

Konrad-Zuse-Zentrum
für Informationstechnik Berlin

Takustraße 7
D-14195 Berlin-Dahlem
Germany

PETER DEUFLHARD OLAF DÖSSEL
ALFRED K. LOUIS STEFAN ZACHOW

Mehr Mathematik wagen in der Medizin

Mehr Mathematik wagen in der Medizin

P. Deuffhard*, O. Dössel†, A.K. Louis‡, S. Zachow§

10. Juli 2008

Zusammenfassung

Der Artikel gibt einen Einblick in das reiche Feld der Zusammenarbeit zwischen Mathematik und Medizin. Beispielhaft werden drei Erfolgsmodelle dargestellt: Medizinische Bildgebung, mathematische Modellierung und Biosignalverarbeitung im Bereich der Dynamik des Herzens sowie mathematische Modellierung und Simulation in der Krebstherapie Hyperthermie und der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie. In allen Fällen existiert ein Gleichklang der Interessen von Medizin und Mathematik: Beide Disziplinen wollen die Resultate schnell und zuverlässig. Für die Klinik heißt das, dass notwendige Rechnungen in möglichst kurzer Zeit, und zwar auf dem PC, ablaufen müssen und dass die Resultate so genau und belastbar sein müssen, dass medizinische Entscheidungen darauf aufbauen können. Für die Mathematik folgt daraus, dass höchste Anforderungen an die Effizienz der verwendeten Algorithmen und die darauf aufbauende Software in Numerik und Visualisierung zu stellen sind. Jedes Kapitel endet mit einer Darstellung der Perspektive des jeweiligen Gebietes. Abschließend werden mögliche Handlungsoptionen für Politik und Wirtschaft diskutiert.

*Zuse-Institut Berlin (ZIB) und Freie Universität Berlin, Institut für Mathematik

†Universität Karlsruhe (TH), Institut für Biomedizinische Technik

‡Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Institut für Mathematik

§Zuse-Institut Berlin (ZIB), Arbeitsgruppe Medical Planning

Inhaltsverzeichnis

1	Mathematik in der medizinischen Bildgebung	1
1.1	Geschichte eines Erfolges	1
1.2	Mathematik als Innovationsfaktor	4
1.3	Perspektive: neue Bildgebungsmethoden	4
2	Mathematik in der Kardiologie und der Herzchirurgie	7
2.1	Erfolgsgeschichten: EKG und Biosignalverarbeitung	7
2.2	Mathematik als Innovationsfaktor	9
2.3	Perspektive: das virtuelle Herz	10
3	Mathematik in der Therapie- und Operationsplanung	13
3.1	Erfolgsgeschichte: MKG-Chirurgie	13
3.2	Mathematik als Innovationsfaktor	14
3.3	Perspektive: der virtuelle Patient	19
4	Vision und Handlungsoptionen	20
	Literatur	21

1 Mathematik in der medizinischen Bildgebung

1.1 Geschichte eines Erfolges

Konrad Röntgen hat mit der Entdeckung seiner “X-Strahlen” (im Englischen heute noch: *X-rays*) ein Fenster geöffnet, das nicht-invasiv Einblicke in das Körperinnere ermöglicht. Röntgenstrahlen werden beim Durchgang durch unterschiedlich dichte Gewebe, wie Knochen oder Fett, unterschiedlich stark gedämpft. Dies ermöglichte Schattenbilder, die visuelle Information über das Körperinnere liefern. Da jedoch in dieser Art der Bildgebung Knochen die darunter liegenden Gewebe verdecken, waren aussagekräftige Schattenbilder etwa des Gehirns nicht oder nur durch die nicht ungefährliche Zugabe von Kontrastmitteln möglich.

Der konzeptionelle und technische Durchbruch gelang in den 60iger Jahren: Die Nobelpreisträger Cormack und Hounsfield schlugen ein Messverfahren vor, bei dem Schattenbilder eines imaginären Schnittes durch den Körper für sehr viele unterschiedliche Richtungen aufgezeichnet wurden. Jedes einzelne dieser Bilder liefert wenig Information. Erst die Ausnutzung der Tatsache, dass alle Schattenbilder den gleichen Bereich des Körpers darstellen, führte zu Bildern des Körperinneren von bis dahin ungekannter räumlicher Auflösung. Dies war der Beginn einer langen Erfolgsgeschichte.

Computertomographie (CT). Die im Deutschen als Computer-Tomographie (kurz: CT) bezeichnete Messtechnik wurde im Englischen ursprünglich genauer als ‘computed tomography’ bezeichnet, was die Rolle der Mathematik deutlicher macht. Natürlich geschieht die Berechnung der gesuchten Bildinformation wegen der riesigen Datenmengen mit einem Computer. Die mathematische Beschreibung des komplexen Zusammenhanges zwischen der gemessenen Information, der Dämpfung der Intensität der Röntgenstrahlen – auf etwa einer Million unterschiedlichen Wegen durch den Patienten – und der gesuchten Information über die Dichte* führt auf eine Integralgleichung, die im 2D-Fall als Radon-Transformation bezeichnet wird. Darin ergeben sich die Daten als Linienintegrale über die gesuchte Dichte längs der Wege der Röntgenstrahlen. Nach Diskretisierung der Integralgleichung entsteht ein großes lineares Gleichungssystem mit Spezialstruktur. Zu Beginn der Entwicklung hatte der Ingenieur Hounsfield dieses Gleichungssystem iterativ gelöst. Erst Mitte der 70iger Jahre erkannte man, dass schon 1917 der österreichische Mathematiker Johann Radon eine Inversionsformel zur Berechnung einer Funktion aus ihren Linienintegralen publiziert hatte.

Von der mathematischen Formel bis zu effizienten Algorithmen war allerdings noch ein weiter Weg, es mussten Fragen nach der Auflösung, der Nichteindeutigkeit bei endlich vielen Daten und der erforderlichen Schrittweiten geklärt werden. Hinzu kommt ein weiteres Phänomen, das typisch ist

*genauer: über den als Gewebedichte interpretierten Röntgenschwächungskoeffizienten

für alle bildgebenden Verfahren: Es handelt sich um ein sogenanntes *inverses* Problem, bei dem die unvermeidbaren Datenfehler, verursacht etwa durch Photonenrauschen oder Ungenauigkeiten im Detektor, in der Lösung extrem verstärkt werden. Um dies zu vermeiden, muß das Problem “regularisiert” werden, und zwar derart, dass eine akzeptable Balance zwischen möglichst guter Auflösung im Bild und noch akzeptablem Rauschen durch den Datenfehler erhalten wird. Im Falle der CT erreicht man dies durch Elimination der hochfrequenten Anteile in den Daten. Hier hat sich eine von den Mathematikern Shepp und Logan [16] entwickelte Methode etabliert. Die daraus resultierenden Algorithmen bestehen aus zwei Schritten, einer Filterung der Daten (mittels Fouriermethoden) und einer Rückprojektion der gefilterten Daten auf das Rekonstruktionsgebiet. Beides kann parallel zur Messung durchgeführt werden, was einen dramatischen Gewinn an Rechengeschwindigkeit liefert. Nebenbei sei bemerkt, dass hierbei die Beschleunigung der Verfahren durch die Verbesserung der Algorithmen um ein Vielfaches höher war als der Gewinn durch die Verbesserung der Computer.

Vergessen sollte man sicher nicht die Leistung der Ingenieure, welche ein immer schnelleres Messen der benötigten Daten ermöglichten. Diese Erhöhung der Messgeschwindigkeit führte zu neuen Messanordnungen und als Folge zu neuen Anforderungen an die Mathematik. Von der ursprünglich von Hounsfield eingesetzten parallelen Geometrie, wo immer jeweils ein Strahlenweg gemessen wurde, führte die Entwicklung zur Fächergeometrie, bei der von einer Quellposition aus das gesamte Untersuchungsgebiet mit Strahlen überdeckt wurde. Die Spiralgeometrie, zunächst mit wenigen Detektorzeilen, etablierte sich zu Beginn der 90iger Jahre. Heute ist die dreidimensionale Anwendung mit flächigen Detektoren Gegenstand intensiver Forschung, beim zerstörungsfreien Prüfen wird sie schon länger eingesetzt. Die so berechneten Bilder werden anschließend meist weiterverarbeitet, um die Diagnose zu erleichtern. Neu sind Verfahren, bei denen diese Bildverarbeitung in den Rekonstruktionsprozess integriert wird. Der Mathematiker Frank Natterer hat in Deutschland als Erster das Thema Tomographie als Forschungsgebiet aufgegriffen und bahnbrechende Resultate erzielt. Eine umfassende Darstellung findet sich in seinem jüngsten Buch [14].

Magnetresonanztomographie (MRT). Magnetische Resonanzspektroskopie, 1946 unabhängig von Bloch und Purcell entwickelt, liefert Informationen über die chemische Umgebung von Protonen in einem Molekül, indem man es in einem starken Magnetfeld durch geeignete Anregung in Resonanz versetzt. Dies bildet die technische Basis für die Magnetresonanztomographie (kurz: MRT, früher: Kernspintomographie). Lauterbur, der 2003 den Nobelpreis für Medizin erhielt, erzielte eine räumliche Auflösung dadurch, dass er das primäre, homogene Magnetfeld durch Gradientenfelder so veränderte, dass die Gebiete konstanter Resonanzfrequenz Ebenen waren. So

gelang es, Ebenenintegrale über die Protonenverteilung im Körper zu messen. Das dazu passende mathematische Modell war die Radon-Transformation in 3D [13]. Zu Beginn der 80iger Jahre standen keine Arbeitsplatzrechner zur Verfügung, welche die hierbei anfallenden riesigen Datenmengen für dreidimensionale Aufnahmen in akzeptabler Zeit hätten verarbeiten können. Deshalb hat Mansfield, ebenfalls mit dem Nobelpreis für Medizin 2003 ausgezeichnet, die Gradientenfelder und die Anregungen so weiterentwickelt, dass die zweidimensionale Fourier-Transformation zur Inversion eingesetzt werden konnte. Die bei der Röntgen-Tomographie angesprochene Regularisierung wird somit direkt durch die technische Elimination der hohen Frequenzen erreicht. Auf diese Weise hat man also, mit hohem technischen Aufwand, das mathematische Problem so vereinfacht, dass es mit den Computern der damaligen Zeit lösbar wurde.

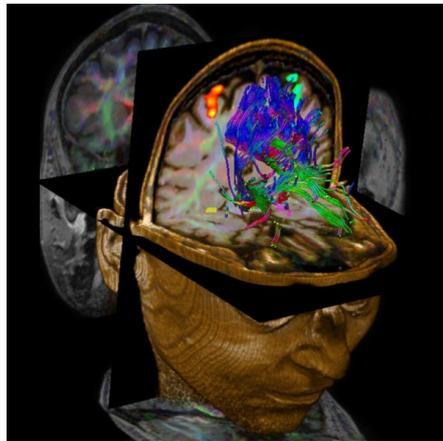


Abbildung 1: Rekonstruktion und Visualisierung basierend auf MRT-Daten.
Quelle: Siemens

Ultraschall. Diese Messtechnik wird seit langem in der Medizin eingesetzt. Etabliert sind Geräte, die sowohl aus Sender als auch aus Empfänger bestehen. Gemessen wird dabei die unterschiedliche Laufzeit von Ultraschallwellen, die an Geweben unterschiedlicher Schallimpedanz und Streueigenschaften reflektiert werden. Daraus kann ein Bild berechnet werden, wenn man annimmt, dass die Schallgeschwindigkeit vom Medium unabhängig ist. Dies ist zwar nicht korrekt; trotzdem entstehen auf diese Weise Bilder mit akzeptabler diagnostischer Information. Berücksichtigt man zusätzlich Frequenzverschiebungen, so lässt sich über den Doppler-Effekt die Blutgeschwindigkeit darstellen. Das beschreibende mathematische Modell ist, bei räumlich getrennter Anordnung von Sender und Empfänger, ein inverses Streu-

problem für die Bestimmung der Gewebedichte. Die Schwierigkeit besteht darin, dass hier, im Gegensatz zum CT, die Wege der Wellen wegen der Streuung von der Dichte selbst abhängen und somit das Problem hochgradig nichtlinear ist. Deshalb stellt die Ultraschall-Tomographie auch heute noch höchste Anforderungen an die Algorithmenentwicklung.

1.2 Mathematik als Innovationsfaktor

Die medizintechnische Industrie in Deutschland behauptet seit vielen Jahren im Bereich der Bildgebung eine international herausragende Führungsposition. In 2002 wurden in Deutschland für ca. 2 Mrd. Euro Waren im Bereich Röntgen & CT produziert. Der Außenhandelsüberschuss Deutschlands bei Röntgen & CT lag bei ca. 1 Mrd. Euro, bei Magnetresonanztomographie Systemen (MRT) betrug er 600 Mio. Euro[†]. Hierfür ist im Wesentlichen das Unternehmen Siemens Medical Solutions verantwortlich. Auch Philips Healthcare hat seine zentralen Forschungszentren für CT und MRT in Deutschland. Die Firma GE hat gerade ein Forschungszentrum in Garching eröffnet, in dem sich eine große Abteilung der medizinischen Bildgebung widmet. Ein wichtiger Standortfaktor sind offenbar gut ausgebildete angewandte Mathematiker und Ingenieure mit soliden Kenntnissen in Mathematik.

1.3 Perspektive: neue Bildgebungsmethoden

Die Perspektive im Gebiet medizinische Bildgebung ist geprägt von immer weiteren neuen Bildgebungsmethoden. In der Materialprüfung wird *3D-Tomographie* in Verbindung mit kreisförmiger Abtastgeometrie, also Führung der Röntgenquelle auf einer Kreisbahn um das Objekt und flächigem Detektor, seit längerem eingesetzt. In der Medizin allerdings sind die bei der Spiralabtastung notwendigen variablen Vorschübe, bei denen der Patient während der Messung durch den Scanner geschoben wird, algorithmisch noch nicht zufriedenstellend gelöst. Prinzipiell können Röntgenröhre und Detektor auf beliebigen Trajektorien um den Körper geführt werden. Die Bestimmung von bezüglich Auflösung und Stabilität optimalen Trajektorien bleibt weiterhin eine Herausforderung an die Mathematik. Die höhere Rechnerleistung lässt auch an den Einsatz anderer Verfahren als diejenigen der gefilterten Rückprojektion denken.

Schon seit langem werden aus Serien von planaren Bildern (aus CT, MRT, ...) *räumliche Darstellungen* berechnet. Fügt man Serien von Daten unterschiedlicher Messzeitpunkte zusammen, so kommt als vierte Dimension die *Zeit* hinzu. Die so produzierten Filme, zum Beispiel vom schlagenden Herzen, sind beeindruckend: Abbildung 2 ist ein Standbild aus einem Film vom schlagenden Herzen. Allerdings sind bis zum standardmäßigen Einsatz solcher Techniken noch viele Verbesserungen nötig. Derzeit erfolgt

[†]Außenhandelsstatistik der OECD und BMBF-Studie

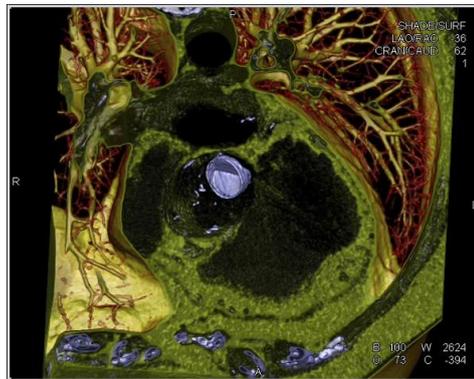


Abbildung 2: Dreidimensionale Visualisierung einer Serie von zweidimensionalen CT-Aufnahmen des Herzen. Quelle: Universität Erlangen und Siemens

eine Regularisierung nur in den räumlichen Koordinaten, eine zusätzliche Glättung in der Zeit, wie sie zum Beispiel bei der Stromstärkerekonstruktion aus EEG/MEG-Daten unverzichtbar ist, steht noch aus.

Bei der ebenfalls vierdimensionalen *Elektronenspin-Resonanz-Tomographie* ist eine Entkopplung der Dimensionen nicht möglich. Dort tritt nämlich neben den drei Raumdimensionen eine *spektrale* Dimension hinzu. Das zugehörige mathematische Modell ist nun die Radon-Transformation in vier Dimensionen. Dieses Verfahren wird zur Zeit in der Pharmaforschung und bei Tierversuchen eingesetzt. Allerdings können hierbei, wegen der Einschränkung an die verwendbaren Feldstärken, die Daten im Radon-Raum nicht vollständig abgetastet werden, sodass sich das Problem unvollständiger Daten stellt. Obwohl im Idealfall eine eindeutige Rekonstruktion (mathematisch beweisbar) möglich wäre, erschweren Instabilitäten und starke Artefakte das Rekonstruktionsproblem.

Bei der *Transmissions-Elektronen-Mikroskopie* zur Visualisierung von Biomolekülen wird eine Reihe recht unterschiedlicher Ansätze verfolgt. Will man nicht über viele gleichartige Proben mitteln, so entsteht dort ebenfalls ein Rekonstruktionsproblem mit unvollständigen Daten. Hinzu kommen bei den kleinen Dimensionen Wellenphänomene der Strahlen, sodass man, ähnlich wie bei der Ultraschall-Tomographie, nichtlineare inverse Streuprobleme zu lösen hat. Glücklicherweise ist hier eine Linearisierung möglich, was die Algorithmenentwicklung wesentlich erleichtert.

Entsprechendes gilt bei der *Phasenkontrasttomographie*, wo komplexwertige Größen rekonstruiert werden. Die Phase liefert auch dann noch Informationen, wenn die Dichteunterschiede im untersuchten Objekt sehr gering sind. Bei Daten von einem Synchrotron hat man gute Resultate erzielt, siehe Abbildung 3. Der Einsatz in der Medizintechnik stellt wegen der unterschiedlichen Messgeometrien erhebliche Anforderungen an die Entwicklung

der Rekonstruktionsalgorithmen.

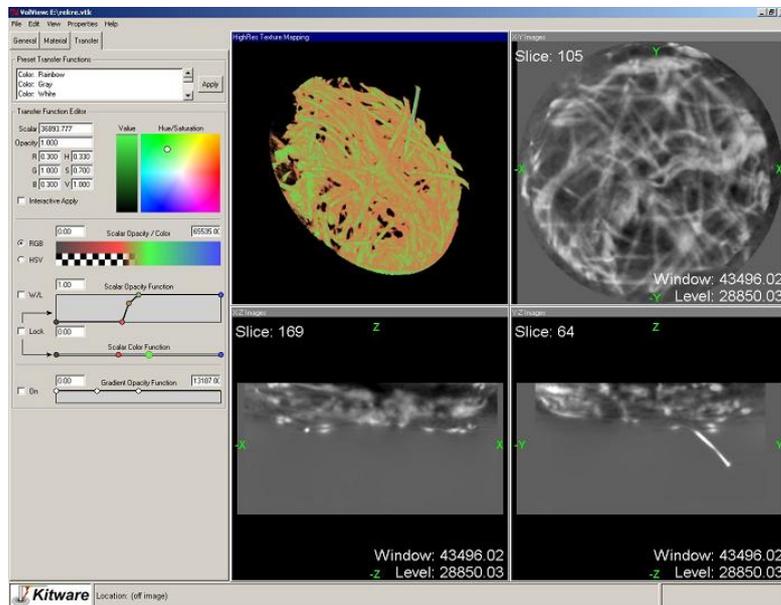


Abbildung 3: Phasenkontrasttomographie: Phaseninformation, siehe [8].

Die *Diffusions-Tensor-MRT* liefert als Resultate in jedem Punkt des Rekonstruktionsgebietes einen Tensor, der Auskunft über das diffusive Verhalten von Wassermolekülen im Gewebe gibt, siehe die Abbildung 1 weiter oben. Hier sind Rekonstruktion und Regularisierung noch getrennt. Erst nach der Berechnung werden Eigenschaften der Tensoren, wie Symmetrie oder positive Definitheit, punktwise erzeugt.

Die Liste der in Entwicklung befindlichen bildgebenden Verfahren ist beileibe nicht vollständig. Verfahren der *Impedanz-Tomographie* werden ebenso untersucht wie die Verwendung von *Licht* für oberflächennahe Untersuchungen. Bei allen genannten Messtechniken ist die technologische Entwicklung so weit fortgeschritten, dass die Lösung der mathematischen Probleme, also Modellbildung, Klärung der erreichbaren Auflösung und Entwicklung effizienter Algorithmen, einen erheblichen Innovationsschub liefern wird.

Die verschiedenen bildgebenden Verfahren liefern unterschiedliche Informationen, deren Zusammenführung dem Arzt mehr Erkenntnisse liefern kann als das einzelne Bild. Diese Zusammenführung, die sogenannte *Image Fusion*, setzt voraus, dass Aufnahmen (fast) gleicher Schnitte oder dreidimensionale Volumendarstellungen vorliegen. Es müssen die unterschiedlichen Formate aufeinander abgebildet werden. Dies setzt Bilderkennung, etwa durch Segmentierung, voraus, um die geometrischen Transformationen bestimmen zu können. Erste Verfahren existieren schon, sie werden bei der sich

stürmisch entwickelnden IMRT, der *intensitätsmodulierten Radio-Therapie*, zum Teil eingesetzt.

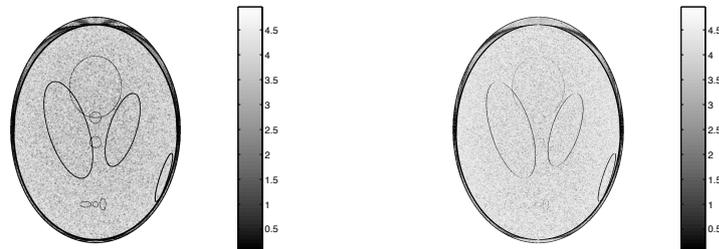


Abbildung 4: Vergleich der Bildverarbeitung: *Links*: in Rekonstruktion integriert. *Rechts*: wie bisher üblich getrennt.

Die Unterstützung des Arztes bei der Interpretation der Rekonstruktionen ist bei der vorhandenen Informationsflut sehr wichtig. Beim zerstörungsfreien Prüfen, wo auch tomographische Methoden eingesetzt werden, versucht man schon, automatische Erkennung bei klar definierten Fragen, etwa dem Auffinden von Lunkern in Metall, einzusetzen. In der medizinischen Anwendung ist das sicher nicht das Ziel, allerdings ist eine Vorverarbeitung der Bilder ein hilfreiches Mittel. Zur Zeit werden solche Prozeduren erst im Anschluss an die Rekonstruktion durchgeführt. In [12] wurde ein neuartiges Verfahren vorgestellt, bei dem die Bildverarbeitung schon in den Rekonstruktionsprozess integriert wird. Dadurch ergeben sich deutlich bessere Resultate, wie Abbildung 4 zeigt. Fast ohne zusätzlichen Aufwand lassen sich die ursprünglichen und die weiterverarbeiteten Rekonstruktionen gleichzeitig berechnen. Darüberhinaus bietet dieser Weg die Möglichkeit, Bildrekonstruktion und Bildverarbeitung zu vereinen (*Feature-Rekonstruktion*).

2 Mathematik in der Kardiologie und der Herzchirurgie

2.1 Erfolgsgeschichten: EKG und Biosignalverarbeitung

Täglich werden auf der Welt Millionen von Elektrokardiogrammen (EKGs) aufgezeichnet, viele davon sind Langzeit-EKGs (EKG:Elektrokardiographie). Ein einziges 24h-EKG enthält schon ungefähr 100.000 Herzschläge. Es ist praktisch nicht möglich, dass Ärzte alle diese Daten nach auffälligen Herzschlägen (z.B. Extrasystolen) oder nach ungewöhnlichen Veränderungen (z.B. ST-Strecken-Anhebung oder QT-Zeit Verlängerungen) durchsuchen. Es würde nicht nur kostbare Zeit verloren gehen, sondern es wäre auch zu befürchten, dass die Aufmerksamkeit des Betrachters ziemlich schnell nachlässt und

wichtige Ereignisse übersehen werden.

Telemedizin ist eine wichtige Zukunftsbranche – mehrere Unternehmen positionieren sich gerade im Markt. Sportler und ältere Menschen können eine kontinuierliche Überwachung ihrer Gesundheit – 24 Stunden am Tag und 7 Tage die Woche – als Dienstleistung “buchen”. Neben dem EKG werden oft noch andere vitale Gesundheitsparameter gemessen wie Gewicht, Temperatur, Blutsauerstoff-Sättigung etc. Auch hier ist es nicht praktikabel und nicht bezahlbar, dass Ärzte kontinuierlich alle diese Messdaten überwachen.

Abhilfe in dieser Situation bieten Computerprogramme, die den Arzt bei der EKG-Analyse unterstützen. Mit ihrer Hilfe sollen automatisch die wesentlichen Kenngrößen des EKGs gefunden und der Arzt auf wichtige Signalabschnitte hingewiesen werden. Beim Monitoring auf der Intensivstation oder in der Telemedizin soll ein für den Patienten bedrohlicher Zustand schnell und zuverlässig erkannt und ein Alarm ausgelöst werden. Aber welche Algorithmen sind dazu geeignet, diese Analysen mit der bestmöglichen Trefferquote durchzuführen? Die Algorithmen müssen auf alle (!) EKGs anwendbar sein, auch wenn das EKG eines Patienten manchmal sehr ungewöhnlich ist. Und sie müssen sehr robust sein, da oft viele Störsignale die eigentlichen Biosignale überwiegen.

Mathematische Methoden sowie die zugehörige Software sind heute unverzichtbare Bestandteile einer guten Biosignalanalyse. Die Unternehmen der Medizintechnik haben erkannt, dass heute die Wertschöpfung bei EKG- und Monitoring-Systemen nur noch zur Hälfte in der Hardware (z. B. in der Elektronik) entsteht; die andere Hälfte zum Erfolg eines Produktes trägt intelligente Signalauswertung bei. Zur Unterdrückung von Störsignalen wird neben der Filterung im Frequenzbereich zunehmend die Wavelet-Transformation eingesetzt, da sie die bestmögliche Frequenzauflösung bei gleichzeitiger guter Lokalisierung im Zeitbereich erlaubt. Für die Detektion wichtiger Signalabschnitte im EKG werden mit mathematischen Methoden Merkmale aus dem EKG extrahiert und einem Klassifikator (Nearest Neighbour, Bayes-Maximum Likelihood, Neural Networks, ...) zugewiesen, der dann beispielsweise den QRS-Komplex zuverlässig von einer Extrasystole unterscheiden kann [17]. Auch modellbasierte Techniken wie Kalman-Filter oder Markov-Modelle, etc. werden eingesetzt. Abbildung 5 zeigt ein typisches EKG, wie es aus einer Langzeitaufzeichnung kommt und die Annotation der wichtigsten Zeitpunkte wie z.B. R-Peak, P-Welle, T-Welle.

Um frühzeitig Trends im EKG zu erkennen, die auf eine Krankheit hinweisen, werden neue Methoden der *Zeitreihenanalyse* eingesetzt. Mit dieser Methodik sollen etwa stochastische Schwankungen von deterministischen unterschieden werden oder signifikante Änderungen erkannt werden, lange bevor sie das Auge des Betrachters im EKG erkennen kann. Man sucht heute nach mathematischen Regeln (linear/nichtlinear), mit denen das EKG des nachfolgenden Herzschlags aus dem gegenwärtigen vorhergesagt werden kann, um so aus einer möglichen Abweichung (“Regelverstoß”) frühzeitig

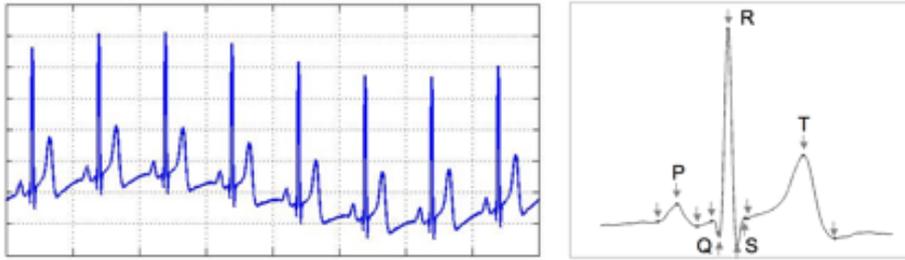


Abbildung 5: Original EKG-Daten und das Ergebnis einer computerunterstützten Annotation der wichtigsten Zeitpunkte [10]

eine Diagnose ableiten zu können. Damit ist man mitten in der Theorie dynamischer Systeme, mit der neuartige und diagnostisch wichtige Aspekte im EKG erkannt werden können. So beobachtet man meistens stabile Trajektorien im Phasenraum (Attraktoren, normaler Herzrhythmus), die aber manchmal über Bifurkationen ins Chaos übergehen (Herzflimmern [4]).

2.2 Mathematik als Innovationsfaktor

In der Medizintechnik im Allgemeinen und im Bereich der Kardiologie und Herzchirurgie im Besonderen kommt es immer stärker darauf an, aus sehr vielen unterschiedlichen Informationen komplexe Zusammenhänge zu erkennen und die richtigen Schlüsse daraus zu ziehen. Hierbei ist keinesfalls daran gedacht, den Arzt langfristig durch einen Computer zu ersetzen. Aber der Computer mit seinen implementierten Algorithmen ist schon heute oft ein wertvoller Ratgeber für den Arzt, und diese Entwicklung wird sich fortsetzen und verstärken.

Zunächst geht es nur darum, Informationen aus den Messdaten hervorzuheben, die mit bloßem Auge nicht gut zu erkennen sind: kleine Veränderungen des EKGs, ungewöhnliche Strukturen in den Bilddaten, charakteristische Abweichungen in den Blutwerten etc. Weiter geht es auch um das quantitative Bestimmen von diagnostisch wichtigen Größen. Oft hängt die Entscheidung für den einen oder den anderen Behandlungspfad davon ab, ob eine Größe kleiner oder größer als ein Schwellenwert ist. Mit mathematischen Methoden können diese Größen auch in gestörten und verrauschten Daten so genau wie möglich gefunden werden. Schließlich können mathematische Methoden eingesetzt werden, um die Therapie des Arztes zu optimieren, indem verschiedene Varianten durchgespielt und nach objektiven und nachvollziehbaren Kriterien bewertet werden.

In Zukunft wird es für einen Hersteller von Medizintechnik entscheidend darauf ankommen, die vielen Daten über den Patienten auf intelligente Weise zu einem Gesamtbild zu integrieren und den Arzt bei seiner Diagnose und

Therapieentscheidung zu unterstützen. Nur Unternehmen, die diese Optionen anbieten können, werden im Weltmarkt der Zukunft eine führende Rolle übernehmen oder halten können.

2.3 Perspektive: das virtuelle Herz

Integration von Bildgebung, Elektrophysiologie und Laborwerten.

Das oben beschriebene EKG ist eine wichtige diagnostische Information für den Arzt, aber bei weitem nicht die einzige: Bilddaten und Laborwerte wie z.B. Blutwerte sind unverzichtbare weitere Informationsquellen. Mathematische Methoden spielen eine herausragende Rolle, wenn es darum geht, diese vielen Informationen zu einem Gesamtbild über den Zustand des Patienten zu integrieren. Zu den rein geometrischen Bilddaten wie sie mit Projektions-Röntgen, CT, Ultraschall oder MRT gewonnen werden kommen in einem ersten Schritt funktionelle Daten, welche von den bildgebenden Systemen selber akquiriert werden können: Metabolismus (z.B. PET), Fluss (z.B. Doppler Ultraschall) oder Perfusion (z.B. Röntgen mit Kontrastmittel). Im nächsten Schritt geht es darum, auch andere Signale zu integrieren wie z.B. EKG, Blutdruck, Blut-Sauerstoffsättigung, weiterhin Blutwerte und Enzymaktivitäten, und langfristig auch genetische Profile, die eine Prädisposition für eine Erkrankung anzeigen. Ziel ist, alle diese Messdaten in ein Patientenmodell zu integrieren, sodass am Ende wichtige funktionelle Eigenschaften wie beispielsweise die Elastizität, Kontraktilität, elektrische Depolarisierung, Perfusion, Enzymaktivität, etc. bestimmt werden. An einem so konstruierten *virtuellen Herzen* kann sichtbar gemacht werden, wie das reale Herz des Patienten von der physiologischen Funktion abweicht. Dies eröffnet ganz neue Möglichkeiten der Diagnostik, aber auch der Therapieplanung.

Therapieplanung. Mathematische Herz- und Kreislauf-Modelle haben vielfältige Anwendungen in Kardiologie und Herzchirurgie.

Mit *elektrophysiologischen* Modellen können in Zukunft

- RF-Ablationen zur Therapie von Vorhofflimmern optimiert werden,
- Pulssequenzen für Herzschrittmacher und die kardiale Resynchronisationstherapie angepasst werden,
- neue Pharmaka zur Behandlung von Rhythmusstörungen in ihrer zu erwartenden Wirkung abgeschätzt werden.

Mit *elastomechanischen* Modellen können

- Schnittführungen am Herzen bei Aneurysmen oder bei Ventrikelrekonstruktionen optimiert werden,
- die elastomechanischen Konsequenzen eines Infarktes besser abgeschätzt werden (kontraktilen Gewebe darstellen).

Mit *fluidodynamischen* Gefäßmodellen können

- die zellulären Ursachen für Gefäßverschlüsse besser verstanden werden,
- Stents zur Öffnung von Stenosen und zur Behandlung von Aneurysmen verbessert werden.

Mit *Kreislaufmodellen* können

- neue Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck bewertet werden,
- die Therapie vom Kreislauf-Schock verbessert werden,
- Herz-Lungen-Maschinen für Operationen am offenen Herzen besser gesteuert werden.

Aus den zahlreichen oben genannten Optionen sei im folgenden nur eine zur genaueren Beschreibung ausgewählt.

Planung von RF-Ablationen bei Vorhofflimmern. Elektrophysiologische Computermodelle des Herzens beginnen heute bei den einzelnen Ionenkanälen in den Myokardzellen. Deren dynamisches Verhalten wird durch wenige gewöhnliche, aber “steife” Differentialgleichungen beschrieben, deren Ratenkonstanten von der Transmembranspannung abhängen [5]. Die räumliche Verknüpfung der Zellen untereinander wird durch partielle Differentialgleichungen beschrieben, z. B. durch das sogenannte “Bidomain Modell” [6]. Da am Ende die elektrischen Potentiale im Körper bestimmt werden sollen, sind im Wesentlichen die Gleichungen der elektromagnetischen Feldtheorie zu lösen, und da es sich im Körper um relativ langsame Prozesse handelt, führt das zu einer Poisson-Gleichung, also zu einer elliptischen partiellen Differentialgleichung. Die numerische Simulation des Modells erfordert demnach sowohl eine Diskretisierung der Zeitvariable als auch eine der Raumvariablen. Zur Zeitdiskretisierung wird im Ingenieurbereich bisher die explizite Euler-Diskretisierung bevorzugt [5], während in der mathematischen Community eher steife Integratoren eingesetzt werden (siehe [1] und Zitate dort). Hier ist noch Spielraum für eine wechselseitige Angleichung der Methodik. Die räumliche Diskretisierung erfolgt z.B. mit Finite-Elemente-Methoden, uniform oder adaptiv, oder Finite-Differenzen-Methoden. Bei uniformer Diskretisierung landet man schnell bei einigen Millionen Freiheitsgraden, die möglichst im Sekundentakt (!) gelöst werden sollten. Auch die sogenannte Vorwärtsrechnung, mit der aus vorab bestimmten elektrischen Quellmustern auf dem Herzen die elektrischen Signale an der Körperoberfläche und damit das EKG berechnet werden, erfordert die Lösung einer Poisson-Gleichung. Abbildung 6 (obere Reihe) zeigt eine Simulation der Depolarisierung des gesunden menschlichen Vorhofs: Die elektrische Erregung geht vom Sinusknoten, dem “Schrittmacher” des Herzens, aus und breitet sich dann über den rechten und den linken Vorhof aus.

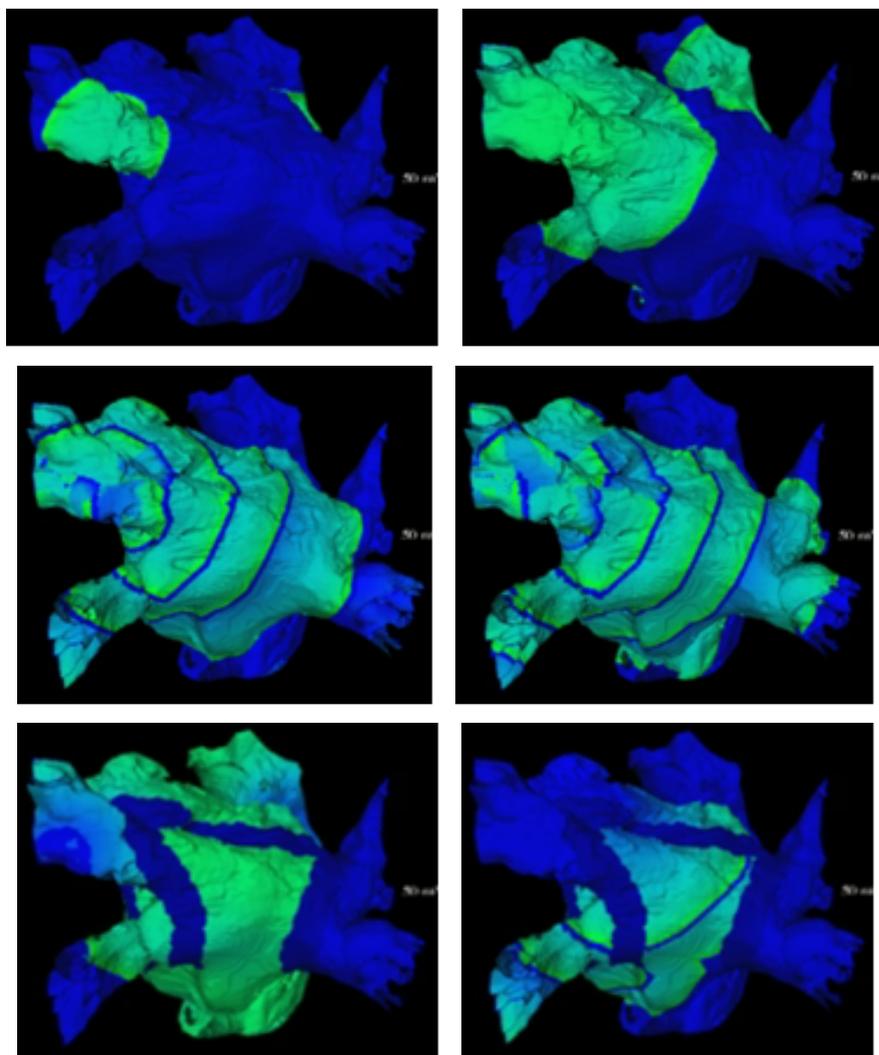


Abbildung 6: Simulation der elektrischen Depolarisierung des menschlichen Vorhofs, Transmembranspannung zu verschiedenen Zeitpunkten der Ausbreitung. Obere Reihe: gesunder Vorhof, mittlere Reihe: Vorhofflattern, untere Reihe: Test einer Ablationstherapie [15].

Der nun folgende Schritt ist die mathematische Modellierung einer Pathologie wie z.B. das Vorhofflimmern. Hierzu müssen dem Vorhofgewebe Eigenschaften zugeordnet werden, die pathologisch sind. Tatsächlich kippt das Computermodell dann in unregelmäßige Muster der elektrischen Erregungsausbreitung um, die den beobachteten Daten bei Vorhofflimmern verblüffend ähnlich sind. Eine heute immer häufiger angewendete Therapie besteht nun darin, mit einer Hochfrequenzsonde kleine Flecken des Vorhofgewebes so weit zu erhitzen, dass sich eine Narbe ausbildet, welche die elektrische Erregung nicht fortleitet (RF-Ablation, Abbildung 6, untere Reihe). Eine wichtige offene Frage ist die optimale Strategie bei der RF-Ablation: Wie sollten Bahnen aus Ablationspunkten durch den Vorhof gelegt werden, um das Vorhofflimmern mit möglichst wenigen Narben zuverlässig zu terminieren und ein erneutes Aufflackern zu verhindern? Diese Frage können Computermodelle beantworten: Relativ leicht lassen sich verschiedene Strategien am virtuellen Vorhof ausprobieren. Mit einem “reset” kann man immer wieder von der Ausgangsposition neu starten. Dies ist am Patienten nicht möglich: Eine Narbe, die in den Vorhof eingebrannt ist, lässt sich nicht wieder zurücknehmen!

Das hier beschriebene Verfahren zur Optimierung der RF-Ablation bei Vorhofflimmern ist noch nicht in die klinische Praxis umgesetzt. Bis zu seiner Validierung sind noch viele Experimente nötig. Besonders schwierig wird es sein, mit Hilfe von Messungen (Bildern und elektrischen Daten) ein Computermodell vom individuellen Patienten zu erstellen um eine personalisierte Ablationsstrategie zu entwerfen. Ein Engpass auf dem Weg zum Ziel sind aber auch die Algorithmen zur Berechnung der Zellmodelle und der Feldgleichungen: Hier müssen neue mathematische Methoden zur schnelleren Lösung gefunden werden, um mit der Herzdynamik “mitzuhalten”.

3 Mathematik in der Therapie- und Operationsplanung

In den letzten Jahren hat die Mathematik eine zunehmend wichtige Rolle in der medizinischen Planung errungen. Augenfällige Erfolge wurden erzielt in der Krebstherapie Hyperthermie, der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie (kurz MKG-Chirurgie), der Leberchirurgie und der orthopädischen Chirurgie.

3.1 Erfolgsgeschichte: MKG-Chirurgie

Problemstellung. Ein “schönes” Gesicht hat nachweislich soziale Vorteile, es öffnet quasi “Tür und Tor”. Umso nachteiliger, wenn ein Gesicht von Geburt an fehlgebildet oder durch Unfall entstellt ist (vgl. Abbildung 7). In der MKG-Chirurgie werden knöcherne Strukturen des Schädels operativ korrigiert mit dem Ziel einer sowohl funktionellen als auch ästhetischen

Wiederherstellung.



Abbildung 7: Patienten mit Kiefer- und Schädeldeformitäten



Abbildung 8: Vergleich bei zwei Patienten: vor Operation, nach Operation, Überlagerung mit Prognose.

Erfolg durch Mathematik. Schon seit Anfang der 90er Jahre haben sich Informatiker mit der computergestützten 3D-Planung von MKG-Operationen auf Basis von CT-Daten beschäftigt (siehe [19] und Zitate dort). Mittlerweile spielt auch die Mathematik bei der Planung von hochkomplexen Operationen eine wichtige Rolle. Ihr wichtigstes Instrument sind *Virtuelle Labore* zur Therapie- und Operationsplanung [2]; darunter versteht man umfangreiche Software-Umgebungen (wie z.B. AmiraTM), in denen patientenspezifische geometrische Modelle mit partiellen Differentialgleichungen zur Elastomechanik, Fluid Dynamik oder Diffusion sowie schnellen Algorithmen zu deren Lösung und Visualisierung integriert sind. Heute können – noch ehe der Chirurg seinen ersten Schnitt ansetzt – verlässliche Vorhersagen über das postoperative Aussehen gemacht werden. Zur Illustration zeigen wir in Abbildung 7 eine Reihe von Patienten, deren Operationsplanung in Zusammenarbeit von Kliniken mit dem ZIB durchgeführt wurden. In Abbildung 8 ist ein Vergleich der berechneten Vorhersagen mit dem Resultat der tatsächlichen Operation an zwei Beispielen gezeigt [19].

3.2 Mathematik als Innovationsfaktor

Im Laufe vieler Jahre Zusammenarbeit von Mathematik und Medizin hat sich ein Grundmuster (Paradigma) herausgeschält, das sich wie folgt darstellen lässt (siehe Abbildung 9):

— Erstellung des “virtuellen Patienten” aus Daten des realen Patienten.

- Mathematische Therapie- oder Operationsplanung im “virtuellen Labor”.
- Transfer der Resultate in die Situation des realen Patienten.

Der erste Teilschritt erfordert den Aufbau eines ausreichend genauen Modells des Patienten im Rechner aus medizinischen Bilddaten. Der zweite Teilschritt beinhaltet die schnelle numerische Lösung von partiellen Differentialgleichungen über der realistischen 3D-Geometrie des individuellen Patienten. Der dritte Teilschritt umfasst Registrierungsverfahren und Navigationstechniken zur exakten Umsetzung der Planung. Allen Teilschritten gemeinsam ist die Bedeutung einer effizienten 3D-Visualisierung. Die zugehörige Mathematik und Informatik soll hier nicht weiter vertieft werden; Interessierte seien als Einstieg etwa auf die Arbeiten [3, 19, 20] verwiesen.



Abbildung 9: Hyperthermie: realer und virtueller Patient im Applikator

Auf dem Weg vom realen zum virtuellen Patienten sind eine Reihe von Teilschritten zu bewältigen, die selbst eine Menge Mathematik enthalten.

Geometrische Modellierung. Die tomografische Bildgebung (vgl. Kapitel 1.1) liefert einen Stapel von 2D-Schnittbildern. Für eine Therapieplanung sind jedoch unbedingt 3D-Modelle der individuellen Anatomie erforderlich. Deshalb mussten zunächst Verfahren bereitgestellt werden, um aus diesem Stapel von 2D-Informationen ein verlässliches geometrisches 3D-Patientenmodell zu erzeugen.

Als erste Teilaufgabe fällt hierbei die *Segmentierung* an, bei der aus der reinen Dichte-Information der CT- oder MRT-Bilder durch Zusammenfassung von Teilgebieten (Klassifikation) die organische Substruktur hergeleitet werden soll. Diese Substruktur ist eine der zentralen Voraussetzungen zur Erstellung eines funktionellen Patientenmodells. Bisherige Methoden (z.B. region growing, watershed methods, intelligent scissors, active contours etc.), die von dem 2D-Stapel ausgingen, um das 3D-Modell zu erzeugen, waren zu großen Teilen *interaktiv*, d.h. sie benötigten noch den Eingriff von Experten. Aus diesem Grund sind sie für den Einsatz in der klinischen Praxis zu

zeitaufwändig. Eine neue Generation von *vollautomatischen* Methoden (siehe z. B. [9]) benutzt die Methodik der *statistischen 3D-Formanalyse*: Dabei geht man von einem gemittelten 3D-Modell in Kombination mit “wesentlichen Koordinaten” aus, das mittels PCA (principal component analysis) durch “Training” an bekannten Patientendaten aufgebaut worden ist. Mit jedem segmentierten Datensatz kann die Trainingsmenge erweitert werden. Die Nutzung von Formwissen zur Segmentierung imitiert somit genau den Prozess im Kopf des Radiologen, der ja, durch Ausbildung und Erfahrung, über eine 3D-Vorstellung der Situation verfügt, in die er das jeweils betrachtete 2D-Bild kognitiv einfügt.

Als Resultat der Segmentierung erhält man *Flächengitter* aller Gewebegrenzen, (außen wie innen). Um eine möglichst geringe Anzahl an Gitterknoten bei gleichzeitigem Erhalt der Approximationsqualität zu erzielen, werden die so erhaltenen Flächengitter krümmungsabhängig ausgedünnt. Diese reduzierten Flächengitter bilden wiederum die Basis für eine Auffüllung zu *Raumgittern* durch Tetraeder (siehe [21] und Zitate dort). Solche 3D-Gittertypen eignen sich besonders gut zur sukzessiven Verfeinerung – eine Eigenschaft, die im Zusammenspiel mit *adaptiven Mehrgittermethoden* für die schnelle Lösung partieller Differentialgleichungen zentral wichtig ist.

Beispiel: Osteotomieplanung. Dieser Teil der Planung hat in erster Linie eine funktionelle Rehabilitation zum Ziel. Sind dabei mehrere Knochensegmente beteiligt, die in Relation zueinander angeordnet werden müssen oder gibt es unterschiedliche Therapievarianten, dann stellt das zu erwartende ästhetische Ergebnis ein weiteres wichtiges Kriterium dar, das in der Planung berücksichtigt werden sollte. Unterschiedliche Behandlungsvarianten lassen sich am Rechner kostengünstig planen und geben dem Operateur mehr Sicherheit bei komplexen, Knochen verlagernden Eingriffen. Die Simulation der aus einer Knochenverlagerung resultierenden räumlichen Weichgewebeanordnung erlaubt eine Bewertung der Kieferverlagerung aus ästhetischer Sicht. Grundlage für eine verlässliche Prognose der Weichgewebeanordnung nach geplanter Verlagerung knöcherner Strukturen ist zum einen ein adäquates geometrisches Modell des Weichgewebevolumentums mit allen eingebetteten Strukturen und angrenzenden Knochenrandflächen und zum anderen ein physikalisches Deformationsmodell, das die mechanischen Eigenschaften von biologischem Weichgewebe in guter Näherung beschreibt [19].

Offenbar kann man schon mit dem geometrischen Modell alleine wichtige Aufgaben in der Medizin erledigen, etwa

- einen Tumor genau lokalisieren, damit chirurgische Zugangswege oder auch strahlentherapeutische Maßnahmen exakt geplant werden können,
- ein für den Patienten geeignetes Hüft-, Knie- oder Zahnimplantat auswählen und präziser in den Körper implantieren,
- eine Knochenumstellung (Osteotomie) besser planen und computer- bzw. roboterunterstützt durchführen.

Auf dem Weg vom geometrischen zu einem *funktionellen* Modell sind jedoch noch weitere mathematische Teilschritte nötig, die im folgenden kurz dargestellt werden sollen.

Mathematische Modellierung und Simulation. Ein funktionelles Patientenmodell umfasst, über das geometrische Modell hinaus, zusätzlich eine hinreichend genaue mathematisch-physikalische Beschreibung, meist durch Systeme von partiellen Differentialgleichungen. Zur Illustration seien einige Beispiele genannt: Lamé-Navier-Gleichungen der linearen Elastomechanik und nichtlineare Verallgemeinerungen (Geometrie und Materialeigenschaften) in der Biomechanik, Maxwell-Gleichungen und Bio-Wärmeleitungs-Gleichungen in der Krebstherapie Hyperthermie, Navier-Stokes-Gleichungen zur Analyse von Strömungsverhältnissen bei Plaquebildung in Blutgefäßen und in Aneurysmen. Oft kann man sich auch mit einfacheren, sogenannten reduzierten Modellen begnügen, falls diese eine Beantwortung der gestellten medizinischen Fragen erlauben. Allgemein gilt für mathematische Modelle: sie taugen nur dann etwas, wenn ihre Inputparameter auf ihre Sensitivität hin überprüft worden sind (Sensitivitätsanalyse).

Eine typische Eigenschaft der medizinischen Modelle ist ihre *Multiskalenstruktur*: Die mathematischen Gleichungen stellen in aller Regel Bezüge zwischen mikroskopisch kleinen Raumdimensionen und unseren Alltagsdimensionen her. Dringt man ausreichend tief in die mathematische Beschreibung ein, so erhält man sogar eine ganze Hierarchie von Skalen, die, je nach Fragestellung, in Betracht gezogen werden müssen. Ein anschauliches Beispiel liefert das internationale Projekt PHYSIOME [7], das Skalen von nm (Moleküle) über mm (Gewebe) bis zu m (Organe) überstreicht.

Virtuelles Labor. Die im Modell auftretenden partiellen Differentialgleichungen müssen schnell und verlässlich numerisch gelöst und, mit Blick auf die klinische Anwendung, in eine 3D-Visualisierungsumgebung, ein “Virtuelles Labor”, eingebettet werden. Was die Simulation der mathematischen Modelle betrifft, so zeigt sich ein schöner Gleichklang der Zielsetzung von Mathematik und Medizin: Beide Disziplinen wünschen sich die Lösung in 3D, schnell und mit verlässlicher Genauigkeit. Nur so kann eine mathematische Therapie- oder Operationsplanung in der Klinik Fuß fassen und als Basis für verantwortliche medizinische Entscheidungen dienen. Eine notwendige Bedingung dazu ist demgemäß die schnelle und verlässliche numerische Lösung der auftretenden partiellen Differentialgleichungen.

An effizienten *Algorithmen* bieten sich hierzu an: (a) *Gebietszerlegungsmethoden* bei festen Gittern im Verbund mit Parallelisierung oder, (b) *Mehrgittermethoden* in Kombination mit *Adaptivität* in Raum und Zeit. In Abbildung 10 zeigen wir ein adaptives Gitter für die Lösung der Maxwell-Gleichungen in der Krebstherapie Hyperthermie [2]: mit Adaptivität im

Raum erhält man ca. 120.000 Knoten, bei uniformem Rauggitter hätte man dagegen eine geschätzte Zahl von 16.000.000 Knoten benötigt. Die verwendeten Mehrgitteralgorithmen verbrauchen Rechenzeiten proportional zur Anzahl der Knoten; also sind die adaptiven Methoden, in diesem medizinisch relevanten Beispiel und bei vergleichbarer Genauigkeit, etwa um einen Faktor 130 schneller!

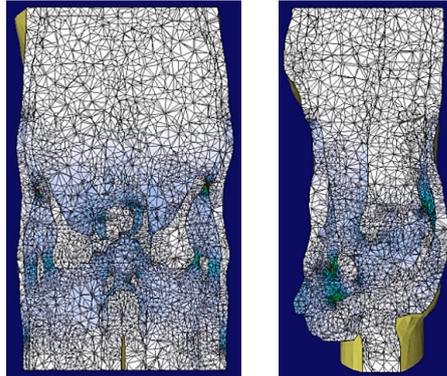


Abbildung 10: Hyperthermie: adaptive hierarchische Rauggitter

Beispiel: Hyperthermie. Forschungen in der regionalen Hyperthermie waren bisher aus ethischen Gründen eingeschränkt auf die Behandlung tiefliegender inoperabler Tumoren, also auf die bis dato hoffnungslosen Fälle. Ziel dieser Behandlungsmethode ist, Krebszellen durch Erwärmung gegen eine Radio- oder Chemotherapie empfindlicher zu machen, ohne dabei gesundes Gewebe durch hohe Temperaturen zu schädigen. In Abbildung 9 ist das Setting der Methode gezeigt. Der Patient liegt in einem Applikator mit (hier) acht Antennen, die Radiowellen in den Körper einstrahlen. Die Wärme wird also nichtinvasiv durch elektromagnetische Felder erzeugt. Durch separate Ansteuerung der einzelnen Applikatorantennen kann das Interferenzfeld in gewissem Rahmen auf jeden Patienten individuell angepasst werden. Die wissenschaftliche Frage lautet: Wie sind die Antennen (Amplituden und Phasen) anzusteuern, sodass der Tumor auf eine Temperatur zwischen 42.5° und 45°C aufgeheizt wird, nicht aber gesundes Gewebe. Die Auswirkung der einzelnen Einstellgrößen auf die therapeutisch wirksame Temperaturverteilung im Körper ist so komplex, dass nur mit numerischer Simulation optimale Therapiepläne gefunden werden können. Das funktionelle Patientenmodell umfaßt hier die Maxwell-Gleichungen zur Beschreibung der elektrischen Felder und die Bio-Wärmeleitungs-Gleichung, welche die Temperaturverteilung im Innern des Körpers beschreibt.

Beispiel: Weichgewebesimulation. In der MKG-Chirurgie besteht das mathematische Modell aus den biomechanischen Differentialgleichungen. Sie sind numerisch (mit effizienten Mehrgittermethoden) zu lösen, um eine verlässliche Vorhersage des zukünftigen Aussehens zu ermöglichen – vorausgesetzt, die Operation verläuft erfolgreich und wie geplant. Der jetzige Standard der Vorhersagen ist in obiger Abbildung 8 an zwei Beispielen dargestellt [19]; die bisher erreichte Qualität ist für medizinische Zwecke bereits hervorragend. Neben der verbesserten Operationsvorbereitung führt diese Art von computergestützter Operationsplanung unter Einschluss der Weichgewebeproggnose auch zu einer anschaulicheren Patientenaufklärung und damit letztendlich zu einer erhöhten Patientenmotivation, siehe Abbildung 11.



Abbildung 11: Patientenaufklärung im virtuellen Labor.

3.3 Perspektive: der virtuelle Patient

Über die beschriebenen medizinischen Anwendungen hinaus hält die Mathematik (unter Einschluss der Informatik) bereits heute eine umfangreiche Methodik bereit, um Therapie- und Operationsplanung zu begleiten. Mittelfristiges Ziel ist, dieser Methodik einen angemessenen Raum im Gesundheitswesen zu verschaffen. Folgende Entwicklungslinien sind absehbar:

Radiologie wird mehr und mehr von der bloßen 2D-Bildinterpretation zur *3D-Modellrekonstruktion* übergehen. Das erfordert umfangreiches 'screening' individueller Bilddaten mittels automatisierter Segmentierungsverfahren. Die damit verbundene Zunahme patientenspezifischer Daten wird die folgende zweigleisige Entwicklung nach sich ziehen: (a) den Aufbau zentraler medizinischer Datenbanken in großen Krankenhäusern (wie etwa der Charité), und (b) die flächendeckende Einführung persönlicher Datenträger in der Verfügung der Individuen (individuelle elektronische Patientenakte). Google-med ist eine denkbare Form der Speicherung solcher Daten, wird

sich jedoch wegen der nationalen Unterschiede im Gesundheitswesen und der nicht garantierbaren Sicherheit individueller Daten modifizieren müssen.

In zentralen Archiven (PACS, S-PACS) werden neben den patientenspezifischen Daten allgemeine *geometrische Anatomiemodelle* auf Basis statistischer Formmodelle vorzuhalten sein, d.h. über die lokale Bevölkerung gemittelte anatomische Formen inklusive wesentlicher Koordinaten, welche die Variabilität der zugrundegelegten Patientenmenge beschreiben. Hinzu kommen werden *mathematische Funktionsmodelle*, d.h. mathematische Beschreibungen der Funktion von Organen oder des Bewegungsapparates durch weiter zu differenzierende Multiskalenmodelle. Erst wenn für ein Organ ein genaues mathematisches Modell vorliegt, dann ist seine Funktion im gesunden wie im kranken Zustand auch wirklich genau genug verstanden.

Die rechtlichen und ordnungspolitischen *Rahmenbedingungen* werden zu klären sein. Radiologen werden sicher weiterhin die rechtliche Verantwortung für die Korrektheit der Interpretation von medizinischen Bilddaten und daraus abgeleiteten anatomischen Modellen behalten. Allerdings müssen Krankenkassen modellgestützte Planungen auf Basis geometrischer 3D-Modelle und mathematischer Funktionsmodelle in ihren Katalog als abrechenbare Leistung hereinnehmen. Diese neue Art von Planung dient neben der medizinischen Indikation auch der anschaulichen Patientenaufklärung, der Ausbildung, der Dokumentation und der Qualitätssicherung.

4 Vision und Handlungsoptionen

In diesem Artikel wurde an Beispielen gezeigt, wie sich durch das Zusammenwirken von Mathematik und Medizin eine Entwicklung hin zu patientenspezifischen Modellen (“virtuelles Herz” in Kapitel 2, “virtueller Patient” in Kapitel 3) auf Basis moderner medizinischer Bildgebung (Kapitel 1) vollzogen hat, die in naher Zukunft noch weiter Raum greifen wird. Allerdings ist noch ein weiter Weg, bis anatomische und medizinisch brauchbare funktionelle Modelle auch nur für die wichtigsten Körperteile und die häufigsten Krankheitsfälle verfügbar sein werden. Hier wird noch auf lange Zeit die Unterstützung der entsprechenden Forschung durch öffentliche Mittel nötig sein. Es sollte jedoch gewagt werden, diese mathematisch-medizinische Forschung in Zentren oder auch, wegen unserer föderalen Verfasstheit, in bundesweiten Netzwerken zu bündeln. Dazu sind gesundheitspolitische und forschungspolitische Rahmenbedingungen in enger Absprache mit ausgewählten Medizinern, Ingenieuren und Mathematikern anzupassen. Führende Universitätskliniken könnten eine Vorreiterrolle dabei spielen, mehr Mathematik in der Medizin zu wagen – ein Wagnis, das international Beachtung fände.

Literatur

- [1] P. Colli Franzone, P. Deuffhard, B. Erdmann, J. Lang, L.F. Pavarino: *Adaptivity in Space and Time for Reaction-Diffusion Systems in Electrocardiology*. SIAM J. SISC., Vol. 28, No. 3, pp. 942-962, 2006.
- [2] P. Deuffhard, P.: *Differential Equations in Technology and Medicine: Computational Concepts, Adaptive Algorithms, and Virtual Labs*. In: R. Burkhard, P. Deuffhard, A. Jameson, J.-L. Lions, G. Strang (eds.): *Computational Mathematics Driven by Industrial Problems*. Springer Lecture Notes in Mathematics, vol. 1739, pp. 70-125, 2000.
- [3] P. Deuffhard, M. Weiser, S. Zachow: *Mathematics in Facial Surgery*. Notices of the AMS, vol. 53, no. 9, pp. 1012-1016, 2006.
- [4] O. Dössel: *Kausalität bei der Entstehung, der Diagnose und der Therapie von Krankheiten – aus dem Blickwinkel des Ingenieurs*. Kausalität in der Technik, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, pp. 69-80, 2006.
- [5] O. Dössel, D. Farina, M. Mohr, M. Reumann, G. Seemann: *Modelling and imaging electrophysiology and contraction of the heart*. In: T.M. Buzug, D. Holz, S. Weber, J. Bongartz, M. Kohl-Bareis and U. Hartmann (eds). *Advances in Medical Engineering*, Springer, pp. 3-16, 2007.
- [6] C.S. Henriquez, A.L. Muzikant, C. K. Smoak: *Anisotropy, fiber curvature, and bath loading effects on activation in thin and thick cardiac tissue preparations: simulations in a three-dimensional bidomain model*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, pp. 424-444, 1996.
- [7] P. J. Hunter, T.K. Borg: *Integration from proteins to organs: the Physiome project*. Nature Rev., Molecular Cell Biology, vol. 4. pp. 237-243, 2003.
- [8] P. Jonas, A.K. Louis: *Phase contrast tomography using holographic measurements*. Inverse Problems, vol. 20, pp. 75-102, 2004.
- [9] D. Kainmüller, Th. Lange, H. Lamecker: *Shape constrained automatic segmentation of the liver based on a heuristic intensity model*. In: T. Heimann, M. Styner, B. van Ginneken (eds.). Proc. MICCAI Workshop 3D Segmentation in the Clinic: A Grand Challenge, pp. 109-116, 2007.
- [10] A. Khawaja, O. Dössel: *Predicting the QRS complex and detecting small changes using principal component analysis*. Biomedizinische Technik, pp. 11-17, 2007.
- [11] A.K. Louis: *Medical Imaging: State of the Art and Future Development*. Inverse Problems, vol. 8, pp. 709-738, 1992.

- [12] A.K. Louis: *Combining Image Reconstruction and Image Analysis with an Application to Two-dimensional Tomography*. SIAM J. Imaging Sciences, Vol. 1, No. 2. pp. 188-208, 2008.
- [13] R.B. Marr, C. Chen, P.C. Lauterbur: *On two approaches to 3D reconstruction in NMR zeugmatography*. In: G.T. Herman, F. Natterer (eds.): *Mathematical aspects of computerized tomography*, Springer LNMI pp. 225-240, 1981.
- [14] F. Natterer, F. Wübbeling: *Mathematical methods in image reconstruction*. SIAM, 2001.
- [15] M. Reumann, J. Bohnert, B. Osswald, S. Hagl, O. Dössel: *Multiple wavelets, rotors, and snakes in atrial fibrillation - a computer simulation study*. Journal of Electrocardiology, pp. 328-334, 2007.
- [16] L.A. Shepp, B.F. Logan: *The Fourier reconstruction of a head section*. IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-21. pp. 21-43, 1974.
- [17] L. Sörnmo, P. Laguna: *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*. Elsevier Inc., 2005.
- [18] K.H. ten Tusscher, A.V. Panfilov: *Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model*. Am. J. Heart Circulation Physiology, pp. 1088-1100, 2006.
- [19] S. Zachow: *Computergestützte 3D Osteotomieplanung in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie unter Berücksichtigung der räumlichen Weichgewebeanordnung*. Medizininformatik, Verlag Dr. Hut, 2005.
- [20] S. Zachow, H.-C. Hege, P. Deuffhard: *Computer Assisted Planning in Cranio-Maxillofacial Surgery*. Journal of Computing and Information Technology – Special Issue on Computer-Based Craniofacial Modelling and Reconstruction, pp. 53-64, 2006.
- [21] S. Zachow, M. Zilske, H.-C. Hege: *3D Reconstruction of Individual Anatomy from Medical Image Data*. In: Proc. ANSYS Conference & CAD-FEM Users' Meeting, Dresden. Siehe auch: ZIB-Report ZR 07-41, 2007.