methoden aufgenommen werden können. Die auf diesen Bildern basierenden und mit den oben genannten Simulationsmethoden erstellten Therapiepläne können dann mittels eines Ultraschallsystems der Firma Image Guided Therapy (IGT, Pessac, Frankreich) auf das Gewebe übertragen werden, was einen unmittelbaren Vergleich der Behandlungsergebnisse mit den simulationsbasierten Vorhersagen ermöglicht.

Durch Integration der zuvor beschriebenen Methoden in einen Software-Demonstrator soll ein Therapieassistent entstehen, der die behandelnden Ärzte bei der Planung und Durchführung von HIFU-Behandlungen unterstützt. Auf diese Weise soll die äußerst komplexe Behandlung abdomineller Organe ermöglicht werden. Darüber hinaus sind die entwickelten Methoden auch auf weitere Organe übertragbar, so dass eine computerunterstützte Therapieplanung und -durchführung bei der Behandlung vielfältiger Tumoren zu einem verbesserten Behandlungserfolg und kürzeren Therapiezeiten führen kann.

Zurzeit werden die oben dargestellten Forschungsarbeiten im Rahmen zweier Projekte durchgeführt. Der Schwerpunkt

des Fraunhofer-internen Projekts MAVO ESWT, an dem neben Fraunhofer MEVIS die Institute EMI, FOKUS, ITWM und SCAI beteiligt sind, liegt in der Entwicklung von Methoden zur effizienten Therapiesimulation und der Erstellung von Software-Demonstratoren. Das EU-Projekt wird auf der Projektseite FUSIMO vorgestellt.

Caroline v. Dresky

## Computerunterstützung für Tumortherapie mit Radiofrequenz-Ablation

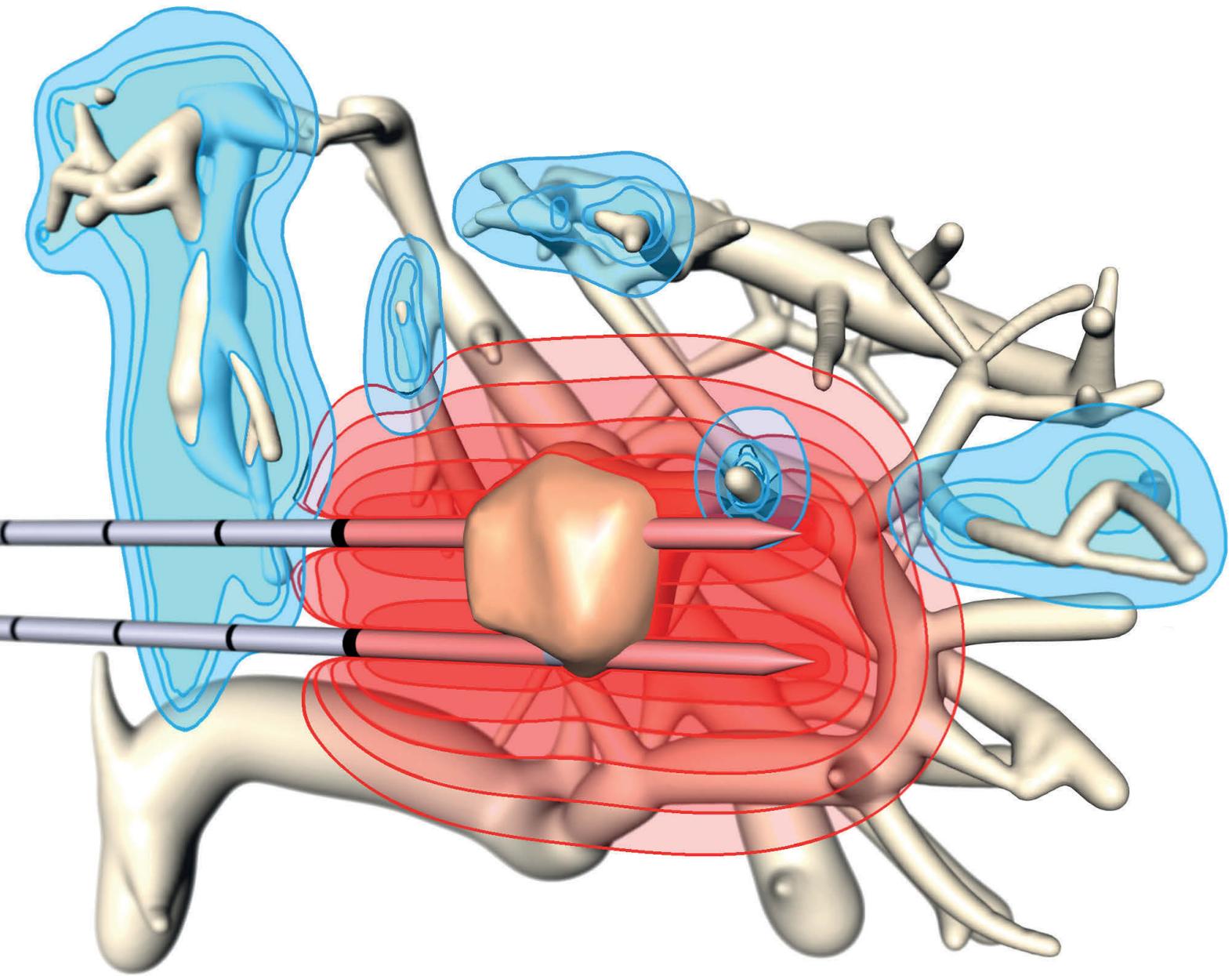
Nadelbasierte Interventionen stellen seit einigen Jahren einen wichtigen Teil von Ablationstherapien zur Behandlung von Tumoren dar. Durch ihre einfache Handhabbarkeit, geringe Komplikationsraten und geringfügigen Kosten gelten sie in der klinischen Routine als alternative Therapien gegenüber der chirurgischen Resektion. Bis dato ist die Radiofrequenz-Ablation

(RFA) – auch Hochfrequenzstrom-Ablation genannt – die meist studierte und klinisch relevanteste Ablationstherapie in der Leber. Bei der RFA wird ein Applikator – eine Sonde bestehend aus Griff, Ablationsnadel und Elektrode – in das erkrankte Gewebe eingebracht, um eine sogenannte Thermonekrose zu erzeugen. Durch den eingebrachten Hochfrequenzstrom und den Widerstand des Gewebes werden die

Zellen auf bis zu 100 °C erwärmt und dadurch letztlich zerstört. Ziel der Therapie ist das Erzeugen einer ausreichend großen Thermonekrose, um den Tumor vollständig zu umschließen, was zu einer lokalen Zerstörung des Tumorgewebes führt.

---

*Zwei Radiofrequenz-Applikatoren sind im Tumor platziert. Die zu erwartende Zerstörung des Tumors durch Hitze (Thermonekrose) wurde durch eine schnelle Abschätzung der biophysikalischen Prozesse berechnet. Die roten Konturen (Isolinien) um die Elektroden der Applikatoren illustrieren die Wärmeausbreitung im Gewebe, die blauen Isolinien repräsentieren die Kühlung durch die Blutgefäße.*



Allerdings ist das Erreichen von erfolgreichen Therapieergebnissen eine herausfordernde Aufgabe, welche von der Genauigkeit der Punktierung, lokalen Gefäßstrukturen, aber teilweise auch von unbekanntem Ursachen abhängig ist. Klinische Studien spiegeln diese Unsicherheit in hohen Rezidivraten wider.

Das Ziel von Fraunhofer MEVIS ist die Erforschung von Methoden, um Radiologen bei der Durchführung von nadelbasierten Interventionen, insbesondere der RFA, zu unterstützen. Die Forschungsergebnisse werden in ein Software-System integriert, welches von Radiologen bei der Planung und der Kontrolle der Therapie in der klinischen Routine verwendet werden kann. Für die Planung einer angemessenen Platzierung, mit der der Tumor vollständig zerstört werden kann, werden in der klinischen Routine computertomographische Daten verwendet. Die Herausforderung besteht im Wesentlichen darin, sichere sowie durchführbare Zugangswege mittels CT-Schichtbildern in kurzer Zeit zu finden und dabei relevante Risikostrukturen zu berücksichtigen. Für die Planung der RFA werden mit modernen Methoden der numerischen Mathematik biophysikalische Vorgänge modelliert, um mögliche Zugänge und genaue Platzierungen zu berechnen. Weiterhin werden zu erwartende Größe und Form der Thermonekrose unter Berücksichtigung der Kühleffekte von nahegelegenen Blutgefäßen, welche die Größe der Thermonekrose stark beeinflussen können, berechnet. Die abgeschätzte Thermonekrose wird zusammen mit räumlichen Informationen von pathologischen Strukturen, sowie potentieller Risikostrukturen wie Blutgefäße und Rippen, verwendet, um sinnvolle und erfolgversprechende Platzierungen der Applikatoren automatisch voraus zu berechnen und die Ergebnisse effizient darzustellen.

Für die Bewertung des Erfolgs von nadelbasierten Therapien werden typischerweise CT-Daten vor und nach der Therapie aufgenommen, um Tumor und Thermonekrose zu vergleichen. Das Ziel ist die Detektion von lokalen Rezidiven, also Tumorgewebe, welches nicht zerstört werden konnte. Die Herausforderung für interventionelle Radiologen besteht darin, Organdeformationen und Patientenbewegungen zwischen den Scans zu kompensieren und die geometrischen Eigenschaften von Tumor und Thermonekrose visuell zu vergleichen. Um die Kontrolle der RFA

zu unterstützen, bietet das Software-System einen Workflow um CT-Bilder automatisch zu fusionieren. Dieser erlaubt es, eine rigide Registrierung, welche auf Segmentierungen von Tumor und Thermonekrose basiert, so genau wie erfahrene Mediziner, aber in kürzerer Zeit zu berechnen. Interaktive Visualisierungs- und Quantifizierungsmethoden unterstützen den Radiologen bei der Bewertung des Therapieerfolgs. Mittels des Software-Systems kann die Fähigkeit des Radiologen geschult werden, lokale Rezidive besser zu erkennen. Dies führt wiederum dazu, dass weitere Therapieentscheidungen, wie zum Beispiel eine Nachablation, rechtzeitig getroffen werden können.

*Christian Rieder, Hanne Tiesler, Sabrina Haase*

# PROJEKT FUSIMO

## MODELLIERUNG UND SIMULATION VON FOKUSSIERTEM ULTRASCHALL IN SICH BEWEGENDEN ORGANEN

Die Behandlung der Leber mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) wird durch zwei Faktoren erheblich erschwert: Einerseits bewegt sich die Leber mit der Atmung im Bauchraum auf und ab. Andererseits ist sie teilweise durch die Rippen verdeckt. Eine Fokussierung des außerhalb des Körpers erzeugten Ultraschallstrahls in einen Tumor der Leber ist daher schwierig. Durch die Bewegung des Organs steigt die Gefahr, dass auch gesundes Gewebe zerstört wird. Darüber hinaus kann eine Ultraschallbestrahlung durch die Rippen zu schmerzhaften Verletzungen dieser Knochen führen. Aus diesen Gründen wurde die HIFU-Behandlung der Leber bisher nur unter Vollnarkose getestet. Wird die Beatmungsmaschine für einige Sekunden angehalten so bleibt auch der Tumor in der Leber ruhig und kann mit einer speziellen Steuerung zielgenau und an den Rippen vorbei erhitzt werden. Jede Vollnarkose beinhaltet Risiken und ist für viele Patienten eine sehr große Belastung.

Das durch die Europäische Gemeinschaft geförderte Projekt FUSIMO ([www.fusimo.eu](http://www.fusimo.eu)) ist eine Initiative von elf Forschungspartnern in Europa und Israel, in der eine Software zur Unterstützung der HIFU-Behandlung der bewegten Leber entwickelt wird. FUSIMO soll langfristig zeigen, dass die HIFU-Behandlung von Tumoren mit Softwareunterstützung sicher und effektiv durchgeführt werden kann. Dazu wird ein System entwickelt, das eine patientenindividuelle Planung und Durchführung von HIFU an Organen im Bauchraum unter freier Atmung sowie eine direkte Bewertung der Therapieergebnisse ermöglichen soll. Fraunhofer MEVIS koordiniert das EU-Projekt FUSIMO und ist für die Integration der verschiedenen Modelle in einen Software-Demonstrator und deren Verbindung mit patientenindividuellen MR-Bilddaten verantwortlich.

Zentrale Komponenten der FUSIMO-Software sind biophysikalische Modelle für die Bewegung der Leber, die Ausbreitung des Ultraschalls und die Temperaturentwicklung im Gewebe. Mithilfe einer Computersimulation und durch patientenindividuelle MR Bilddaten soll die Behandlung des bewegten Organs ohne Vollnarkose ermöglicht werden. Dazu würde das Ultraschallfeld nur dann aktiviert, wenn sich der Tumor im Fokus befindet, oder der Fokus würde mit der sich bewegenden Läsion nachgeführt.

In 2012 wurden wichtige Meilensteine für das Projekt erreicht: die FUSIMO-Software ist nun in der Lage, eine patientenindividuelle Simulation der HIFU-Behandlung der Leber unter Atmung durchzuführen. Auf der Basis von CT- oder MRT-Bilddaten des Patienten wird ein individueller Behandlungsplan erstellt und mithilfe der Simulation der Atmung, der Schallausbreitung und der Wärmeentwicklung auf seine Durchführbarkeit und den möglichen Erfolg überprüft. Durch den Vergleich von verschiedenen Szenarien kann so ein Behandlungsplan erstellt werden, der ein bestmögliches Therapieergebnis erwarten lässt.

Für die Simulation der patientenindividuellen Organbewegungen muss ein MRT-Datensatz der Atmung aufgenommen werden. Daraus wird ein patientenspezifisches Bewegungsmodell erstellt. Für die Vorhersage des Therapieergebnisses wird zunächst das durch den Ultraschall erzeugte Druckfeld simuliert. Das Druckfeld für die Entstehung von Wärme verantwortlich die sich um den Fokuspunkt herum ausbreitet. Aufgrund der errechneten Wärmeverteilung wird der Zerstörungsgrad des Gewebes im betrachteten Bereich bestimmt. Die FUSIMO-Software berücksichtigt in diesen Simulationen die spezifische Anatomie und Organbewegung mithilfe des Bewegungsmodells. Anhand der Simulation können Ärzte bereits bei der Planung der Therapie abschätzen, ob alle gewünschten Bereiche zerstört werden und ob das Risiko besteht, sensible Strukturen, wie zum Beispiel die Rippen oder den Darm, durch zu hohe Temperaturen zu schädigen. Langfristig soll die Software auch die Ärzte bei der Überwachung der Therapie unterstützen. Im verbleibenden Projektjahr wird die FUSIMO-Software verfeinert und gemeinsam mit den medizinischen Projektpartnern evaluiert.

*Laufzeit: Januar 2011 – Dezember 2013.*

*Finanzierung: Europäische Union, FP 7, ICT.*

*Partner: University of Dundee (UK), Technische Universiteit Delft (NL), Stiftelsen SINTEF (N), Medical Imaging Research Institute Mediri (DE), IBSmm Engineering (CZ), InSightec Ltd. (IL), Università Degli Studi Di Roma La Sapienza (IT), Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (CH), Fundatia MEDIS (RO), GE Medical Systems Ltd. (IL), Fraunhofer MEVIS (DE).*

# MARKTZUGANG UND VERWERTUNG

## VON DER LÖSUNG ZUM PRODUKT

Als Institut in der Fraunhofer-Gesellschaft ist es das Selbstverständnis und die Aufgabe von Fraunhofer MEVIS, Ergebnisse aus der wissenschaftlichen Forschung bis zu echten Innovationen zu bringen. Dies kann nur gemeinsam mit der Industrie geschehen, so dass für Fraunhofer MEVIS die Industrieanbindung eine herausgehobene Bedeutung hat.

Durch seine Ausrichtung nimmt Fraunhofer MEVIS als Partner der Industrie eine Sonderstellung ein: zum einen ist es ein weltweit führendes Institut im Bereich Medical Image Computing und betreibt wissenschaftliche Forschung auf internationalem Spitzenniveau. Durch die tiefe klinische Verankerung, die alle Bereiche der Forschung und Entwicklung von Fraunhofer MEVIS auszeichnet, sowie die breite methodische Aufstellung in Physik, Mathematik, Informatik und Elektrotechnik, ist Fraunhofer MEVIS ein kompetenter Ansprechpartner in allen Bereichen der bildgestützten Medizin.

Zum anderen ist es durch langjährige erfolgreiche Industriekooperationen, speziell im Bereich von Entwicklungen für zertifizierte Medizinprodukte, ein bewährter Zulieferer für mittelständische und große Unternehmen. Auch komplexe Systemprojekte, die über die eigenen Kernkompetenzen von Fraunhofer MEVIS hinausgehen, können durch die Einbindung anderer Fraunhofer-Institute durchgeführt werden.

Fraunhofer MEVIS ist durch diese Kombination von wissenschaftlicher Exzellenz und Entwicklungskompetenz in der Lage, die gesamte Innovationskette von der Vorlauforschung bis zur Produktentwicklung abzudecken.

### Angebote an die Industrie

Kooperationen mit der Industrie können je nach Kontext und Bedarf in unterschiedlichen Projektformen durchgeführt werden. Dafür bietet Fraunhofer MEVIS ein breites Portfolio an Dienstleistungsangeboten für kommerzielle Kunden an und kann sehr flexibel auf Kundenwünsche eingehen.

In produktnahen Forschungsaufträgen entwickelt Fraunhofer MEVIS speziell auf die Kundenanforderungen zugeschnittene

Lösungen. Das Spektrum umfasst dabei alle Phasen der Produktvorentwicklung: Anforderungsanalyse und Design, Algorithmen-, Sequenz- und Prototypentwicklung, Workflow-Optimierung und Evaluation. Um tatsächlichen klinischen Impact neuer Technologien zu erreichen wird bei Fraunhofer MEVIS stets das Netzwerk mit weltweit mehr als 100 klinischen Partnern eingebunden. Durch die Rapid-Prototyping-Plattform MeVisLab realisiert Fraunhofer MEVIS kurze Entwicklungs-

phasen in enger Abstimmung mit den Projektpartnern aus Industrie und Klinik. Fraunhofer MEVIS kann dabei auf eine breite wissenschaftliche Verankerung in allen relevanten Gebieten des Medical Image Computings zurückgreifen, von der Bildaufnahme über Bildverarbeitung, mathematische Modellierung bis zur Visu-

alisierung sowie auf Softwaretechnologien wie Cloud Computing, Hardwareansteuerung und Systemintegration.

Die Entwicklung und Evaluation von spezialisierten Algorithmen und Applikationsprototypen stellt dabei nur einen Zwischenschritt dar – für die Vermarktung von Innovationen ist die Überführung in Medizinprodukte erforderlich. Dies ermöglicht Fraunhofer MEVIS durch eine zertifizierte Entwicklung nach ISO 13485 (Medizinprodukte) und IEC 62304 (medizinische Software). Entwicklungsergebnisse werden dabei durch einen etablierten Prozess der Qualitätssicherung in Produktkomponenten überführt. Durch die Verwendung der Plattform MeVisLab auch für Produktentwicklungen ist dieser Qualitätssicherungsschritt ohne aufwändige Neuentwicklungen möglich. Somit kann eine schnelle Überführung von Forschungsergebnissen in Produktkomponenten und Applikationen sichergestellt und die Markteinführungszeit für den Kunden minimiert werden.

Darüber hinaus bietet Fraunhofer MEVIS die Entwicklung von Software-Applikationen für spezielle Einsatzzwecke. Dies umfasst dedizierte Trainings- und Evaluationsprogramme, die zum Zwecke der Schulung für neue Technologien (beispielsweise für neue Medizingeräte oder komplexe diagnostische Abläufe) und zur Unterstützung der Qualitätssicherung von medizinischen Prozessen eingesetzt werden.

*„Dass Fraunhofer MEVIS Qualität in definierter Zeit oder sogar schneller abliefern, das ist genau das, was wir wollen.“*

**Magnus Westerkamp, Geschäftsführer Big Dutchman, Vechta-Calveslage, Deutschland**

Auch für die effiziente und kontrollierte Durchführung von klinischen Studien entwickelt Fraunhofer MEVIS maßgeschneiderte Software-Lösungen. Beispielsweise wird durch die Verwendung von Webtechnologien eine zentrale Datenhaltung und -auswertung bei multizentrischen Studien ermöglicht.

#### **Aktivitäten**

Zur Sicherstellung der Industrienbindung und der Verwertung vorhandener Technologien unternimmt Fraunhofer MEVIS in drei Bereichen maßgebliche Aktivitäten: Marktanalyse und Kundenansprache; Identifikation und Dokumentation von Kompetenzen und marktfähigen Ergebnissen; Entwicklung von professionellen Präsentationskanälen.

Für die Markt- und Kundenanalyse werden systematisch relevante Firmen aus den oben genannten Geschäftsbereichen und Kooperationsmöglichkeiten identifiziert. So baut Fraunhofer MEVIS ein besseres Verständnis der Marktsituation und der Verwertungskanäle auf. Durch das Netzwerk von Kontakten zur Industrie wird zudem eine Schärfung und Bekanntmachung der Marke Fraunhofer MEVIS als ersten Ansprechpartner für angewandte Forschung auf dem Bereich der bildbasierten Medizin erreicht.

Unterstützt wird dies durch einen kontinuierlichen systematischen Prozess zur Identifikation verwertbarer Ergebnisse und der Aufbereitung für potentielle Kunden. Auf diese Weise entstehen abgeschlossene Kompetenzsteckbriefe, die als Übersicht und Einstiegspunkt zu einem Themengebiet dienen.

Um die Kommunikation mit Industriekunden zu verstärken, sind im Jahr 2012 erhebliche Aktivitäten zur Außendarstellung unternommen worden. Im August 2012 ist der Institutswebsite ein dedizierter IndustrieEinstieg hinzugefügt worden, der in einfacher und knapper Form Angebots- und Kooperationsformen, Kompetenzbereiche und Alleinstellungsmerkmale von Fraunhofer MEVIS zusammenfasst. Parallel sind die aufgearbeiteten Kompetenzsteckbriefe in Form von Hochglanzblättern (Handouts) und Webseiten veröffentlicht worden und dienen somit der professionellen Darstellung von Ergebnissen nach außen. Unterstützt wird die Darstellung gegenüber der Industrie

auch durch Aktivitäten der Instituts-PR: so sind Videoproduktionen und Printartikel entstanden, um ein besseres Verständnis für Arbeitsgebiete und Ergebnisse zu erreichen.

Diese Aktivitäten haben zu einer deutlichen Verstärkung der Industrieausrichtung und der Wahrnehmung von Fraunhofer MEVIS als kompetentem Forschungs- und Entwicklungspartner der Industrie geführt.

# PRODUKTRELEVANTE ENTWICKLUNGEN

Anwendungsfeld	Beitrag von Fraunhofer MEVIS	Wert für den Industriepartner
CT-gestützte Lungendiagnostik	Konzeption und Entwicklung von Algorithmen und Applikationsprototypen zur Segmentierung, Quantifizierung, Visualisierung, Reporting;	Die Lösungen sollen in ein Medizinprodukt zur CT-gestützten Lungendiagnostik integriert werden
Lungenkrebscreening	Erforschung und Entwicklung von Methoden zur automatischen, CT-basierten Erkennung früher Stadien von Lungenkrebs	Verbesserung/Erweiterung der Funktionalität der Lungenkrebs-Screening Applikation
MRT-gestützte Leberdiagnostik	Bildauswertungsapplikation	Verbesserung der Aussagekraft eines Kontrastmittels
Pharmazeutische Studien: MR-Kontrastmittel	Dedizierte Studien-Applikation zur Quantifizierung bildbasierter Parameter in MRA-Studien und MR-gestützter Brustdiagnostik	Unterstützung der Studiendurchführung durch integriertes Auswertesystem
Pharmazeutische Studien: NMI-gestützte Neurodiagnostik	Applikation zur verbesserten Darstellung von PET-Aufnahmen	Verbesserung der Aussagekraft eines Tracers
Navigierte Herzkatheterintervention	Algorithmenentwicklung und Applikationsprototyp zur intrainerventionellen Visualisierung und Kontrolle	Die Lösung wird in ein Medizinprodukt zur navigierten Herzkatheterintervention integriert
Klinische Studien	Entwicklung eines Webviewers zur Unterstützung bildgestützter klinischer Studien	Kommerzielle Nutzung des WebViewers

<b>Anwendungsfeld</b>	<b>Beitrag von Fraunhofer MEVIS</b>	<b>Wert für den Industriepartner</b>
CT-gestützte onkologische Verlaufskontrolle	Konzeption und Entwicklung von Algorithmen und Applikationsprototypen zur Segmentierung, Quantifizierung, Visualisierung, Reporting; Zulieferung qualitätsgesicherter Produktkomponenten; Studienkoordination	Die Lösungen wurden in Produkte zur CT-gestützten onkologischen Diagnose eines namhaften Medizinprodukteherstellers integriert
Interventionelle Onkologie	Konzeption und Entwicklung von Algorithmen und Applikationsprototyp für RFA- und Biopsieplanung, -durchführung und -bewertung; Studienkoordination	Lebendige Spezifikation für Produktdefinition und Unterstützung für Kundengespräche
MR-Sequenzentwicklung und -Optimierung zur beschleunigten Aufnahme diffusionsgewichteter MR-Bilder bei kontinuierlichem Tischvorschub	Sequenz-Programmierung, Optimierung und Evaluierung der Sequenz an Phantom und Probanden	Outsourcing von wissenschaftlicher Tätigkeit auf produktnahem Niveau
MRT-gestützte Brustdiagnostik	Algorithmenentwicklung und qualitätsgesicherte Produktzulieferung von Komponenten zur Brustmuskelsegmentierung, Bewegungskorrektur bei DCE-MRI Datensätzen und Positionskorrelation multimodaler Datensätze	Die Lösung wurden bzw. werden in mehrere Medizinprodukte zur MR-gestützten Brustdiagnostik integriert
MRT-gestützte Neuro-Diagnostik und -Operationsplanung	Algorithmenentwicklung und qualitätsgesicherte Produktzulieferung von Komponenten zur DTI fiber tracking, Visualisierung und Perfusionsanalyse	Die Lösung wurden in ein Medizinprodukt zur MR-gestützten Neurodiagnostik und -planung integriert
MRT-gestützte Tumordiagnostik	Entwicklung und qualitätsgesicherte Zulieferung eines Algorithmus zur Bewegungskorrektur von DCE-MRI Leberschichtdatensätzen	Die Lösung wurde in ein Medizinprodukt zur MR-gestützten Leberdiagnostik integriert

<b>Anwendungsfeld</b>	<b>Beitrag von Fraunhofer MEVIS</b>	<b>Wert für den Industriepartner</b>
C-Bogen-gestützte orthopädische Navigation	Erforschung und Entwicklung von Methoden zur automatischen Segmentierung des Femurkopfes in Durchleuchtungsaufnahmen	Teilautomatisierung und Genauigkeitssteigerung eines orthopädischen Navigationssystems
Software zur Unterstützung von Therapieplanung und Therapieerfolgskontrolle bei lokal applizierter Therapie	Implementierung der Software inkl. Datenimport, Visualisierung und Registrierung	Kostengünstiger Erwerb von bei dem Industriepartner nicht vorhandenem Know-how
Navigierte Gelenkprothesenchirurgie	Bilddatenauswertung im Rahmen klinischer Studien zur retrospektiven Genauigkeitsbestimmung der Prothesenlage; Entwicklung von Spezial-Auswertesoftware	Unabhängiges Auswertezentrum mit hoher Messgenauigkeit für eine Anwendungsstudie zur orthopädischen Navigation
Automatische Trächtigkeitsdetektion von Schweinen auf US-Bildern	Automatische Bildauswertung von US-Bildern, automatische Auswertung von Videostreams zur Positionsbestimmung des Tieres für US-Aufnahme	Die Algorithmen wurden in ein integriertes System zur automatischen Trächtigkeitsdetektion integriert
Roboter-gesteuerte Biopsienadelplatzierung	Applikationsentwicklung für Positionsplanung und Robotersteuerung, inverse Kinematik	Hardware-zentrierte Firma erhält Softwarelösung, um diese gemeinsam mit dem Robotersystem kommerziell zu vertreiben

# PUBLIKATIONEN 2012

## WISSENSCHAFTLICHE VERÖFFENTLICHUNGEN

### Artikel in Fachzeitschriften

- Altrogge, I., Preusser, T., Kröger, T., Haase, S., Pätz, T., & Kirby, R. M. (2012). Sensitivity Analysis for the Optimization of Radiofrequency Ablation in the Presence of Material Parameter Uncertainty. *International Journal for Uncertainty Quantification*, 2(3), 295–321.
- Amann, M., Achtnichts, L., Hirsch, J., Naegelin, Y., Gregori, J., Weier, K., et al. (2012). 3D GRASE arterial spin labelling reveals an inverse correlation of cortical perfusion with the white matter lesion volume in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(11), 1570.
- Barbieri, S., Klein, J., Bauer, M. H. A., Nimsy, C., & Hahn, H. K. (2012). Atlas-based fiber reconstruction from diffusion tensor MRI data. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 7(6), 959–967.
- Barbieri, S., Bauer, M. H. A., Klein, J., Moltz, J., Nimsy, C., & Hahn, H. K. (2012). DTI Segmentation via the Combined Analysis of Connectivity Maps and Tensor Distances. *Neuroimage*, 60(2), 1025–1035.
- Barendt, S., & Modersitzki, J. (2012). A Variational Model for SPECT Reconstruction with a Nonlinearly Transformed Attenuation Prototype. *International Journal of Computer Mathematics*, 90(1), 82–91.
- Boehler, T., Zoehrer, F., Harz, M., & Hahn, H. K. (2012). Breast image registration and deformation modeling. *Crit Rev Biomed Eng* 40(3):235-58, Review.
- Braunewell, S., Günther, M., & Preusser, T. (2012). Towards Focused Ultrasound Liver Surgery under Free Breathing. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 40(3), 221–234.
- Brunenberg, E. J. L., Moeskops, P., Backes, W. H., Pollo, C., Cammoun, L., Vilanova, A., et al. (2012). Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus: identification of motor STN parts and the hyperdirect pathway. *PLoS One*, 7(6), e39061.
- Burger, M., Modersitzki, J., & Ruthotto, L. (2012). A hyperelastic regularization energy for image registration. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 31, B132–B148.
- Dettmer, S., Entrup, J., Schmidt, M., de Wall, C., Wacker, F., & Shin, H. (2012). Bronchial wall thickness measurement in computed tomography: effect of intravenous contrast agent and reconstruction kernel. *Eur J Radiol*, 81(11), 3606–3613.
- Fabel, M., Wulff, A., Heckel, F., Bornemann, L., Freitag-Wolf, S., Heller, M., et al. (2012). Clinical lymph node staging—influence of slice thickness and reconstruction kernel on volumetry and RECIST measurements. *Eur J Radiol*, 81(11), 3124–3130.
- Georgii, J., & Dick, C. (2012). Efficient Finite Element Methods for Deformable Bodies in Medical Applications. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 40(2), 155–172.
- Giesel, F. L., Kratochwil, C., Mehndiratta, A., Wulfert, S., Moltz, J. H., Zechmann, C. M., et al. (2012). Comparison of neuroendocrine tumor detection and characterization using DOTATOC-PET in correlation with contrast enhanced CT and delayed contrast enhanced MRI. *Eur J Radiol*, 81(10), 2820–2825.
- Gigengack, F., Ruthotto, L., Burger, M., Jiang, X., Wolters, C. H., & Schäfers, K. P. (2012). Motion Correction in Dual Gated Cardiac PET using Mass-Preserving Image Registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31, 698–712.
- Golay, X., & Günther, M. (2012). Arterial spin labelling: final steps to make it a clinical reality. *MAGMA*, 25(2), 79–82.
- Gregori, J., Kramme, J., & Günther, M. (2012). T2-based Arterial Spin Labeling measurements of blood to tissue water transfer in human brain. *J Magn Reson Imag*, 37(2), 332–342.
- Haase, S., Süß, P., Schwientek, J., Teichert, K., & Preusser, T. (2012). Radiofrequency ablation planning: An application of semi-infinite modelling techniques. *European Journal of Operational Research*, 218(3), 856–864.
- Hansen, C., Zidowitz, S., Ritter, F., Lange, C., Oldhafer, K. J., & Hahn, H. K. (2012). Risk maps for liver surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2012 Sep 30 (Epub ahead of print).
- Henze, R., Brunner, R., Thiemann, U., Parzer, P., Klein, J., Resch, F., et al. (2012). The Optic Radiation and the Cerebellar Peduncles in Adolescents with First-Admission Schizophrenia – A Diffusion Tensor Imaging Study. *Journal of Neuroimaging*, (in press).
- Henze, R., Brunner, R., Thiemann, U., Parzer, P., Klein, J., Resch, F., et al. (2012). White matter alterations in the corpus callosum of adolescents with first-admission schizophrenia. *Journal of Neuroscience Letters*, 513(2), 178–182.
- Jenne, J. W., Preusser, T., & Günther, M. (2012). High-intensity focused ultrasound: Principles, therapy guidance, simulations and applications. *Z Med Phys*, 22(4), 311–322.
- Komori, M., Matsuyama, Y., Nirasawa, T., Thiele, H., Becker, M., Alexandrov, T., et al. (2012). Proteomic Pattern Analysis Discriminates Among Multiple Sclerosis – Related Disorders. *Ann Neurol*, 71(5), 614–23.
- Lagarrigue, M., Alexandrov, T., Dieuset, G., Perrin, A., Lavigne, R., Baulac, S., et al. (2012). A new analysis workflow for MALDI imaging mass spectrometry: application to the discovery and identification of potential markers of Childhood Absence Epilepsy. *J Proteome Res*, 11(11), 5453–63.
- Mets, O. M., van Hulst, R. A., Jacobs, C., van Ginneken, B., & de Jong, P. A. (2012). Normal range of emphysema and air trapping on CT in young men. *AJR Am J Roentgenol*, 199(2), 336–340.
- Moltz, J. H., D’Anastasi, M., Kiessling, A., Pinto dos Santos, D., Schulke, C., & Peitgen, H.-O. (2012). Workflow-centred evaluation of an automatic lesion tracking software for chemotherapy monitoring by CT. *Eur Radiol*, 22(12), 2759–2767.
- Oldhafer, K. J., Donati, M., Lipp, M., Keller, B., Ojdanic, D., & Stavrou, G. A. (2012). Anterior approach liver resection with the liver hanging maneuver: Technique and indications. *Chirurg*, 83(1), 65–70.

- Oldhafer, K. J., Donati, M., Maghsoudi, T., Ojdanic, D., & Stavrou, G. A. (2012). Integration of 3D Volumetry, Portal Transection and In Situ Split procedure: a new Surgical Strategy for inoperable Liver Metastasis. *J Gastrointestin Surg*, 16(2), 415–416.
- Pätz, T., & Preusser, T. (2012). Composite Finite Elements for a Phase-Change Model. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 34(5), B672–B691.
- Pätz, T., & Preusser, T. (2012). Segmentation of Stochastic Images with a Stochastic Random Walker Method. *IEEE Trans. Image Processing*, 21(5), 2424–2433.
- Pätz, T., Kirby, R. M., & Preusser, T. (2012). Ambrosio-Tortorelli Segmentation of Stochastic Images: Model Extensions, Theoretical Investigations and Numerical Methods. *International Journal of Computer Vision*, (e-pub).
- Ruthotto, L., Kugel, H., Olesch, J., Fischer, B., Modersitzki, J., Burger, M., et al. (2012). Diffeomorphic Susceptibility Artifact Correction of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Images. *Phys Med Biol*, 57(18), 5715–5731.
- Schumann, C., Bieberstein, J., Braunewell, S., Niethammer, M., & Peitgen, H.-O. (2012). Visualization support for the planning of hepatic needle placement. In *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* (Vol. 7, pp. 191–197). Springer.
- Schwen, L. O., & Preusser, T. (2012). Analysis and Algorithmic Generation of Hepatic Vascular Systems. *International Journal of Hepatology*, (Article ID 357687).
- Schwenke, M., Hennemuth, A., Fischer, B., & Friman, O. (2012). A Novel Anisotropic Fast Marching Method and its Application to Blood Flow Computation in Phase-contrast MRI. *Methods Inf Med*, 51(5), 423–428.
- Simon, D., Fritzsche, K. H., Thieke, C., Klein, J., Parzer, P., Weber, M. A., et al. (2012). Diffusion weighted imaging based probabilistic segmentation of high- and low-proliferative areas in high grade gliomas. *Cancer Imaging*, 12(1), 89–99.
- Srikantha, A., Harz, M., Wang, L., Platel, B., Mann R. M., Hahn H. K., et al. (2012). Symmetry-based detection of ductal carcinoma in situ in breast MRI. *European Journal of Radiology*, 81, 158–159.
- Sverzellati, N., Cademartiri, F., Bravi, F., Martini, C., Gira, F. A., Maffei, E., et al. (2012). Relationship and Prognostic Value of Modified Coronary Artery Calcium Score, FEV1, and Emphysema in Lung Cancer Screening Population: The MILD Trial. *Radiol*, 262(2), 460–467.
- Tan, T., Platel, B., Huisman, H., Sanchez, C. I., Mus, R., & Karssemeijer, N. (2012). Computer-aided lesion diagnosis in automated 3-D breast ultrasound using coronal spiculation. *IEEE Trans Med Imaging*, 31(5), 1034–1042.
- Tan, T., Platel, B., Mann, R. M., Huisman, H., & Karssemeijer, N. (2012). Chest wall segmentation in automated 3D breast ultrasound scans. *Med Image Anal*, 2012 Dec 5 (Epub ahead of print).
- Tiesler, H., Kirby, R. M., Xiu, D., & Preusser, T. (2012). Stochastic Collocation for Optimal Control Problems with Stochastic PDE Constraints. *SIAM J. Control Optim.*, 50(5), 2659–2682.
- Trede, D., Kobarg, J. H., Oetjen, J., Thiele, H., Maass, P., & Alexandrov, T. (2012). On the Importance of Mathematical Methods for Analysis of MALDI-Imaging Mass Spectrometry Data. In *J Integr Bioinform* (Vol. 9, 189).
- Trede, D., Schiffler, S., Becker, M., Wirtz, S., Steinhorst, K., Strehlow, J., et al. (2012). Exploring Three-Dimensional Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Imaging Mass Spectrometry Data: Three-Dimensional Spatial Segmentation of Mouse Kidney. *Anal Chem*, 84(14), 6079–87.
- Wang, Y., Zhang, Y., Peitgen, H.-O., Schenk, A., Yuan, L., Wei, G., et al. (2012). Precise Local Resection for Hepatocellular Carcinoma Based on Tumor-Surrounding Vascular Anatomy Revealed by 3D Analysis. *Dig Surg*, 29(2), 99–106.
- Welter, S., Stöcker, C., Dicken, V., Kühl, H., Krass, S., & Stamatis, G. (2012). Lung Segment Geometry Study: Simulation of Largest Possible Tumours That Fit into Bronchopulmonary Segments. *Thorac Cardiovasc Surg*, 60(2), 93–100.

#### Artikel in Konferenzbänden

- Barendt, S., & Modersitzki, J. (2012). SPECT Reconstruction with a Transformed Attenuation Prototype at Multiple Levels. In *Bildverarbeitung für die Medizin* (pp. 352–357).
- Dresky, C. v., Georgii, J., Jakobsson, S., Scherrer, A., Demedts, D., Schumann, C., et al. (2012). Efficient Computation of Optimal Treatment Plans for High Intensity Focused Ultrasound Therapy of Liver Tumors. In: *Focused Ultrasound 2012, 3rd International Symposium* (171).
- Georgii, J., v. Dresky, C., Schumann, C., Meier, S., Demedts, D., & Preusser, T. (2012). Efficient Numerical Simulation of High Intensity Focused Ultrasound Therapy respecting Reflections and Deformations. In *12th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*.
- Georgii, J., Dresky, C. v., Meier, S., Schumann, C., Demedts, D., & Preusser, T. (2012). Efficient GPU Simulation of High Intensity Focused Ultrasound Therapy. In *Focused Ultrasound 2012, 3rd International Symposium* (172).
- Haase, S., Pätz, T., Tiesler, H., Altrogge, I., & Preusser, T. (2012). Radiofrequency ablation planning beyond simulation. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE* (pp. 191–194).
- Hansen, C., Zidowitz, S., Preim, P., Oldhafer, K. J., & Hahn, H. K. (2012). Impact of Model-based Risk Analyses for Liver Surgery Planning. In *Proceedings of the Annual Meeting of the German Society of Computer- and Robot-Assisted Surgery* (in print).
- Harz, M., Georgii, J., Wang, L., Schilling, K., & Peitgen, H.-O. (2012). Efficient Breast Deformation Simulation. In *Proc. of 9th Workshop on Virtual Reality Interactions and Physical Simulations* (pp. 117–126).

- Harz, M. T., Ritter, F., Bente, S., Schilling, K., & Peitgen, H.-O. (2012). A Novel Workflow-Centric Breast MRI Reading Prototype Utilizing Multitouch Gestures. In *IWDM '12: Proceedings of the 11th international workshop on breast imaging* (pp. 276-283).
- Heckel, F., Braunewell, S., Soza, G., Tietjen, C., & Hahn, H. K. (2012). Sketch-based Image-independent Editing of 3D Tumor Segmentations using Variational Interpolation. In *Eurographics Workshop on Visual Computing for Biomedicine* (pp. 73-80).
- Hennemuth, A., Friman, O., Huellebrand, M., & Peitgen, H.-O. (2012). Mixture-model-based segmentation of myocardial delayed enhancement in MR image data. In *Proceedings of Statistical Atlases and Computational Models of the Heart, LNCS (Vol. 7746, pp. 87-96)*.
- Hennemuth, A., Friman, O., Huellebrand, M., Peitgen, H.-O., & Mahnken, A. (2012). Semi-Automatic Quantification of Late Enhancement in CT and MRI Images. In *International Society for Magnetic Resonance in Medicine (1251)*.
- Hennemuth, A., Knowles, B., Huellebrand, M., Tautz, L., & Peitgen, H.-O. (2012). Automatic Detection of Left Atrial Scar Tissue in DE-MRI using a Mixture Model and Location Constraints. In *cDEMRI Challenge, ISBI 2012* (pp. 1-2).
- Honroth, T., von Samson-Himmelstjerna, F., Sobesky, J., & Günther, M. (2012). Combining low-resolution and high-resolution ASL images. In *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (Vol. 25, pp. 129-130)*.
- Jacobs, C., Kuhnigk, J. M., van Rikxoort, E. M., Twellmann, T., de Jong, P., Gietema, H., et al. (2012). Optimized workflow for low dose thoracic CT lung cancer screening: automated detection, measurement, temporal matching and volumetry and mass analysis, individualized prediction of cancer risk, structured reporting with follow-up recommendation. In *Annual Meeting of the Radiological Society of North America*.
- Jacobs, C., Scholten, E. T., Saur, S. C., Twellmann, T., de Jong, P. A., & van Ginneken, B. (2012). Computer-Aided Detection of Ground Glass Nodules in Lung Cancer Screening: Retrospective Evaluation of Potential Benefit. In *European Congress of Radiology*.
- Jacobs, C., van Rikxoort, E. M., Twellmann, T., de Jong, P., Schaefer-Prokop, C., Prokop, M., et al. (2012). Improved computer-aided detection of pulmonary nodules by combining a solid and subsolid nodule CAD system. In *Annual Meeting of the Radiological Society of North America*.
- Klein, J., Diehl, V., Geisler, B., Matthias, G., Hildebrandt, H., & Kastrup, A. (2012). Entwicklung einer klinisch anwendbaren quantitativen MRT-Verlaufskontrolle zum Monitoring der Effektivität immunmodulatorischer Medikamente bei Multipler Sklerose. In *Research Day MS 2012, Nuremberg, Germany (74)*.
- Klein, J., Köhler, B., & Hahn, H. K. (2012). Efficient global fiber tracking on multidimensional diffusion direction maps. In *Proceedings of SPIE Medical Imaging 2012: Image Processing, (Vol. 8314, pp. 83140M:1-8)*.
- Klein, J., Weiler, F., Barbieri, S., Hirsch, J. G., Geisler, B., & Hahn, H. K. (2012). Novel Features of NeuroQLab – A Software Assistant for Evaluating Neuroimaging Data. *Lecture Notes in Informatics, (in press)*.
- Kramme, J., Gregori, J., & Günther, M. (2012). Comparison of multi echo approaches in ASL T2 imaging. *MAGMA, 25(Suppl 1), in press*.
- Lassen, B., E. M. van Rikxoort, E. M., Kuhnigk, J. M., van Ginneken, B. (2012). Fast and Intuitive Interactive Lung Lobe Segmentation in Thoracic Computed Tomography Scans. In *Annual Meeting of the Radiological Society of North America*.
- Lassen, B. C., Schmidt, E. M., van Rikxoort, E. M., van Ginneken, B., Jacobs, C., Kuhnigk, J., et al. (2012). Automated and interactive image analysis workstation for the extraction of imaging biomarkers related to chronic obstructive pulmonary disease from thoracic computed tomography scans. In *Annual Meeting of the Radiological Society of North America*.
- Lesniak, J. M., van Schie, G., Tanner, C., Platel, B., Huisman, H., Karssemeijer, N., et al. (2012). Multimodal Classification of Breast Masses in Mammography and MRI using Unimodal Feature Selection and Decision Fusion. In *IWDM '12: Proceedings of the 11th international workshop on breast imaging* (pp. 88-95).
- Mann, R., Mus, R., Geppert, C., Frentz, C., Karssemeijer, N., Huisman, H., et al. (2012). Dynamic analysis of breast lesions: Can we use the wash-in phase instead of the wash-out phase? In *International Society for Magnetic Resonance in Medicine*.
- Mann, R., Mus, R., Geppert, C., Frentz, C., Karssemeijer, N., Huisman, H., et al. (2012). Initial maximum slope of the contrast enhancement versus time curve for dynamic evaluation of breast lesions on ultrafast breast MRIs. In *European Congress of Radiology*.
- Meier, S., Hennemuth, A., Drexler, J., Bock, J., Jung, B., & Preusser, T. (2012). A fast and noise-robust method for computation of intravascular pressure difference maps from 4D PC-MRI data. In *Proceedings of Statistical Atlases and Computational Models of the Heart, LNCS (Vol. 7746, pp. 215-224)*.
- Ojdic, D., Chen, L., & Peitgen, H.-O. (2012). Improving interaction in navigated surgery by combining pan-tilt mounted laser and a pointer with triggering. In *Proceedings of SPIE Medical Imaging (Vol. 8316, 83160Z)*.
- Pätz, T., & Preusser, T. (2012). Fast Parameter Sensitivity Analysis of PDE-Based Image Processing Methods. In *ECCV 2012, Part VII, LNCS (Vol. 7578, pp. 140-153)*.
- Platel, B., Welte, T., Mus, R., Mann, R., Sanchez, C., Hahn, H., et al. (2012). Automated Evaluation of an Ultrafast MR Imaging Protocol for the Characterization of Breast Lesions. In *Annual Meeting of the Radiological Society of North America*.
- Rieder, C., Poch, F., Tiesler, H., Lehmann, K., & Preusser, T. (2012). Software Tool for the Analysis of the Coagulation Zone from Multipolar Radiofrequency Ablation. In *Proceeding of CURAC (in press)*.
- Rieder, C., Wirtz, S., Zidowitz, S., Bruners, P., Isfort, P., Mahnken, A. H., et al. (2012). Automatic Alignment of Pre- and Post-Interventional CT Images for Assessment of Radiofrequency Ablation Therapy. In *Proceedings of SPIE Medical Imaging (Vol. 8316, pp. 83163E:1-8)*.

# ABSCHLUSSARBEITEN

Riesenkampff, E., Meier, S., Schubert, S., Al-Wakeel, N., Ewert, P., Hennemuth, A., et al. (2012). Non-invasive three-dimensional pressure maps by flow-sensitive MRI: comparison of measurement accuracy compared to invasive catheterization in patients with aortic coarctation. In 46th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (pp. S51-52).

Ritter, F., Harz, M. T., Al Issawi, J., Benten, S., Schilling, K. J. (2012) Combining Mobile Devices and Workstations for the Reading of Medical Images. In Mensch & Computer Workshop-Band 2012 (pp. 231-240).

Ruthotto, L., Gigengack, F., Burger, M., Wolters, C., Jiang, X., Schäfers, K., et al. (2012). A Simplified Pipeline for Motion Correction in Dual Gated Cardiac PET. In Bildverarbeitung für die Medizin (pp. 51-56).

Ruthotto, L., Hodneland, E., & Modersitzki, J. (2012). Registration of Dynamic Contrast Enhanced MRI with Local Rigidity Constraint. Biomedical Image Registration, 190-198.

Schneider, R., Bellenberg, B., Kleiter, I., Gold, R., Köster, O., Klein, J., et al. (2012). Regional volumetry of the central nervous system to detect differences between Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. In Proceedings of the 29th Annual Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (in press).

Schwen, L. O., & Wolfram, U. (2012). Validation of Composite Finite Elements Efficiently Simulating Elasticity of Trabecular Bone. Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, (in press).

Schwen, L. O., Pätz, T., & Preusser, T. (2012). Composite Finite Element Simulation of Radio Frequency Ablation and Bone Elasticity. In Proceedings of the 6th European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering (ECCOMAS2012).

Schwier, M., Boehler, T., Hahn, H. K., Dahmen, U., & Dirsch, O. (2012). Registration of histological whole slide images guided by vessel structures. In MICCAI Workshop on Histopathology Image Analysis: Image Computing in Digital Pathology (pp. 147-158).

Strehlow, J., Rühaak, J., Kluck, C., & Fischer, B. (2012). Effiziente Verpunktung pulmonaler MR-Bilder zur Evaluierung von Registrierungs-ergebnissen. In Bildverarbeitung für die Medizin (pp. 219-224).

Tan, T., Platel, B., Mus, R., & Karssemeijer, N. (2012). Detection of Breast Cancer in Automated 3D Breast Ultrasound. In Proceedings of SPIE Medical Imaging, (Vol. 3815, pp. 381505:1-8).

Tautz, L., Hennemuth, A., & Peitgen, H.-O. (2012). Quadrature Filter Based Analysis of Myocardial Deformation Based on 3D Ultrasound. In Proceedings of Statistical Atlases and Computational Models of the Heart, LNCS, (Vol. 7746, pp. 169-177)..

Thiele, H., Heldmann, S., & Fischer, B. (2012). 3D Visualisierung von Organismen. In Proceedings der INFORMATIK 2012 (pp. 1535-1545). GI-Edison Lecture Notes in Informatics, (Vol. 208, pp. 1535-1545).

Wang, L., Moltz, J. H., Bornemann, L., & Hahn, H. K. (2012). A Minimally-interactive Method to Segment Enlarged Lymph Nodes in 3D Thoracic CT Images Using a Rotatable Spiral-Scanning Technique. In Proceedings of SPIE Medical Imaging (Vol. 8315, 83150D).

Wang, L., Platel, B., Ivanovskaya, T., Harz, M., & Hahn, H. K. (2012). Fully automatic breast segmentation in 3D breast MRI. In Proceedings of ISBI 2012, Image Segmentation I, (pp. 1024-1027).

Weiler, F., Rieder, C., David, C. A., Wald, C., & Hahn, H. K. (2012). On the Value of Multi-Volume Visualization for Preoperative Planning of Cerebral AVM Surgery. In Eurographics Workshop on Visual Computing for Biomedicine (pp. 49-56).

Zöhrer, F., Georgii, J., & Hahn, H. K. (2012). Towards spatial correlation of multimodal breast images. In Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering (Vol. 57, 4467).

## Konferenzbände

Preusser P., Günther M., & Hahn H. K. (2012). Critical Reviews in Biomedical Engineering, Special Issue on Detection, Modeling and Compensation of Organ Motion and Deformation, Begell House, New York.

## Buchkapitel

Altrogge, I., Büskens, C., Kröger, T., Peitgen, H.-O., Preusser, T., & Tiesler, H. (2012). Modeling, Simulation and Optimization of Radio Frequency Ablation. Constrained Optimization and Optimal Control for Partial Differential Equations. In: G. Leugering, S. Engell, A. Griewank, M. Hinze, R. Rannacher, V. Schulz, M. Ulbrich, & S. Ulbrich (Eds.), International Series of Numerical Mathematics, Vol. 160. Birkhäuser, Basel (pp. 487-499).

## Abschlussarbeiten

### Dissertationen

Barbieri, Sebastiano (2012). On the Accuracy of Fiber Tractography. Jacobs University Bremen.

Hansen, Christian (2012). Software Assistance for Preoperative Risk Assessment and Intraoperative Support in Liver Resection Surgery. Jacobs University Bremen.

Hennemuth, Anja (2012). Computer-Assisted Diagnosis and Therapy Planning in Coronary Artery Disease Based on Cardiac CT and MRI. Universität Bremen.

Kramme, Johanna (2012). Robust Arterial Spin Labeling T2 Measurements. Universität Bremen.

Pätz, Torben (2012). Segmentation of Stochastic Images using Stochastic Partial Differential Equations. Jacobs University Bremen.

Ruthotto, Lars (2012). Hyperelastic Image Registration - Theory, Numerical Methods, and Applications. Universität zu Münster.

Schenk, Andrea (2012). Liver Segmentation and its Application to Hepatic Interventions. Universität Bremen.

# PATENTE

## Master- und Diplomarbeiten

Biemann, R. (2012). Multi-Objekttracking mit Partikelfiltern. Universität zu Lübeck.

Blazevicius, K. (2012). On compartmental Tofts and Kermode model and its extension for modelling of kinetic diffusable tracer concentration dynamics. Jacobs University Bremen.

Chitiboi, T. (2012). Merging Strategies Based on Super-structure Information in Object Based Image Analysis. Jacobs University Bremen.

Drews, R. (2012). Bildanalyse von Kollagen-Matrices mittels verschiedener Segmentierungsmethoden. Universität zu Lübeck.

Düvel, A. (2012). Elastische Registrierung von stochastischen Bildern. Universität Bremen.

Graßhof, S. (2012). Registrierung von Flussdaten. Universität zu Lübeck.

Kocev, B. (2012). Projector-based Surgeon-Computer Interaction on Deformable Surfaces. Jacobs University Bremen.

Kwizera, I. (2012). Modeling and Simulation of Mechanical Adaptation of Trabecular Architecture Using the Finite Element Method. Jacobs University Bremen.

Linke, T. (2012). Topologie-Optimierung von Strömungsproblemen mit der Lattice-Boltzmann-Methode. Universität Bremen.

Marzahl, C. (2012). Konzeption und Implementierung eines interaktiven Segmentierungsverfahrens für dreidimensionale medizinische Bilddaten mittels Intelligent Paintbrush. Fachhochschule Stralsund.

Pohl, M. (2012). Bildregistrierung mit linearer und nicht-linearer Elastizität. Universität zu Lübeck.

Polzin T. (2012). Lungenregistrierung mittels automatisch detektierter Landmarken. Universität zu Lübeck.

Schomburg, H. (2012). Efficient Computational Approaches for Multiframe Blind Deconvolution. Universität zu Lübeck.

Soltow, E. (2012). Segmentierung komplexer Leberläsionen mit objektbasierter Bildanalyse. Universität zu Lübeck.

## Bachelorarbeiten

Bauschulte, M. (2012). Konzeption eines kostengünstigen Fluoreszenzmikroskops zur In-vivo-Wundbeobachtung. Hochschule Bremerhaven.

Berg, R. (2012). Leistungssteigerung in der medizinischen Bildregistrierung durch Mehrkern-Signalprozessoren. Universität zu Lübeck/Wilhelm Büchner Hochschule Darmstadt.

Capilnasiu, A. (2012). Modeling blood circulation in sinusoids. Jacobs University Bremen.

Majal, G. M. (2012). Mach number annealing applied to the Lattice Boltzmann method. Jacobs University Bremen.

## Patente

Kohle, S.: Method, digital storage medium, and image data processing and visualization systems for coloring of voxels, which are selected via a maximum intensity projection-type technique using at least one color coordinate of a color continuum as intensity. US-Patent US 8,126,222 B2 erteilt am 28.02.2012.

Hahn, H. K.: Marking of location in a medical image. US-Patent US 8,295,564 B2 erteilt am 23.10.2012.

Filippatos, K., Twellmann, T., Zöhrer, F., & Hahn, H. K.: Image processing device for finding corresponding regions in two image data sets of an object. Weltweite Patentanmeldung PCT/EP2011/053134 veröffentlicht am 07.09.2012.

Zöhrer, F., & Hahn, H. K.: Apparatus for adjusting images. US-Patentanmeldung 13/162,494 veröffentlicht am 20.12.2012.

Fraunhofer MEVIS unterstützt den Gebrauch einer zeitgemäßen geschlechtergerechten deutschen Sprache. Zum Teil haben wir bewusst eine nicht-neutrale Sprachform zugunsten der Verständlichkeit und Lesbarkeit verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten in der Regel jedoch gleichermaßen für Frauen wie für Männer.

# IMPRESSUM

## **Autorinnen und Autoren**

Jumana Al Issawi  
Judith Berger  
Dr. Tobias Böhler  
Dr. Volker Dicken  
Dr. Caroline von Dresky  
Thomas Forstmann  
Sabrina Haase  
Prof. Dr. Horst Karl Hahn  
Markus Harz  
Dr. Anja Hennemuth  
André Homeyer  
Colin Jacobs  
Dr. Jan Klein  
Dr. Peter Kohlmann  
Alexander Köhn  
Dr. Johanna Kramme  
Dr. Stefan Kraß  
Dr. Jan-Martin Kuhnigk  
Bianca Lassen  
Dr. Hendrik Laue  
Janine Olesch  
Dr. Nils Papenberg  
Dr. Guido Prause  
Dr. Bram Platel  
Prof. Dr. Tobias Preusser  
Dr. Christian Rieder  
Dr. Felix Ritter  
Dr. Andrea Schenk  
Michael Schmidt  
Dörte van Straaten  
Dr. Hanne Tiesler  
Florian Weiler  
Dr. Stefan Wirtz  
Dr. Stephan Zidowitz  
Fabian Zöhrer

## **Bild- & Grafiknachweise**

Marc Beckmann, Foto Kanzlerin Merkel  
Christina Kuhaupt, Foto Horst K. Hahn

Alle anderen Abbildungen  
© Fraunhofer MEVIS  
Bildautoren und Bildautorinnen:  
Christoph Brachmann  
Dr. Volker Dicken  
Markus Harz  
Dr. Anja Hennemuth  
Olaf Klinghammer  
Alexander Köhn  
Johannes Lotz  
Dr. Christian Rieder  
Christian Schumann  
Dr. Christina Stöcker  
Fabian Zöhrer

## **Redaktion & Gestaltung**

Bianka Hofmann  
Olaf Klinghammer  
Dr. Guido Prause

## **Herausgeber**

Fraunhofer MEVIS  
Universitätsallee 29  
28359 Bremen  
Tel.: +49 421 218 59112  
Fax: +49 421 218 59277  
info@mevis.fraunhofer.de  
www.mevis.fraunhofer.de



