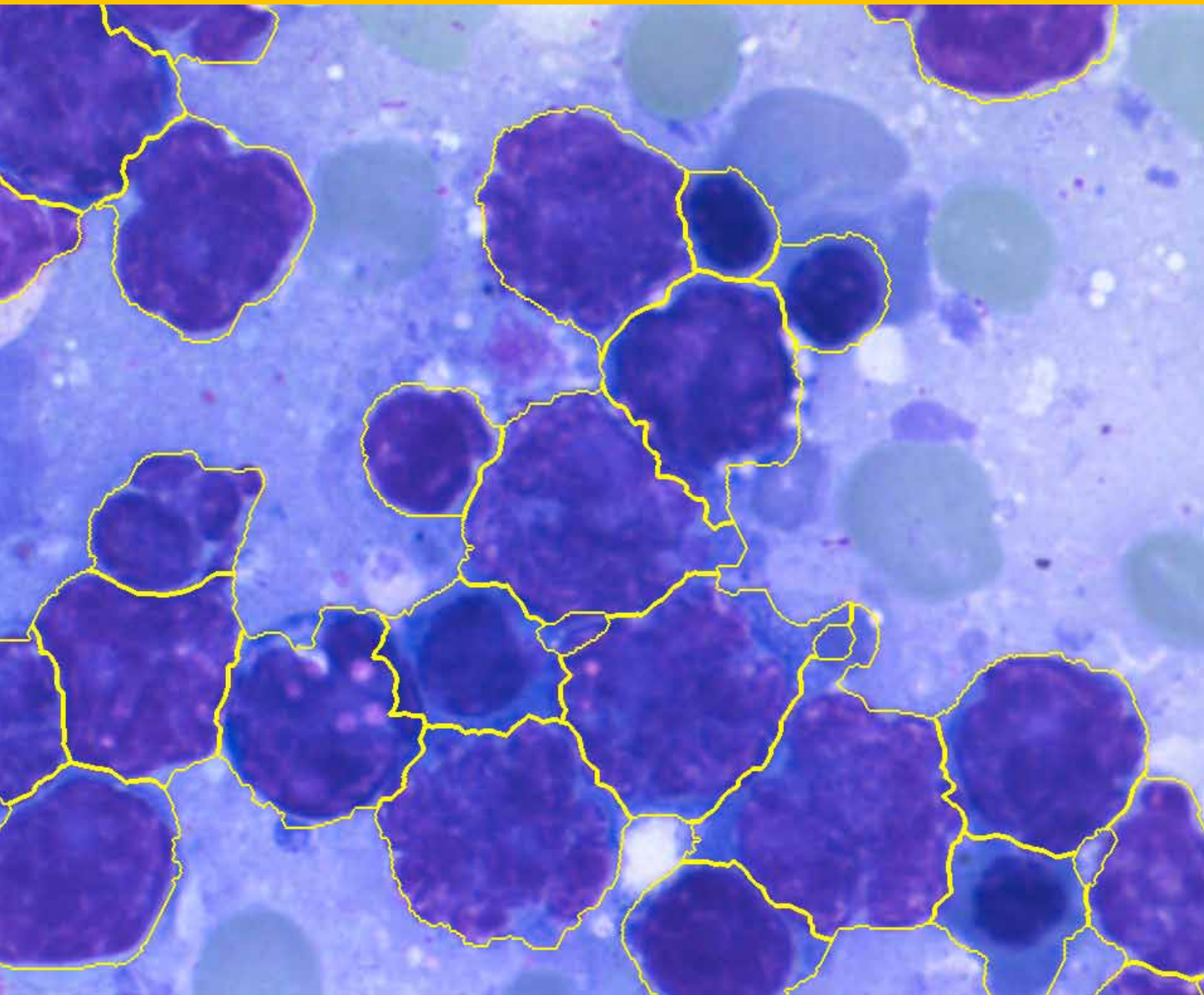
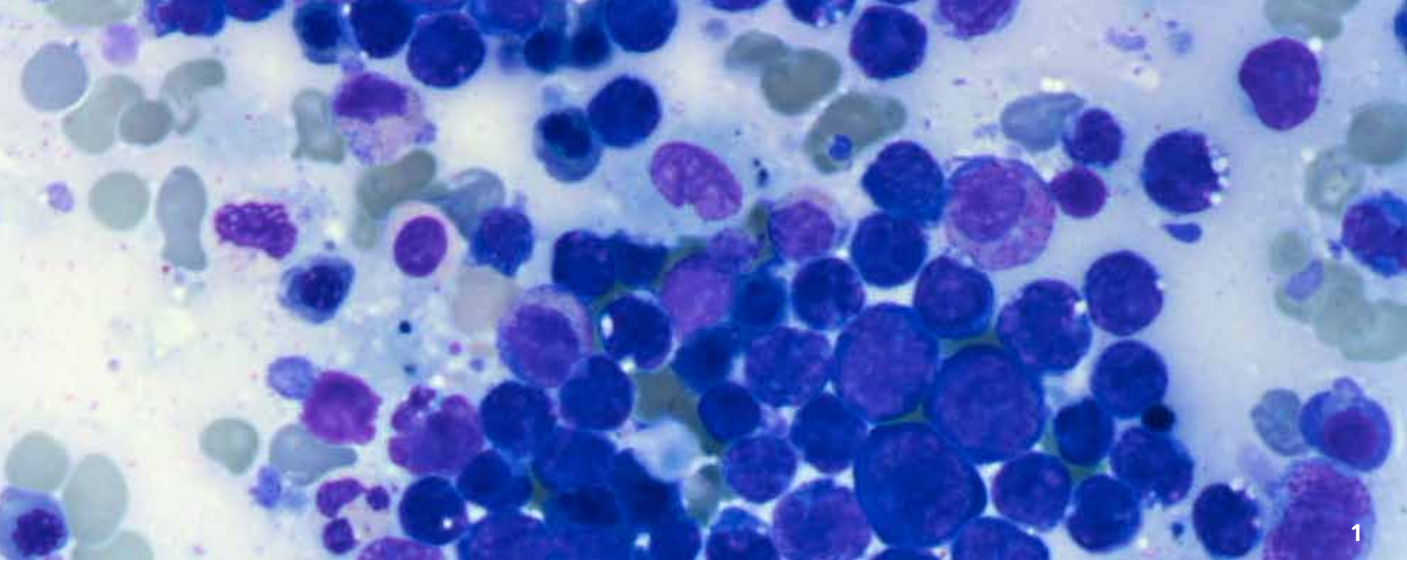


MIKROSKOPIE

SOFTWARE UND SYSTEME FÜR DIE HÄMATOLOGIE





HÄMATOLOGIE

Die Untersuchung und Beurteilung von peripherem Blut und Knochenmark ist eine grundlegende Informationsquelle bei der Diagnostik zahlreicher Krankheitsbilder wie Entzündungen, Allergien, bakteriellen Infektionen oder verschiedenste Arten von Blutkrankheiten wie Anämien und Leukämien. Hierzu wird eine Probe venösen Bluts entnommen und durchflusszytometrisch untersucht. Allerdings muss je nach Krankheitsbild in vielen Fällen eine visuelle Kontrolle des Ausstrichs unter dem Mikroskop erfolgen. Zur Abklärung von malignen Lymphomen und Leukämien müssen beispielsweise Knochenmarkpräparate aufwändig untersucht werden.

Die zunehmende Zentralisierung, höhere Qualitätsanforderungen und der Kostendruck im Gesundheitssystem zwingen Labore zu einem immer höheren Automatisierungsgrad. Im Arbeitsschwerpunkt Computer-assistierte Mikroskopie (CAM) für die Hämatologie bietet die Abteilung Bildverarbeitung und Medizintechnik des Fraunhofer IIS hierfür Lösungen von Algorithmen zur Bildverarbeitung bis zu komplett integrierten Systemen.

DIFFERENTIALBLUT- BILD – HemaCAM®

Ein wichtiger Bestandteil der Hämatologie ist das Differentialblutbild. Das System HemaCAM® ermöglicht die automatisierte Analyse von Blutausstrichen und unterstützt die Klassifikation der Zellen. HemaCAM® verringert den Arbeitsaufwand, steigert die Qualität der Befundung und trägt zur Erstellung eines schnellen und objektiven Differentialblutbildes bei, auch bei auffälligen Blutproben.

Es besteht aus einem leistungsfähigen Mikroskop mit einem Aufnahmetisch, der motorisiert und über einen Computer gesteuert transversal und vertikal bewegt werden kann. Ein Einlegerahmen ermöglicht die simultane Aufnahme von bis zu acht Objektträgern in einem Durchgang. Durch den Aufnahmetisch können die Objektträger zwischen Kameraobjektiv und Lichtquelle bewegt und automatisiert vollständig aufgenommen werden. Die HemaCAM®-Software, die über eine graphische Benutzeroberfläche intuitiv bedient werden kann, steuert sämtliche Funktionen des Mikroskops und präsentiert die Analyseergebnisse.

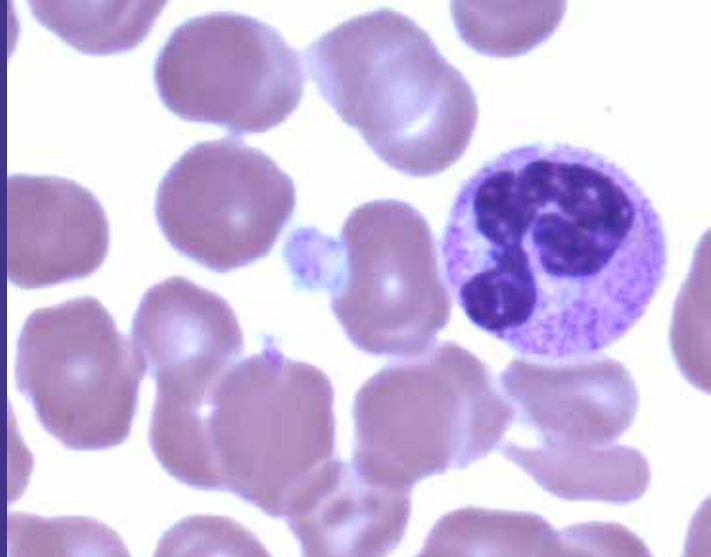
Das HemaCAM®-System ist als In-Vitro-Diagnostik-Gerät entsprechend dem Medizinproduktegesetz zertifiziert und wird seit Oktober 2010 durch unseren Industriepartner Horn Imaging GmbH europaweit vertrieben. Die hierzu erforderlichen Spezifikationen, Dokumente und das Risikomanagement bis hin zum Design und der Durchführung der vorgeschriebenen Leistungsbewertungsstudie wurden federführend durch das Medizintechnische Test- und Anwendungszentrum METEAN des Fraunhofer IIS durchgeführt. HemaCAM® wird laufend weiterentwickelt und kann auch kundenspezifisch angepasst werden.

KNOCHENMARK

Bei der zytologischen Untersuchung des Knochenmarks werden Knochenmarkzellen aus dem Wirbelkörper entnommen und mikroskopisch untersucht. Wichtigste Indikationen hierfür sind Abweichungen des Differentialblutbilds, die Ursachenabklärung bei Anämien (Blutarmut), der Ausschluss eines Knochenmarkbefalls bei malignen Lymphomen (bösartige Erkrankungen von Lymphknoten, Rachenmandeln, Milz und Knochenmark) und der Verdacht auf eine Leukämie (Blutkrebs).



2



Leukämien sind Erkrankungen des blutbildenden Systems und zeichnen sich durch vermehrte Bildung von weißen Blutkörperchen (Leukozyten) sowie ihrer Vorstufen aus. Die vermehrten Leukozyten verdrängen im Knochenmark die normale Blutbildung und lassen sich im peripheren Blut nachweisen, wobei die normalen Blutbestandteile verringert sind. Die morphologische Beurteilung von Blutstammzellen ist daher Basis für die Erstellung einer Diagnose und vielfach auch Entscheidungshilfe für die weitergehende Diagnostik und Therapie.

Das Fraunhofer IIS entwickelt Verfahren und Systeme für die Analyse von Knochenmarkpräparaten. Diese Präparate werden mit einem automatisierten Mikroskop digitalisiert und auf einem leistungsfähigen Rechner analysiert. In den aufgenommenen Bilddaten werden Auswerteregionen bestimmt und die dort vorliegenden Zellen automatisch segmentiert und von umgebenden Zellen getrennt. Mit einer Vielzahl von Merkmalen, die die Zellmorphologie beschreiben, können die verschiedenen Reifestadien der Blutzellen charakterisiert, klassifiziert und statistisch ausgewertet werden. Diese Auswertung ist für die weiterführende Diagnostik und Therapie ausschlaggebend.

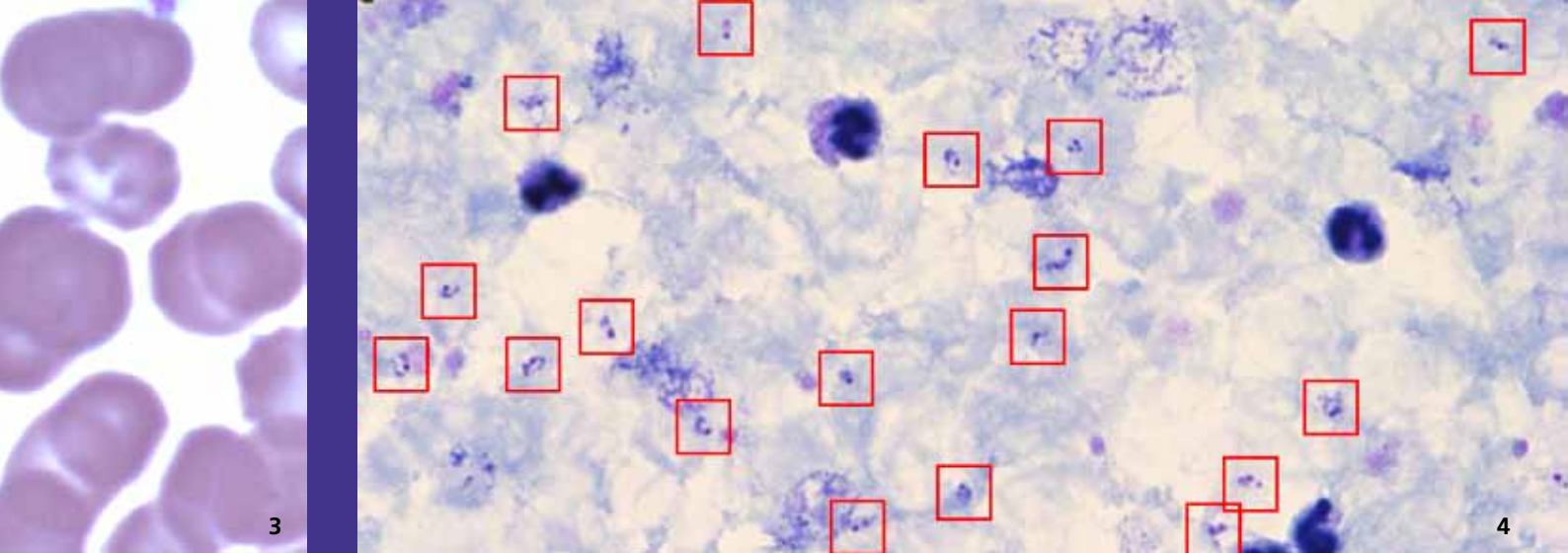
MALARIA

Malaria ist eine hoch ansteckende Krankheit mit hoher Verbreitung in tropischen und subtropischen Gebieten, die durch einen Parasiten der Gattung Plasmodium verursacht und durch die Anopheles-Mücke übertragen wird. Nach WHO-Angaben traten 2008 weltweit ca. 243 Mio. Fälle der Malaria auf. Goldstandard für die Diagnose ist die Untersuchung gefärbter Blutausstriche auf Basis des dünnen und insbesondere des dicken Tropfens, unter dem Mikroskop. Nachdem schon sehr wenige Erreger zu einer Infektion führen können, ist die Durchmusterung eines solchen Präparats ein sehr zeitaufwändiger und ermüdender Prozess.

Zur Unterstützung der Analyse von Malaria-Präparaten entwickelt das Fraunhofer IIS Systeme zur automatischen Digitalisierung und Auswertung. Hierzu wird eine Vielzahl von Sichtfeldern auf den Ausstrichen mit der Kamera erfasst und automatisch auf das Vorhandensein von Plasmodien untersucht. Dies geschieht zunächst auf dem dicken Tropfen. Wird eine Infektion mit Plasmodien festgestellt, kann dann auf dem Ausstrich des dünnen Tropfens sogar der Typ des Malaria-Erregers genau bestimmt werden. Sichere Detektionsalgorithmen erlauben eine hohe Sensitivität und minimieren Falsch-Positive, also die Anzeige einer Malariainfektion obwohl keine vorhanden ist.

DIGITALISIERUNG

Mit automatisierten Mikroskopen können Präparate effizient und rasch digitalisiert und damit flexibel, global und vor allem alterungsbeständig konserviert und verfügbar gemacht werden. Solche sogenannten »virtuellen Objektträger« können am Bildschirm über PC- oder internet-basierte Systeme leicht navigiert und betrachtet werden. Für verschiedenste Anwendungen entwickeln wir Softwareplattformen und Basistechnologien, die für die effiziente und sichere Digitalisierung von Objektträgern notwendig sind und eine detaillierte Visualisierung der Proben am PC oder über das Internet erlauben. Eine semi-automatische, universelle Scanning-Plattform ermöglicht die Digitalisierung, Visualisierung und Annotation verschiedenster Präparate. Eine Vielzahl von biologischen Proben wie z. B. Blut, Knochenmark, Liquor oder histologische Schnitte können somit digitalisiert werden. Individuell konfigurierbare Profile erlauben die Anpassung von Scanparametern an die jeweilige Aufgabenstellung. Mit einem 1x Objektiv wird eine Übersicht des Objektträgers erstellt. Vom Benutzer manuell ausgewählte Regionen können beliebig mit höheren Vergrößerungsstufen (z. B. 5x, 10x, 20x, 40x, 100x) digitalisiert werden. Das Ergebnis ist der sogenannte »Virtuelle Objektträger«, der aus dem Übersichtsscan und den im gleichen Koor-



diatensystem eingepassten, hochauflösenden Sichtfeldern besteht. Damit wird ein nahezu stufenloses Zoomen durch die Proben sowie eine fließende und artefaktfreie Navigation über den gesamten digitalisierten Objektträger ermöglicht.

Anwendungsgebiete sind die Bild-Dokumentation von Präparaten im hämatologischen Labor, die Digitalisierung für wissenschaftliche Zwecke, Vorträge und Konferenzen sowie die Aus- und Weiterbildung. Eine Anpassung und Erweiterung für spezifische Zwecke ist jederzeit möglich.

QUALIFIZIERUNG

Das Erlernen der schwierigen morphologischen Differenzierung von Zellen unter dem Mikroskop bedarf jahrelanger Erfahrung. Dies muss durch das Betrachten und Studieren vieler mikroskopischer Abbildungen in Atlanten und ausgesuchten Präparaten mühsam perfektioniert werden. Nicht zuletzt durch die demographische Entwicklung steigt der Bedarf entsprechendes Wissen aufzubereiten, zu vermitteln und standardisiert abprüfen zu können.

Die digitalisierten Präparaten können am Bildschirm als sogenannte »virtuelle Objektträger« präsentiert und leicht navigiert und betrachtet werden, als säße man vor dem Mikroskop. Dadurch kann die Ausbildung und das Training von Fachpersonal verbessert werden. Die am Fraunhofer IIS entwickelten Technologien, beispielsweise für das »Stitching« von großflächigen Panoramen, erlauben einen schnellen und ergonomischen Zugang zu entsprechend aufbereiteten digitalen Präparaten. Textuelle und graphische Annotationen können ergänzt und dargestellt werden. Durch diese Metainformationen ist auch ein Vergleich und mit einer qualifizierten Expertenmeinung leicht herstellbar, der den individuellen Lernerfolg quantifizierbar macht. Eine Anpassung an weitere Anwendungsfelder ist leicht möglich.

- 1 *Ausgestrichenes Knochenmarkpunktat nach Pappenheim-Färbung.*
- 2 *Computer-assistierte Erstellung von Differentialblutbildern mit HemaCAM®.*
- 3 *Segmentkerniger Neutrophiler in peripherem Blut.*
- 4 *Automatische Detektion von Plasmodien (Malaria-Erreger).*

Titel: Automatisch segmentierte Blutzellen in Knochenmarkpräparat.

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/MED

**Fraunhofer-Institut für
Integrierte Schaltungen**

Institutsleitung

Prof. Dr. Albert Heuberger

Am Wolfsmantel 33

91058 Erlangen, Germany

**Abteilung Bildverarbeitung
und Medizintechnik BMT**

Dipl.-Inf. Christian Weigand

Kontakt

Dr. Christian Münzenmayer

Telefon +49 9131 776-7310

Fax +49 9131 776-7309

christian.muenzenmayer@iis.fraunhofer.de