



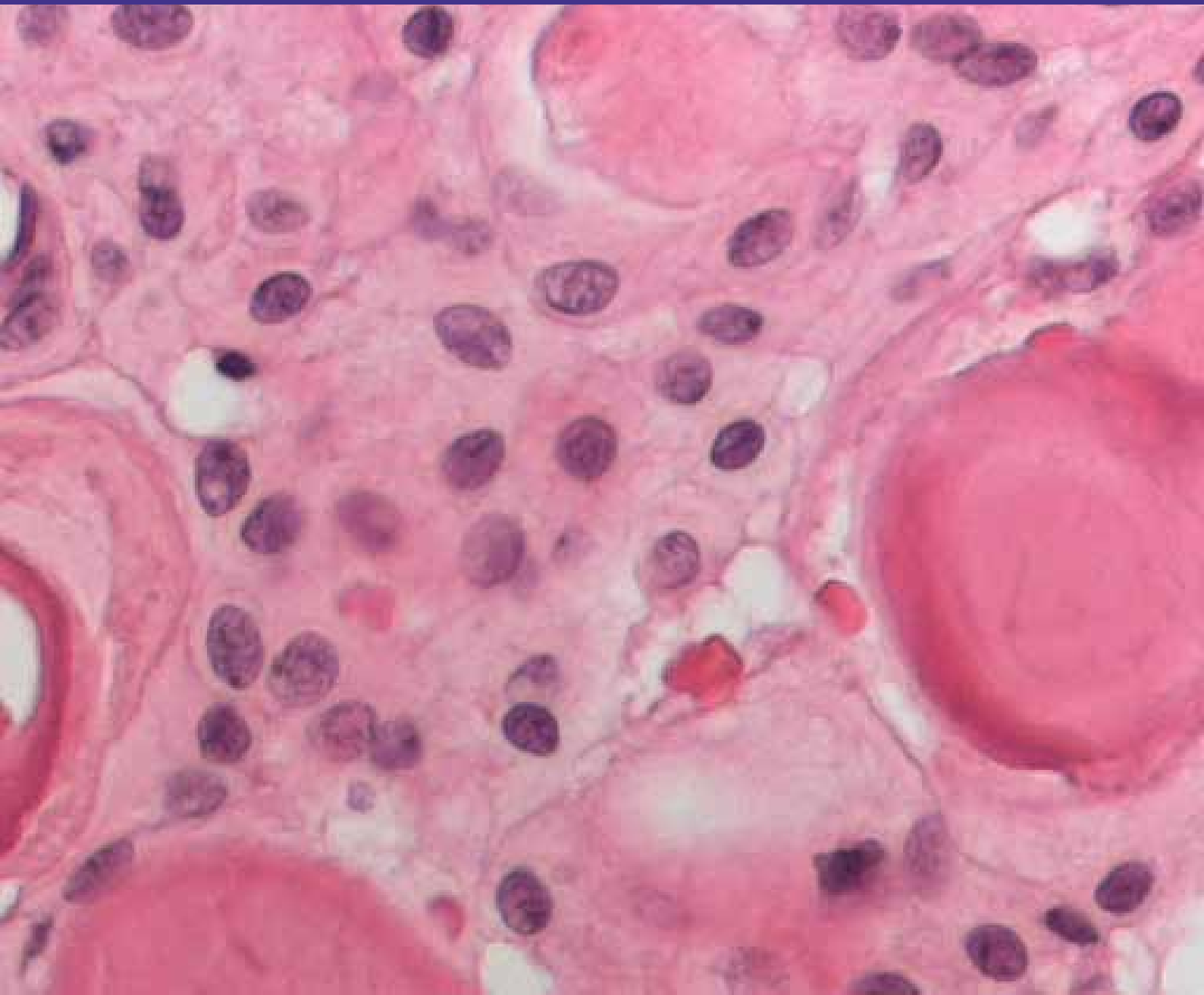
Fraunhofer

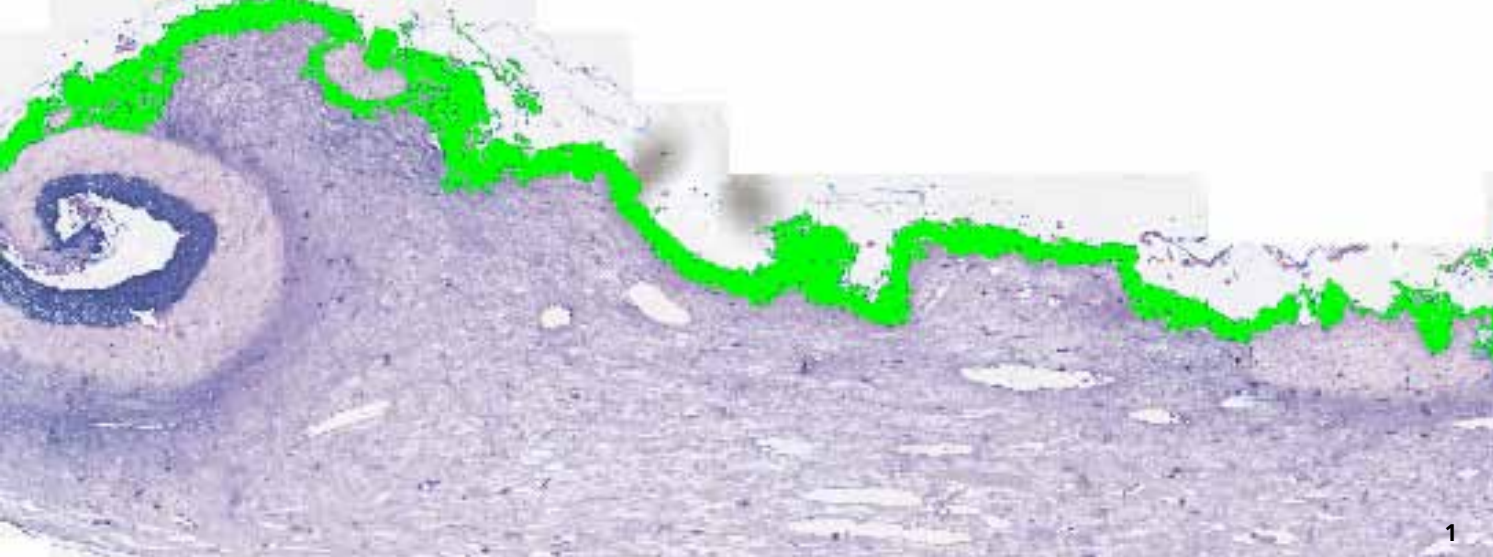
IIS

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR INTEGRIERTE SCHALTUNGEN IIS

MIKROSKOPIE

SOFTWARE UND SYSTEME FÜR DIE HISTOLOGIE





HINTERGRUND

Die Untersuchung und Beurteilung von Gewebeproben durch den Pathologen ist unverzichtbarer Bestandteil in Diagnostik und bei der Therapiekontrolle von krankhaften Veränderungen der Organe. Mit Hilfe mikroskopischer Untersuchungen von gefärbten Gewebeschnitten werden Art und Ausmaß von pathologischen Veränderungen, insbesondere hinsichtlich der Bösartigkeit von Tumoren, erkannt und diagnostiziert, die aufgrund rein klinischer oder radiologischer Untersuchungen nicht möglich sind. Die in der Pathologie erstellten Diagnosen bedürfen allerdings einer speziellen und langwierig zu erlernenden Expertise und sind daher generell mit zeitaufwändiger visueller Sichtung der Gewebeproben unter dem Mikroskop verbunden.

Neuere Technologien wie zum Beispiel die konfokale Laser-Endomikroskopie erlauben die Visualisierung zellulärer Strukturen in-vivo und erfordern weitreichendes pathologisches Fachwissen.

Mit dem Arbeitsschwerpunkt Computer-assistierte Mikroskopie (CAM) bietet die Abteilung Bildverarbeitung und Medizintechnik des Fraunhofer IIS Software- und Systemtechnologien zur objektiven und automatischen Untersuchung von mikroskopisch erfassten Geweben und damit Unterstützung und Arbeiterleichterung bei verschiedenartigen Analyseaufgaben.

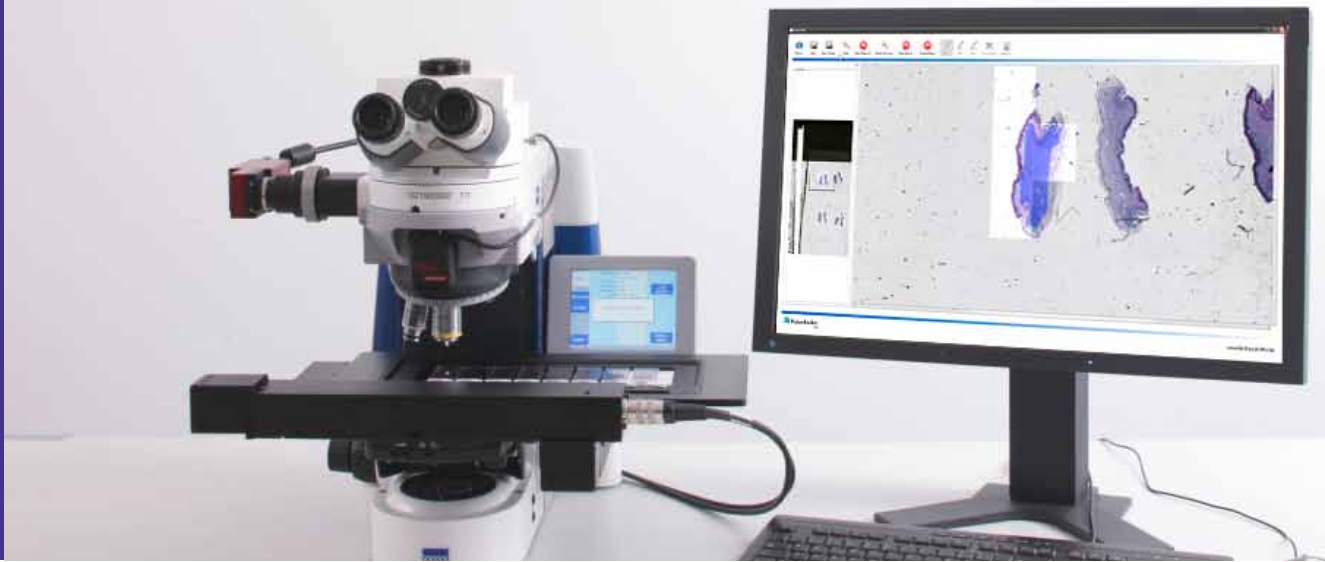
DIGITALISIERUNG

Mit automatisierten Mikroskopen können histologische Präparate effizient und rasch digitalisiert und alterungsbeständig konserviert und archiviert werden. Solche sogenannten »virtuellen Objektträger« lassen sich flexibel am Bildschirm von Desktop-Computern oder Tablet-PC's betrachten und intuitiv navigieren. Komplette Bilddatensätze stehen damit über Intra- oder Internet quasi jederzeit und überall zur Verfügung.

Für unterschiedliche Anwendungen entwickelt das Fraunhofer IIS Softwareplattformen und Basistechnologien für die effiziente und sichere Digitalisierung von Objektträgern.

Eine semi-automatische, universelle Scanning-Plattform ermöglicht die Digitalisierung, Visualisierung und Annotation verschiedenster Präparate. Histologische Schnitte, aber auch zytologische Proben wie z. B. Blut, Knochenmark, Liquor und Zellproben lassen sich somit digitalisieren. Individuell einstellbare Profile erlauben die Anpassung von Aufnahmeparametern für unterschiedliche Aufgabenstellungen. In einem ersten Schritt wird dabei eine Übersichtsaufnahme des Objektträgers erstellt und angezeigt. Vom Benutzer manuell ausgewählte Regionen werden anschließend in einem zweiten Schritt mit beliebig höheren Vergrößerungsstufen (z. B. 5x, 10x, 20x, 40x, 100x) digitalisiert. Das Ergebnis dieses Prozesses ist ein sogenannter »Virtueller Objektträger«, der aus der Übersichtsaufnahme und den im gleichen Koordinatensystem eingepassten, hochauflösenden Sichtfeldern besteht. Anwendungsspezifische Analysemodule können jederzeit in die modulare Plattform integriert werden.

Mögliche Anwendungsgebiete sind die Bild-Dokumentation von Präparaten in pathologischen Abteilungen und Instituten, die Digitalisierung von Objektträgern für wissenschaftliche Zwecke, Vorträge und Konferenzen sowie die Erstellung von digitalen Präparaten für die Aus- und Weiterbildung. Eine Anpassung und Erweiterung für spezifische Zwecke ist jederzeit möglich.



COMPUTER-ASSISTIERTE HISTOLOGIE

Histopathologische Untersuchung und Beurteilung von Gewebeproben unter dem Mikroskop sind heute unverzichtbarer Bestandteil in der Routinediagnostik sowie bei Therapieverlaufskontrollen und stellen damit den »Goldstandard« der klinischen Diagnostik dar. Allerdings beruhen diese Diagnosen immer auf subjektiven Beobachtungen und Analysen des Pathologen und sind damit stark abhängig von der individuellen Qualifikation, Erfahrung und Tagesform. Zur Objektivität bei der Analyse und Diagnose von gefärbten Gewebeschnitten können Systeme für die Computer-assistierte Histologie beitragen.

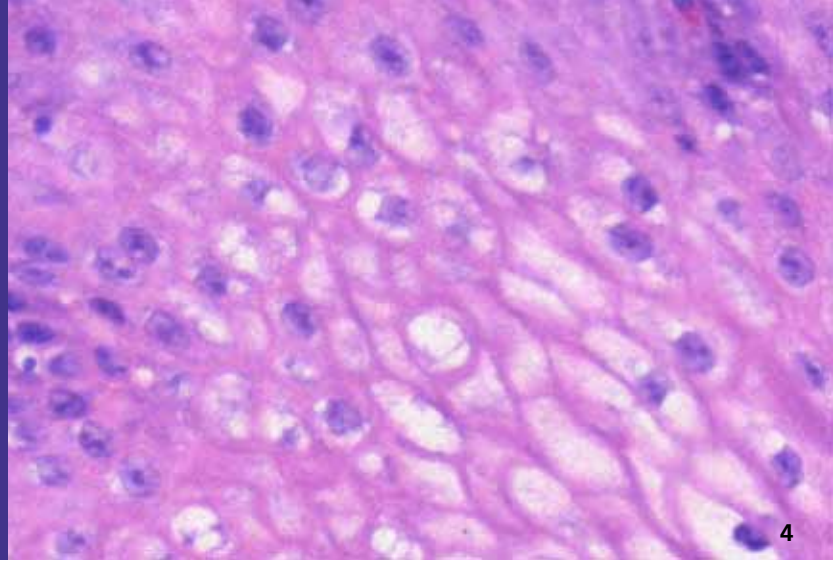
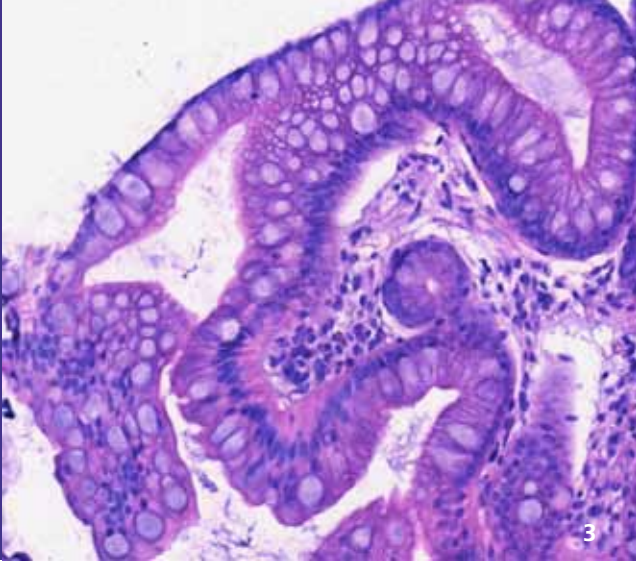
Das Fraunhofer IIS entwickelt Systeme, die in der Lage sind, basierend auf digitalen Präparaten und einer bild-basierten Charakterisierung eine Diagnoseunterstützung zu leisten. Der Nutzen solcher Systeme ergibt sich durch voll digitalisierte und damit dokumentierte Workflows, die Entlastung von Routineaufgaben, die erhöhte Objektivität und eine höhere persönliche Sicherheit bei der Diagnostik.

Untersuchungen des Fraunhofer IIS an gefärbten Gewebeschnitten von Hirntumoren sowie der Speiseröhre haben gezeigt, dass eine automatische Unterscheidung verschiedener diagnostischer Gewebeklassen mittels digitaler Bildanalyse möglich ist. Basierend auf den beiden genannten Beispielen konnten in ersten Untersuchungen Klassifikationsraten von über 90% erreicht werden. Eine Adaption dieser Verfahren auf andere Gewebetypen ist jederzeit möglich, und kann auch im Rahmen von Studien beauftragt werden.

ANALYSE FÜR IN-VITRO-TESTSYSTEME

Zunehmend werden komplexe, dreidimensionale Zell- und Gewebesysteme entwickelt, die u.a. für die Herstellung menschlicher Gewebe und Organe eingesetzt werden können. Diese sogenannten »Gewebe Modelle« lassen sich nicht nur als Transplantate, sondern gleichermaßen auch als in-vitro-Testsysteme für die Pharma-, Kosmetik- und Chemieindustrie einsetzen. Zum Beispiel lassen sich mit geeigneten Modellen für die Haut sicherheitstoxikologische Prüfungen durchführen und schädliche Einflüsse von Substanzen auf der Haut untersuchen und analysieren. Allerdings werden die zugehörigen Auswertungen heute überwiegend visuell mittels histologischer Diagnostik durchgeführt.

Am Beispiel von künstlicher Haut entwickelt das Fraunhofer IIS automatische Verfahren und Systeme für die bildbasierte Analyse solcher präparierter Gewebe Modelle. Diese Gewebepreparate werden mit einem automatisierten Mikroskop digitalisiert und auf einem leistungsfähigen Rechner analysiert. Schädigungen der Epidermis (oberste Hautschicht) aufgrund der toxischen Einwirkung von Substanzen machen sich durch eine Erosion der epidermalen Schicht bemerkbar. Die geschlossene Kontur wird dabei unterbrochen, die Schichtung dünner. Diese toxikologischen Auswirkungen lassen sich durch verschiedene Parameter quantifizieren, die auf einer automatischen Bildanalyse der Hautschichten beruhen. Die Schädigungsgrade der Hautoberfläche spiegeln sich direkt in den extrahierten Parametern wieder und können so objektiviert und systematisch gemessen werden.



QUALIFIZIERUNG

Das Erlernen der schwierigen morphologischen Differenzierung von verschiedenartigen Zellen und Zellgruppierungen unter dem Mikroskop bedarf jahrelanger Erfahrung, die durch das Betrachten und Studieren vieler mikroskopischer Abbildungen in Atlanten und ausgesuchten Präparaten mühsam perfektioniert werden muss. In der Ausbildung von Medizinerinnen und Pathologen ist es unabdingbar, dass neben der reinen Vorlesung die regelmäßige Möglichkeit besteht, selbstständig und frei das Erlernte anhand verschiedener geeigneter Präparate unter dem Mikroskop zu vertiefen. Zeitliche Einschränkungen, Beschränkungen bei den zur Verfügung stehenden Präparaten sowie die personalaufwändige Betreuung der Mikroskopiersäle sind allerdings begrenzende Faktoren in Lehre und Fortbildung.

Innovative Technologien ermöglichen es jedoch, mit digitalisierten, sogenannten »virtuellen Objektträgern« ein internetbasiertes »freies« Mikroskopieren als Ergänzung zu einer regulären Vorlesung anzubieten. Die am Fraunhofer IIS entwickelten Technologien, beispielsweise für das Zusammenfügen (»Stitching«) großflächiger mikroskopischer Bildpanoramen, erlauben einen schnellen und ergonomischen Zugang zu entsprechend aufbereiteten digitalen Präparaten. Solche digitalen Präparate lassen sich zudem leicht durch textuelle und graphische Annotationen anreichern. Zudem lassen sich digitale Präparate nach bestimmten anatomischen und pathologischen Merkmalen sortieren und Querverweise (Hyperlinks) zu alternativen Präparaten und zusätzlichen Informationsquellen setzen und verfolgen.

In Kooperation mit dem Universitätsklinikum Erlangen wurden bisher ca. 200 pathologische Präparate digitalisiert und aufbereitet. Weitere Präparate werden kontinuierlich hinzugefügt. Seit dem Sommersemester 2011 wird das freie Mikroskopieren regulär als Ergänzung der Vorlesungen in der Pathologie und Anatomie mit einer Software des Fraunhofer IIS angeboten. Eine Anpassung an weitere Anwendungsfelder ist leicht möglich.

1 *Automatische Segmentierung der epidermalen Schicht eines artifiziellen Hautmodells.*

2 *Universelle Scanningplattform für die Digitalisierung von Objektträgern.*

3+4 *Histologische Präparate der Speiseröhre (Barrett-Schleimhaut und Plattenepithel).*

Titel: Histologischer Schnitt eines Meningeoms.

UNSER ANGEBOT

Die Abteilung Bildverarbeitung und Medizintechnik entwickelt konkret umsetzbare technische Lösungen für die Medizintechnik, Labordiagnostik und Biomedizin. Industrie- und Dienstleistungsunternehmen jeder Größe profitieren von der Auftragsforschung. Für kleine und mittlere Unternehmen ohne eigene FuE-Abteilung bieten wir innovatives Know-how und können als »verlängerte Werkbank« dienen.

Von der Machbarkeitsstudie für Ihr spezifisches Problem, kundenspezifische Auswertung großer Bilddatenmengen bis hin zum Forschungs- und Entwicklungsprojekt bieten wir Ihnen gerne unsere Dienstleistungen an. Neben der Adaption und Lizenzierung vorhandener Algorithmen und Verfahren in bestehende Systeme, implementieren wir auf Wunsch auch die komplette Steuerungssoftware und Benutzeroberfläche. Speziell über unser Medizintechnisches Test- und Anwendungszentrum (METEAN), welches über eine Anbindung an das Universitätsklinikum Erlangen verfügt, unterstützen wir Sie bei der technischen Dokumentation, der Durchführung des Risikomanagements und der Planung und Durchführung von Klinischen sowie Leistungsbewertungsstudien entsprechend der einschlägigen Richtlinien (DIN EN14971, 93/42/EWG, 98/79/EG) und gesetzlichen Vorgaben nach Medizinproduktegesetz.

- **TECHNOLOGIE- UND MARKTSTUDIEN**
- **MACHBARKEITSSTUDIEN UND KONZEPTENTWICKLUNG**
- **ALGORITHMEN- UND SYSTEMENTWICKLUNG**
- **FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGSDIENSTLEISTUNG**
- **KUNDENSPEZIFISCHE BILDDATENAUSWERTUNG**
- **TECHNISCHE DOKUMENTATION UND RISIKOMANAGEMENT**
- **PLANUNG UND DURCHFÜHRUNG VON KLINISCHEN STUDIEN**

WWW.IIS.FRAUNHOFER.DE/SSE

Fraunhofer-Institut für Integrierte Schaltungen

Institutsleitung
Prof. Dr-Ing. Albert Heuberger
(geschäftsführend)
Dipl.-Ing. Bernhard Grill

Am Wolfsmantel 33
91058 Erlangen

Kontakt
Christian Münzenmayer
Telefon +49 9131 776-7310
christian.muenzenmayer@iis.fraunhofer.de

www.iis.fraunhofer.de