

PneumoGRID – Telemedizin und GRID-Technologie zur Visualisierung der Lungenbelüftung bei COPD

PneumoGRID – Telemedicine and GRID Technology for Visualizing Lung Ventilation in COPD

Sebastian CANISIUS^a, Andreas HOHEISEL^b, Thomas PENZEL^c, Volker GROSS^d,
Thomas PLOCH^e und Dagmar KREFTING^f

^a*Philipps-Universität Marburg, Klinik für Innere Medizin – Pneumologie, Marburg*

^b*Fraunhofer FIRST, Berlin*

^c*Advanced Sleep Research GmbH, Berlin*

^d*Fachhochschule Gießen-Friedberg, Gießen*

^e*TransMIT GmbH, Gießen*

^f*Charité Universitätsmedizin Berlin, Abt. Medizininformatik, Berlin*

Zusammenfassung. PneumoGRID entwickelt eine gridbasierte Infrastruktur und Dienste zur Unterstützung von Diagnostik und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Hierzu werden Middlewarekomponenten und Griddienste erweitert und entwickelt, welche die gesetzlichen Anforderungen an Datenverarbeitung für multizentrische Studien und klinische Anwendungen erfüllen. Ziel des Vorhabens ist ein System, das Ärzten, klinischen Prüfstellen und Unternehmen standortunabhängig, nutzerfreundlich und kostengünstig etablierte sowie innovative bildgebende Verfahren zur Lungenventilationsmessung für klinische Studien und Patientenversorgung zur Verfügung stellt. Zudem sollen die im Rahmen des Projektes entwickelten Middlewarekomponenten und generischen Dienste auch für weitere klinische Anwendungen und Studien aus anderen medizinischen Fachrichtungen zum Einsatz kommen.

Abstract. PneumoGRID will develop Grid based infrastructure and services to support diagnostics and therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). For this purpose, middleware components and Grid services will be developed and enhanced, complying with the legal requirements for electronic data processing in multicenter studies as well as for clinical applications. Aim of this project is a Grid system providing user-friendly and inexpensive image processing procedures for measuring lung ventilation regardless of the location to physicians, CROs and other companies for performing clinical studies as well as patient care. Furthermore, middleware components and generic services developed within this project shall be used for other clinical applications and studies from different areas of medical expertise.

Keywords. COPD, GRID, GCP

Hintergrund

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist mit einer Prävalenz von 9% in der Gesamtbevölkerung eine der häufigsten Erkrankungen des mittleren Alters [1]. Sie ist assoziiert mit einer chronischen Verengung der Atemwege (Obstruktion) mit konsekutiver Einschränkung der Ein- und Ausatmung, insbesondere der Luftaustausch in den peripheren Atemwegen ist stark reduziert. Dies führt bei vielen Patienten zu einer deutlichen Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Die COPD wird üblicherweise mit Hilfe eines Lungenfunktionstests (Spirometrie) diagnostiziert. Die Spirometrie ist jedoch in hohem Maße von der Mitarbeit des Patienten abhängig und gibt keine Auskunft über die räumliche und zeitliche Atemdynamik. Sie stellt also nur eine Momentaufnahme des aktuellen Status der Lunge des Patienten dar und kann nicht zur Echtzeit-Untersuchung der Lungenfunktion verwendet werden.

Standardtherapie der COPD ist eine Behandlung mit lokal applizierten Medikamenten, welche die Atemwege erweitern und lokale Entzündungen an den Atemwegen bekämpfen. Die Beurteilung der Wirksamkeit der Medikamente erfolgt bislang nur durch Bestimmung der Lungenfunktion (Spirometrie) sowie der Verbesserung der Befindlichkeit (vor allem Atemnot). Es wurde jedoch bislang in keiner klinischen Studie untersucht, wie sich die Ventilation in den kleinen peripheren Atemwegen, welche den Zugang zu den gasaustauschenden Alveolen der Lunge bilden, verändert. Auch die Szintigraphie als existierendes Standardverfahren zur Messung der Lungenbelüftung wird aufgrund der Strahlenbelastung und des hohen Aufwands nur selten zur Beurteilung der Effektivität einer medikamentösen Therapie eingesetzt.

Neben der objektiven Beurteilung einer Verbesserung nach Applikation der Medikamente kann die Bestimmung der dynamischen Lungenbelüftung auch genutzt werden, um die Eindringtiefe von Medikamenten zu bestimmen. Aktuell gibt es keinerlei klinische Studien, in denen die Eindringtiefe der Medikamente bei unterschiedlichen Schweregraden der COPD untersucht wird. Jedoch haben gerade Patienten mit sehr schweren Formen der COPD oftmals massive Probleme, die verordneten Medikamente korrekt zu inhalieren, um die gewünschte Wirkung entfalten zu können. Eine Bestimmung der Eindringtiefe durch Visualisierung der Lungenbelüftung kann daher zu einer Verbesserung der medikamentösen Therapie durch Auswahl geeigneter Applikationsformen führen.

Zusammenfassend ist somit die Untersuchung der Lungenbelüftung für einen Therapieerfolg bei COPD wesentlich und kann nur durch die räumlich und zeitlich aufgelöste Messung der Atemdynamik erfolgen. Darüber hinaus kann durch eine einfache Visualisierung der dynamischen Ventilationsmessungen u.U. eine spezifischere Diagnostik (diagnostische Früherkennung von Lungenveränderungen wie z.B. Emphysem) angeboten werden. Die korrekte Applikation der Medikamente kann durch eine dynamische Darstellung der Lungenbelüftung effektiver zusammen mit dem Patienten trainiert bzw. können frühzeitig andere Applikationsformen der Medikamente bei Versagen der gängigen Anwendungsmodi gewählt werden.

1. Zielsetzung

Zurzeit existieren zwei Verfahren, die eine dynamische Messung der Ventilation in den kleinen Atemwegen ermöglichen. Eine experimentell gut untersuchte Methode ist die dynamische MRT (4D-MRT). Als Kontrastmittel wird hyperpolarisiertes Helium ein-

geatmet. Die 4D-MRT erzeugt große Datenmengen und erfordert eine komplexe Bildbearbeitung, insbesondere wenn die Lungenbelüftung quantitativ und atemzugbezogen ausgewertet werden soll [2].

Eine weitere Methode stellt die Lungengeräuschanalyse dar (Lung Sound Intensity, LSI). Mit Hilfe von auf dem Oberkörper aufgebrachten Mikrofonarrays werden die lokalen Lungengeräusche in hoher Auflösung aufgezeichnet und analysiert [3]. Dadurch kann die Belüftung auch in der Peripherie (kleine Atemwege) nichtinvasiv und ohne Strahlenbelastung quantitativ bildhaft dargestellt werden. Die physikalische Basis der LSI-Untersuchung sind während der Atmung entstehende Atemgeräusche (turbulente Strömung), welche in direktem Zusammenhang zum eingeatmeten Atemfluss stehen. Die Intensität der Atemgeräusche (Lautstärke) ist ein direktes Maß für die lokale Belüftung (Flow) in der Nähe der jeweiligen Position der Geräuschaufnahme. LSI erweitert die Diagnosetechniken um die Möglichkeit, bei gleichzeitiger nichtinvasiver Beatmung und vor allem über lange Zeiträume (z.B. während des nächtlichen Schlafs) zu messen. Dies ist aufgrund der Kontrastmittelgabe und des Aufwands der Untersuchung bei der 4D-MRT nicht möglich. Es existieren bisher nur wenige auf diesem Verfahren beruhende Systeme auf dem Markt (z.B. DeepBreeze [4] oder Stethograph). Diese sind jedoch rein qualitativ, so dass keine quantitativen Parameter bestimmt werden, die als objektives Maß für die lokale Ventilation dienen. Zudem sind sie durch die Beschränkungen der mitgelieferten Hardware nur für kurzzeitige Aufnahmen (mehrere Sekunden) und nicht für die kontinuierliche Aufzeichnung von Signalen, z.B. während der Nacht, geeignet. Da die Lungengeräusche hochfrequent abgetastet werden müssen, entstehen selbst bei Messungen im Stundenbereich bereits Datenmengen von mehreren Gigabyte, die eine rechenintensive Signalanalyse erfordern.

In PneumoGRID sollen insbesondere die mit Hilfe der LSI-Technik aber auch die mit Hilfe des MRT erzeugten Daten im Sinne einer telemedizinischen Anwendung an verschiedenen Orten gesammelt (z.B. Klinik, Arztpraxis) und zentral ausgewertet werden. Aufgrund der großen Datenmengen bietet sich hier die Grid-Technologie als Umsetzungsmöglichkeit an.

2. Methodisches Vorgehen

In PneumoGRID sind Ärzte, medizinische und informationstechnologische Forschungsinstitute, Studienzentren und Unternehmen aus der Medizintechnik mit dem Ziel zusammengekommen, Grid-Dienste zur Diagnose- und Behandlungsunterstützung von COPD zu entwickeln und anzubieten. Folgende Dienste sollen in PneumoGRID entwickelt und später kommerziell angeboten werden:

- Analyse und Visualisierung der Lungenbelüftung. Neben der statischen Lungenfunktionsanalyse (Szintigraphie) werden durch PneumoGRID erstmals auch neuartige bildgebende Verfahren zur Messung der dynamischen Lungenbelüftung angeboten, die ohne Grid-Dienste nicht oder nur von Institutionen mit großen lokalen Rechenclustern eingesetzt werden können.
- Klassifikation von Lungenaufnahmen auf Basis einer validierten Referenzdatenbank. Für alle im PneumoGRID angebotenen Verfahren zur Lungenventilationsmessung werden den Nutzern validierte Referenzdaten zur Klassifikation der Lungenfunktion zur Verfügung gestellt.

- IT-Unterstützung von multizentrischen klinischen Studien zur Lungenbelüftung. Für multizentrische Studien, welche die Analyse- und Klassifikationsdienste des PneumoGRID nutzen, werden auch Dienste zum Datenmanagement und der statistischen Auswertung bereitgestellt.

Es ist geplant die Services als Innovation in klinischen Studien einzusetzen. Frühere multizentrische Studien mit großen Mengen verteilter Daten lassen hier bereits einen Bedarf für Grid-Technologien erkennen. Die im Rahmen des PneumoGRID entwickelten Dienste sollen als „Services on Demand“ den folgenden Nutzergruppen für spezifische Anwendungsszenarien bereitgestellt werden (siehe Abb. 1):

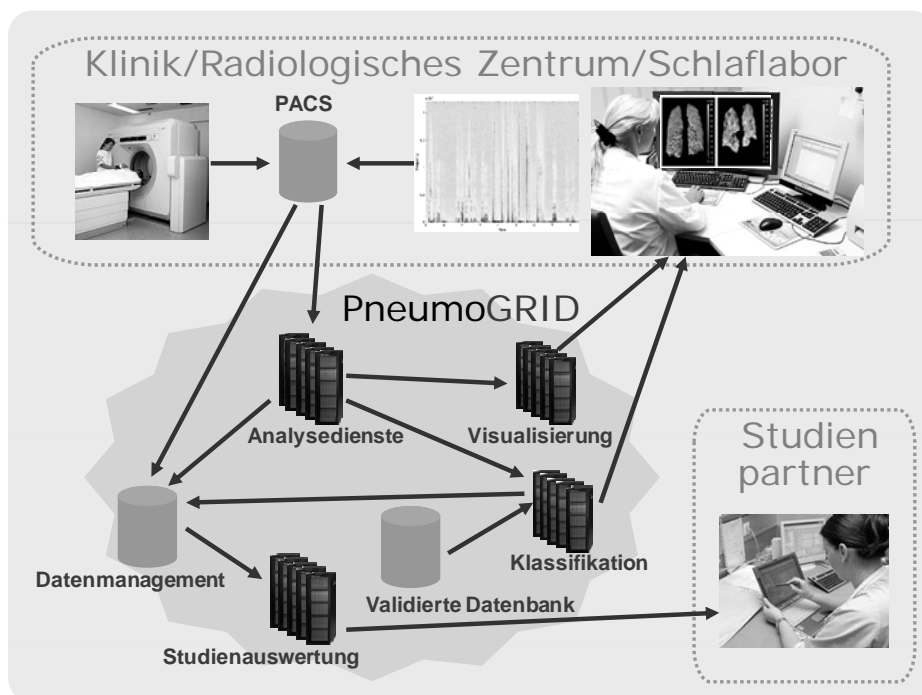


Abbildung 1. Geplante Dienste im PneumoGRID. Beispielszenario einer klinischen Studie.

2.1. Entwicklungen für Medizintechnik und Pharmaunternehmen

Die Grid-Dienste sollen insbesondere Pharmaunternehmen und der Medizintechnik für klinische Studien zur Evaluation und Weiterentwicklung von Beatmungsgeräten und Inhalationssystemen angeboten werden. Im Rahmen eines regional geförderten Forschungsprojektes wird aktuell ein Prototyp zur nasalen Langzeitinhalation (NLI) entwickelt, der als ein erster Anwendungsfall im Sinne einer Studie zur Eindringtiefe von Medikamenten in PneumoGRID überprüft werden kann. Als Teilnehmer entsprechender klinischer Studien sind das Zentrum für Strahlendiagnostik der Universität Marburg (Tagesdiagnostik) sowie die ASR GmbH (Schlafmedizinische Studien) im Projekt beteiligt.

Für die Medizintechnik im Bereich der Beatmungs- und Inhalationstechnik ist die Belüftung der peripheren Atemwege von zentraler Bedeutung für den Nachweis der

Wirksamkeit der Systeme, so dass ein großes Interesse an neuen Verfahren zur dynamischen Lungenbildgebung besteht.

Anwendungsszenarien aus diesem Bereich sind:

- Studien zur Eindringtiefe von Medikamenten in die Lunge (z.B. NLI)
- schlafmedizinische Studien zur Effektivität von Beatmungsgeräten
- Studien zur Wirksamkeit von Dosieraerosolen im Sinne einer Verbesserung der Lungenbelüftung

2.2. Entwicklungen für klinische Versorgung

Mittelfristig soll PneumoGRID auch in der klinischen Diagnostik und Therapie eingesetzt werden. Anwendungsszenarien aus dem Bereich der klinischen Versorgung sind:

- erweiterter/verbessertes Lungenfunktionstest
- Diagnoseunterstützung bei COPD und anderen pneumologischen Krankheiten (Clusteranalyse)
- Therapieüberwachung bei nicht-invasiver oder invasiver Beatmung (z.B. bei schweren Lungenerkrankungen, muskulären Erkrankungen, schweren Behinderungen mit Einschränkung der Atemfunktion)
- Patiententraining

2.3. Entwicklungen für niedergelassene Ärzte

Langfristig soll das LungSoundIntensity-System in Verbindung mit den entsprechenden Grid-Diensten auch in Arztpraxen eingesetzt werden. Die Anwendungsszenarien entsprechen weitgehend denen der klinischen Versorgung. Insbesondere die Diagnoseunterstützung und das Patiententraining können dann dezentral durchgeführt werden.

2.4. Entwicklungen für Wissenschaft/akademische Forschung

Die entwickelten Grid-Dienste sollen Nutzern aus der akademischen Forschung für Studien zur Grundlagenforschung in der Pneumologie zur Verfügung stehen. Die Gewinnung genauere Erkenntnisse in der Grundlagenforschung und der Krankheitsentwicklung kann zu neuen Diagnostikmethoden und Therapien führen.

Wesentliche Anwendungsszenarien sind

- Vergleichsstudien der Diagnoseverfahren mit großen Patientenzahlen
- Studien zum Krankheits- und Therapieverlauf von COPD
- Studien zum Verlauf anderer pneumologischer Erkrankungen (z.B. Asthma/Lungenfibrose)

2.5. Generische Lösungen für zukünftige medizinische Nutzergruppen

Die Analyse- und Visualisierungsdienste sind prototypisch für bildgestützte Diagnoseverfahren, so dass diese eine gute Basis für die Implementierung ähnlicher Methoden darstellen. Die im Rahmen des PneumoGRID entwickelten Grid-Services zu Datenmanagement, Studienauswertung und Klassifikation sind generisch und bieten eine Grid-Infrastruktur für klinische Studien auch aus anderen medizinischen Bereichen. Insbesondere sind die geplanten technologischen Weiterentwicklungen (Audit-Trail, Sicherheit) notwendige Voraussetzung für die Nutzung des Grids für beliebige medizi-

nische Anwendungen in der Versorgung. Das PneumoGRID entwickelt also über die konkrete Anwendung hinaus eine Grid-Infrastruktur für weitere Nutzergruppen aus dem Bereich der Medizintechnik, der Pharmaindustrie und der Versorgung.

Die Dienste sollen auf Basis der D-Grid-Infrastruktur und den dort entwickelten grundlegenden Diensten durch die wissenschaftlichen Partner begonnen und die fertigen Services anschließend durch einen Provider angeboten werden.

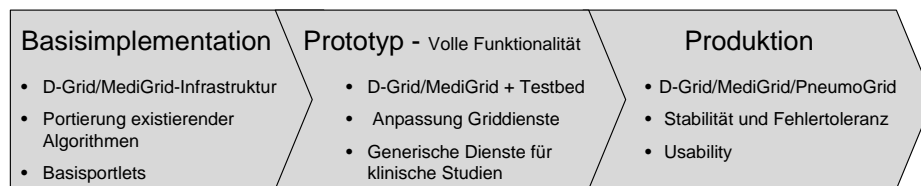


Abbildung 2. Die drei Projektphasen des PneumoGRID

3. Diskussion

Das PneumoGRID-Projekt soll communityspezifische Grid-Dienste zur Lungenventilationsmessung entwickeln und leistet damit einen wesentlichen Beitrag zur Diagnose- und Behandlungsunterstützung von COPD und anderen pneumologischen Erkrankungen. Mit PneumoGRID werden neuen Nutzergruppen (Pneumologen, Prüfstellen und Medizintechnikunternehmen) konkrete anwenderorientierte Dienste zur Verfügung gestellt. Die Einbindung von kommerziellen Studienzentren und Industriepartnern sichert die wirtschaftliche Verwertung der Ergebnisse.

Darüber hinaus entwickelt PneumoGRID aber auch eine Grid-Infrastruktur (generische Dienste und Middlewarekomponenten), die fachübergreifend für klinische Anwendungen und multizentrische Studien eingesetzt werden kann, da sie die notwendigen rechtlichen Rahmenbedingungen und Standards berücksichtigt. Die PneumoGRID-Dienste und die Geschäftsmodelle können damit als prototypisch für eine Reihe von strukturell ähnlichen Anwenderszenarien aus der Medizin gelten. Damit leistet PneumoGRID einen wichtigen Beitrag zur breitgefächerten und nachhaltigen Nutzung des D-Grid in Wissenschaft und Wirtschaft.

Die notwendigen Entwicklungen bedürfen jedoch eines interdisziplinären Projektes, in dem Partner mit Expertise im medizinischen Fachgebiet und multizentrischer klinischer Studien, in der Algorithmenentwicklung, der Grid-Technologie und der medizintechnischen Branche gemeinsam eine tragfähige Lösung erarbeiten. Der Aufbau von PneumoGRID erfordert eine Reihe von konzeptionellen und technologischen Entwicklungen, die einer gesonderten Förderung bedürfen und von den Partnern nicht ausschließlich in Eigenleistung erbracht werden können. Die beantragte Förderung betrifft im Wesentlichen die Finanzierung von Personalressourcen sowie ein kleinskaliges gesichertes Testbed.

PneumoGRID soll nach Beendigung der Entwicklung von einer für diesen Zweck gegründeten Vertriebsgesellschaft betrieben werden und die unterschiedlichen Nutzergruppen wie folgt ansprechen.

3.1. Medizintechnik und Pharmaunternehmen

Geplant ist eine Vertriebsgesellschaft als zentrales Auswertezentrum im Rahmen von MPG- oder AMG-Studien. Das Preismodell sieht die Abrechnung pro analysierter Aufzeichnung sowie eine Bestimmung der Overhead-Preise anhand der Dauer der Studie und Umfang der für die Studie benötigten Dienste vor. Die Berechnung der realen Kosten anhand von Geschäftsmodellen von Services@MediGRID erfolgt in direkter Zusammenarbeit.

3.2. Klinische Versorgung und niedergelassene Fachärzte

Die Vertriebsgesellschaft soll PneumoGRID in Verbindung mit der Technik der Lung-SoundIntensity-Messung oder separat nur den Grid-Service zur Analyse von 4D-MRT-Aufnahmen der Lungenbelüftung an Kliniken und Ärzte vermarkten. Ferner soll ein Angebot der erweiterten Diagnostik mit LSI bzw. 4D-MRT individuell an den Patienten erfolgen, z.B. als sog. IGeL-Leistung (individuelle Gesundheitsleistung) im Bereich der ambulanten Diagnostik. Möglich ist aber auch die Beantragung zur Zulassung als Diagnoseverfahren beim GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss), damit sich die Möglichkeit der Vergütung durch die GKV (gesetzliche Krankenversicherung) ergibt.

3.3. Wissenschaft/akademische Forschung

Die Vertriebsgesellschaft kann im Rahmen von Studien zur Grundlagenforschung der COPD (z.B. Kompetenznetz COPD unter Förderung des BMBF) mit der infrastrukturellen Unterstützung einer klinischen Studie beauftragt werden. PneumoGRID fungiert dann als Dienstleister zur Analyse von Bilddaten und Lungengeräuschdaten, die im Rahmen des Kompetenznetzes erzeugt werden. Es stellt die Infrastruktur zur Datensammlung in verschiedenen Standorten bereit, die Kosten werden anhand des Umfangs der anfallenden Daten sowie der Dauer des Projektes bestimmt.

In Abbildung 3 sind mögliche Geschäftsbeziehungen der Vertriebsgesellschaft dargestellt.

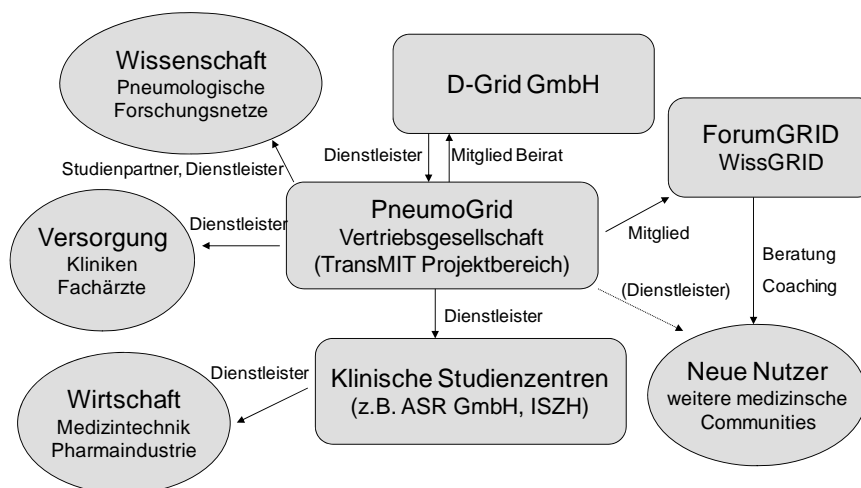


Abbildung 3. Geplante Geschäftsbeziehungen im PneumoGRID

Referenzen

- [1] Gothe et al.: COPD in Deutschland – eine Analyse der Prävalenz und der Behandlung anhand von Routinedaten einer Krankenkasse, gmds 2007, <http://www.egms.de/en/meetings/gmds2007/07gmds115.shtml>
- [2] W.G. Schreiber, A.E. Morbach, T. Stavngaard, K.K. Gast, A. Herweling, L.V. Sjøgaard, M. Windirsch, J. Schmiedeskamp, C.P. Heussel, H.-U. Kauczor. Assessment of lung microstructure with magnetic resonance imaging of hyperpolarized Helium-3. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 148 (2005) 23–42.
- [3] U. Koehler, V. Gross, C. Reinke, T. Penzel, C.F. Vogelmeier; Akustische Analyse nächtlicher bronchialer Obstruktionen; *Pneumologie* 56: 19-23; 2002
- [4] <http://www.deepbreeze.com/DeepBreeze/>

PneumoGRID wird gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, Förderkennzeichen 01IG09002A-G