

Schlussbericht

M²OLIE – Mannheim Molecular Intervention Environment



Verbundprojekt: Datenakquisition, -transfer und -analyse (M²DATA)

**Teilvorhaben: Standardisierung & Interoperabilität von MultiModalen Bildanaly-
severfahren (SIM²BA)¹**

Förderkennzeichen: 13GW0388C
Zuwendungsempfänger: Deutsches Krebsforschungszentrum
Projektleiter: Dr. Marco Nolden
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2019 – 31.05.2024
Berichtszeitraum: 01.06.2019 – 31.05.2024

¹ Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieses Berichts liegt beim Autor.

Inhalt

I.	Kurzbericht.....	3
II.	Eingehende Darstellung	5
II.1	• Erzielte Ergebnisse.....	7
II.2	Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	16
II.3	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit	16
II.4	Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses	16
II.5	Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen	17
II.6	Veröffentlichungen des Ergebnisses	17
III.	Erfolgskontrollbericht	19
III.1	Wissenschaftlich-technische Ergebnisse, Nebenergebnisse und gesammelte Erfahrungen	19
III.2	Fortschreibung des Verwertungsplans	19
III.3	Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte.....	19
III.4	Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende.....	20
III.5	Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende.....	20
III.6	Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit	20
III.7	Arbeiten die zu keiner Lösung geführt haben.....	20
III.8	Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung	20

I. Kurzbericht

Im Rahmen des Teilvorhabens **Standardisierung und Interoperabilität von MultiModalen Bildanalyseverfahren (SIM²BA)** haben wir in Zusammenarbeit mit unseren Partnern aus Akademie und Industrie wesentliche Fortschritte in der Erforschung und Umsetzung grundlegender Methoden zur Standardisierung und Integration von computergestützten medizinischen Bildanalyseverfahren erzielt. Diese Arbeiten sind eingebettet in das Gesamtvorhaben „Molekulare innovative Bildgebung für individualisierte Diagnostik“ (M²IBID) und spielen eine zentrale Rolle bei der Umsetzung des M²OLIE-Closed-Loop-Prozesses, der auf eine präzise und individualisierte Behandlung von Patient*innen oligometastasierten Tumoren abzielt.

Das Vorhaben folgt der Richtlinie zur Förderinitiative „Forschungscampus – öffentlich-private Partnerschaft für Innovationen“ und trägt maßgeblich zur Grundlagenforschung bei, insbesondere im Bereich innovativer Kooperationsstrukturen und Managementprozesse. SIM²BA verfolgt das Ziel, Methoden und Strukturen für eine standardisierte und interoperable medizinische Bildanalyse zu entwickeln und diese effizient in den Closed-Loop-Prozess zu integrieren. In der 1. Förderphase (FP) von M²OLIE wurden wichtige Erkenntnisse über die Vorteile des Closed-Loop-Ansatzes für die präzise und effiziente Patientenbehandlung gewonnen. Auf Basis dieser Erfahrungen haben wir in der 2. FP die Integration der bisher entwickelten Einzelschritte in einen teil-automatisierten und benutzerzentrierten Workflow vorangetrieben. Dieser Prozess umfasst:

- **Erstellung multimodaler Bilddatensätze** zur umfassenden Erfassung und Analyse von Tumorerläsionen.
- **Interventionsplanung** auf Basis dieser multimodalen Daten, um präzise, minimalinvasive Eingriffe zu ermöglichen.
- **Robotergesteuerte Biopsien** und anschließende Bioanalytik des Biopsats für die genaue molekulare Charakterisierung von Tumoren.
- **Individualisierte Diagnose** und **Herstellung tumorspezifischer Radiopharmaka** zur gezielten Tumorintervention und Therapiekontrolle.

Dieser integrative Ansatz verfolgt das Ziel, eine minimalinvasive Therapie aller Metastasen in einem „One-Stop-Shop“-Verfahren zu ermöglichen. Dies stellt einen innovativen und zukunftsweisenden Behandlungsansatz für oligometastasierte Patienten dar und markiert einen bedeutenden Schritt in Richtung einer personalisierten Onkologie.

Die wissenschaftlichen Arbeitsziele von SIM²BA konzentrieren sich auf die Erforschung innovativer Methoden zur standardisierten Anwendung von maschinellen Lernverfahren und Radiomics in einem klinisch relevanten Umfeld. Insbesondere fokussieren wir uns auf:

- **Standardisierung und Validierung** der Anwendung von maschinellen Lernverfahren und Radiomics, um reproduzierbare und verlässliche Ergebnisse zu erzielen.
- **Entwicklung von Expertenschnittstellen**, die eine interaktive Überprüfung, Verbesserung und Bestätigung automatischer Analyseergebnisse ermöglichen. Dies erfolgt durch strukturiertes Interface-Design und die Integration von Active Learning-Komponenten.

Eine besondere technologische Herausforderung besteht in der effizienten Zusammenführung verschiedener Beiträge der einzelnen Projektpartner zum Gesamtprozess, insbesondere innerhalb von MIBID, um einen durchgängigen, automatisierten Workflow zu schaffen, der den behandelnden Arzt bestmöglich unterstützt.

Die wesentlichen Fortschritte des Teilvorhabens in der 2. FP bestehen darin, dass:

- ausgehend vom Prozesssteuerungssystem ProM²etheus (Fraunhofer IPA) die Bilddaten aus dem QIT PACS gespeichert sind an die Kaapana Plattform gesendet werden können
- die von der Kaapana Plattform empfangenen Daten (multimodaler Datensatz bestehend aus CT und MRT) mit einem speziellen Algorithmus, der vom Partner Hochschule Mannheim entwickelt wurde, aufeinander registriert werden
- nach erfolgter initialer Registrierung aus Prometheus heraus das Ergebnis der Registrierung zur Qualitätskontrolle innerhalb von Kaapana visualisiert wird
- medizinisches und technisches Personal das Ergebnis der Registrierung qualitativ bewerten und ggf. den Prozess anpassen oder wiederholen kann.
- das Ergebnis der Registrierung in das DICOM Format konvertiert wird und zurück an das QIT PACS gesendet wird.
- aus dem QIT PACS das medizinische Personal den fusionierten multimodalen Bilddatensatz in mint LesionTM, was vom Partner Mint Medical GmbH bereitgestellt wird, begutachten und zur Interventionsplanung benutzen kann
- die registrierten Bilddaten auch für andere Prozessschritte zentral zugänglich gemacht wurden

Besonders hervorzuheben ist, dass der gesamte Vorgang von ProM²etheus heraus gesteuert wird, sodass von medizinischem Personal auch kein spezifisches Fachwissen über die Bedienung einzelner Systeme erfordert wird. Diese integrierte Lösung wurde in enger Zusammenarbeit der beteiligten Partner in einem agilen Prozess erzielt und stellt eine hervorragende Basis für die weitere Arbeit am integrierten M²OLIE Prozess dar.

II. Eingehende Darstellung

Die medizinische Bildgebung hat in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte gemacht und ist zu einem unverzichtbaren Werkzeug in der Diagnose und Behandlung von Krebserkrankungen geworden. Genau hier setzt das Projekt SIM²BA an: Es vereint modernste Technologien aus den Bereichen Bildakquisition, Bildanalytik und molekularer Bioanalytik, um einen nahtlosen, skalierbaren Workflow zu entwickeln, der Diagnosen schneller, präziser und umfassender macht.

SIM²BA unterstützt den M²OLIE-Closed-Loop-Prozess in den Arbeitsschritten (I) Bildakquisition, (II) Bildanalytik und (III) Molekulare Bioanalytik & Testsysteme.

I. Bildakquisition: Die erste Säule des Projekts bildet die Bildakquisition. Herausforderung für SIM²BA stellt hierbei die Verarbeitung multimodaler Datensätze dar. Mit der 2. FP wurde es möglich, standardisiert multimodale diagnostische und interventionelle Bildgebung für oligometastasierte Patienten zu verarbeiten.

II. Bildanalytik: Automatisierung und Optimierung der Bildauswertung. Im Bereich der **Bildanalytik** wurde in der 2. FP erstmals durch SIM²BA die erfolgreiche Bildfusion multimodaler Datensätze innerhalb des M²OLIE-Closed-Loop-Prozesses ermöglicht. Die erfolgreiche Automatisierung der Bildfusion in SIM²BA ermöglicht die einfache und standardisierte Einbindung in den M²OLIE-Closed-Loop-Prozess.

III. Molekulare Bioanalytik & Testsysteme: Deep Learning für präzisere Tumorcharakterisierung. Durch die standardisierten Datenformate, die in der 2. FP implementiert wurden, wurden die Weichen gestellt, um in der 2. FP weitere Datenformate in den M²OLIE-Closed Loop-Prozess aufzunehmen.

Arbeitspakete und Lösungsansätze:

Das Arbeitsprogramm von SIM²BA ist in eine Reihe von spezifischen Arbeitspaketen unterteilt, die sich systematisch auf die Implementierung und Integration fortschrittlicher Bildanalysemethoden konzentrieren:

1. Analyse der Technologien und Auswertepipelines in M²IBID (5 PM)

Bereits in der 1. FP wurden in M²IBID eine Vielzahl von Bildanalyseansätzen entwickelt. Um eine erfolgreiche Integration dieser unterschiedlichen Technologien zu gewährleisten, war eine umfassende Analyse notwendig. Diese wurden durch regelmäßige Befragungen und aktiver Zusammenarbeit der beteiligten Partner und die Bewertung der verwendeten Technologien durchgeführt. Die sorgfältige Analyse der Technologien resultierte in einer detaillierten Übersicht, welche Anforderungen die beteiligten Partner an das Datenformat haben.

2. Definition und Implementierung der Schnittstellen (10 PM)

Basierend auf den Ergebnissen der technologischen Analyse wurden Schnittstellen entwickelt, die eine nahtlose Integration verschiedener Algorithmen und Bildverarbeitungsmethoden ermöglichen. Dabei wurde sichergestellt, dass die neuesten wissenschaftlichen Standards und Methoden angewandt und implementiert wurden. Insbesondere für die Kaapana-Plattform, die wir während der 2. FP in den M²OLIE-Closed-Loop-Prozess einbanden, ergab sich dadurch eine präzise Anforderungsliste der Schnittstellen. Über eine DICOM-web Schnittstelle haben wir den Transfer von multimodalen Daten auf die Plattform und von der Plattform ermöglicht, damit Daten auf der Plattform verarbeitet werden können und das Ergebnis wieder in den M²OLIE-Closed-Loop-Prozess zurückgespielt werden kann.

3. Aufbau der Integrationsumgebung und Anbindung an M²OLIE-Systeme (6 PM)

Ein zentraler Meilenstein des Projekts war die Schaffung einer flexiblen und skalierbaren Integrationsumgebung, die auf modernen Cluster- und Containerisierungstechnologien wie Docker und Kubernetes basiert. Diese Umgebung erlaubt es nun, verschiedene Bildanalyseverfahren nahtlos zu integrieren und in den M²OLIE-Closed-Loop-Prozess einzubinden. Dies wurde im Rahmen der Funktionstests regelmäßig erfolgreich demonstriert. Wir ermöglichten dies, indem wir die Krankenhausinfrastruktur auf ein isoliertes Netzwerk innerhalb der Infrastruktur des Fraunhofer IPA spiegelten. Das Prozessmanagement-Tool ProM²etheus wird von Fraunhofer verwaltet und sorgt für die Ansteuerung von Kaapana im M²OLIE-Closed-Loop-Prozess. Durch das Schaffen einer gespiegelten Umgebung mit allen relevanten Komponenten, konnte die Einbindung und Ansteuerung von Kaapana in einem isolierten Setting implementiert werden.

4. Etablierung einer webbasierten Steuerungs- und Review-Umgebung (6 PM)

Um die automatisierten Bildanalysemethoden effizient steuern und überprüfen zu können, wurde eine webbasierte Plattform entwickelt. Diese ermöglichte es den beteiligten Partnern, Bilddaten und Analysen flexibel zu überprüfen, manuelle Eingaben vorzunehmen und die Robustheit der Verfahren zu testen. Dies stellt eine Erweiterung der Anforderung innerhalb des M²OLIE-Closed-Loop-Prozesses dar, wobei Kaapana automatisiert angesteuert wird. Um die webbasierte Umgebung zu realisieren, wurde eine REST-API in die Kaapana-Plattform hinzugefügt. Diese technologische Erweiterung wurde speziell für das Projekt hinzugefügt und ermöglicht das interaktive Steuern und Überwachung der Bildanalysemethoden. Ein eingehender technologischer Überblick findet sich unter den erzielten Ergebnissen.

5. Integration automatisierter Segmentierungs- und Radiomics-Algorithmen (10 PM)

In diesem Arbeitspaket lag der Fokus auf der Integration von maschinellen Lernverfahren zur automatisierten Tumorsegmentierung und Radiomics-Algorithmen. In enger Zusammenarbeit mit dem CKM (Universität Heidelberg), wo eine Segmentierungsalgorithmus entwickelt wurde, haben wir die Anforderungen an die Integration solcher Workflows in die Kaapana-Plattform in der 2. FP weiter spezifiziert und als Bildsegmentierungspipeline umgesetzt. Als Referenz wurde eine generische Lösung auf Basis des nnU-net in Kombination mit einer MITK-basierten Radiomics Lösung für die M²OLIE Umgebung bereitgestellt.

6. Integration und gemeinsame Evaluation mit Partnerprojekten (8 PM)

Wie geplant wurden die Segmentierungslösung des CKM und die Bildfusionsanwendung der Hochschule Mannheim in die Plattform integriert und web-basiert für die Evaluation im klinischen Arbeitsumfeld bereitgestellt.

Die entwickelte Umgebung wurde weiterhin so ausgelegt, dass neben der Bildfusion und Segmentierung auch noch weitere Bildverarbeitungsalgorithmen standardisiert eingebunden werden können. Dies stellt den Vorteil dar, dass weitere Verfahren der Partnerprojekte den M²OLIE-Closed-Loop-Prozess ergänzen und weiterentwickeln können, beispielsweise in der 3. FP.

7. Active Learning basierte Verbesserung der Auswertung (10 PM)

Um die Genauigkeit der automatisierten Verfahren weiter zu verbessern, wird auf Active Learning gesetzt. Dieses Verfahren ermöglicht es, dass Experten manuelle Korrekturen in den Segmentierungen vornehmen, die dann zur Verbesserung der Algorithmen verwendet werden. So entsteht ein kontinuierlicher Lernprozess, der die Algorithmen immer weiter verfeinert, dabei gleichzeitig die zeitliche Inanspruchnahme der knappen Ressource "Experte" optimiert.

Innerhalb der 2. FP konnten vor allem Vorarbeiten wie die web-basierte Visualisierung, Annotation und Steuerung eines “Re-Training” der maschinellen Lernverfahren realisiert werden. Für die Experten gestützte Evaluation der Werkzeuge und Methoden war allerdings die Fallzahl noch zu gering, sodass die dadurch freigewordenen Ressourcen in die Erweiterung des multimodalen Datenmanagement investiert wurden, um die antizipierte Integration histopathologischer Daten in der dritten Förderperiode zu explorieren.

Zusammenfassung und Ausblick:

Innerhalb von SIM²BA wurde in einer agilen Vorgehensweise mit regelmäßigem Austausch mit den Projektpartnern eine wesentliche Komponente für die Integration der jeweiligen Forschungsmethoden in eine gemeinsame Plattform geschaffen, ergänzt durch grundlegende eigenentwickelte Werkzeuge zur Annotation und Charakterisierung anatomischer und pathologischer Strukturen in radiologischer Bildgebung, mit einer Grundlage für die Erweiterung auf histopathologische Bilder, die perspektivisch eine größere Rolle spielen werden.

II.1 • Erzielte Ergebnisse

Im Rahmen der 2. FP innerhalb des Forschungscampus M²OLIE spielte die Integration fortschrittlicher digitaler Technologien eine entscheidende Rolle, um die Effizienz und Präzision in der medizinischen Bildanalyse und Prozesssteuerung zu optimieren. Eine dieser Technologien ist die Kaapana-Plattform, die speziell für die Verarbeitung, Analyse und Speicherung medizinischer Bilddaten entwickelt wurde. Die folgenden Schritte beschreiben, was im Rahmen der 2. FP innerhalb von SIM²BA die wesentlichen Maßnahmen waren, um die Plattform an die spezifischen Anforderungen des M²OLIE-Closed-Loop-Prozesses anzupassen und ihre Funktionalität erheblich zu erweitern. Unsere Kernaufgabe innerhalb des Teilprojekts bestand darin die Kaapana-Plattform in den M²OLIE-Closed-Loop-Prozess einzubinden, um dort standardisiert Bildverarbeitungsalgorithmen anzuwenden (konkret Bildfusion) und das Ergebnis der Analyse wieder zurück in den Closed-Loop zu spielen. Das Ergebnis der einzelnen Arbeitspakete ist eine für M²OLIE erweiterte und angepasste Version der Software, die den Projektpartnern zur Evaluation und für die Integration ins Klinik-Netzwerk bereitgestellt und im Folgenden detailliert beschrieben wird.

Installation der Kaapana-Plattform im Uniklinik-Netzwerk

Der erste Schritt in diesem Vorhaben war die Installation der Kaapana-Plattform innerhalb des Netzwerks des Universitätsklinikums Mannheim. Hierbei handelt es sich um eine äußerst kritische Phase, da die Integration in ein komplexes Krankenhausnetzwerk nicht nur technologische Expertise, sondern auch sorgfältige Planung und Berücksichtigung strenger Sicherheits- und Datenschutzvorgaben erfordert. Die Kaapana-Plattform muss dabei nicht nur mit den bestehenden IT-Systemen kompatibel sein, sondern auch reibungslos und zuverlässig mit den bereits vorhandenen medizinischen Geräten und Datenbanksystemen zusammenarbeiten. Dies stellt sicher, dass Ärzt*innen und Forscher*innen auf alle Bilddaten und Analysen in Echtzeit zugreifen können, um fundierte Entscheidungen zu treffen. Die Startseite der Kaapana-Plattform ist in Abbildung 1 dargestellt.

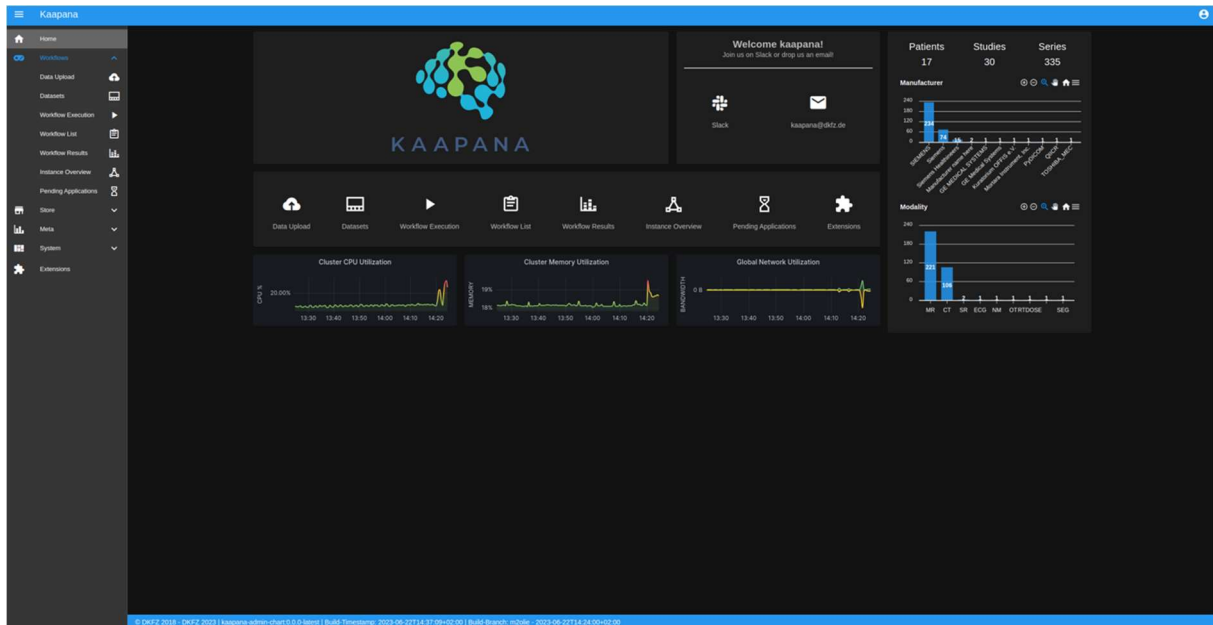


Abb. 1: Screenshot der Kaapana-Benutzeroberfläche aus der Klinik-Infrastruktur heraus

Erweiterung der Kaapana-Plattform: Maßgeschneiderte Funktionen für M²OLIE

Im zweiten Schritt wurde die Plattform so modifiziert und erweitert, dass sie den speziellen Anforderungen des M²OLIE-Closed-Loop-Prozesses gerecht wird. Die grundlegende Struktur von Kaapana wurde dabei um zusätzliche Funktionen ergänzt, die den Workflow in der klinischen Forschung und Behandlung effizienter und flexibler gestalten. Diese Erweiterungen wurden als Extension entwickelt, die auch anderen Nutzern zur Verfügung gestellt wird. Über einen einfachen Download-Prozess können diese Erweiterungen in die bestehende Kaapana-Umgebung integriert werden, was die Flexibilität und Skalierbarkeit der Plattform erheblich erhöht. Nach der Installation der Plattform in der Klinik-Infrastruktur wurde Kaapana durch die Installation der M²OLIE-Extension für den Einsatz im M²OLIE-Closed-Loop-Prozess vorbereitet. Ein Überblick über den "App-Store" ist in Abbildung 2 zu finden.

Name	Version	Kind	Description	Health Status	Kubernetes Status	Experimental	Ready	Action
bodypartregression-workflow	0.0.0-latest	Workflow	A Diag to extract scan parameters	Deployed	Running	False	True	INSTALL
code-server-chart	0.0.0-latest	Chart	A Coding environment for the workflow folder in Airflow	Deployed	Running	False	True	UNINSTALL
debug-container-chart	0.0.0-latest	Chart	A Helm chart for Kubernetes	Deployed	Running	False	True	INSTALL
federated-setup-central-test-workflow	0.0.0-latest	Workflow	Test Federated Setup Central	Deployed	Running	False	True	INSTALL
federated-setup-node-test-workflow	0.0.0-latest	Workflow	Test Federated Setup Node	Deployed	Running	False	True	INSTALL
jupyterlab-chart	0.0.0-latest	Chart	Launches a Jupyterlab instance	Deployed	Running	False	True	LAUNCH
kaapana-persistence-chart	0.0.0-latest	Chart	Kaapana persistence layer chart	Deployed	Running	False	True	INSTALL
kaapana-ant-imageregistration-24692509411164097	0.0.0-latest	Chart	Launches a m2ole instance to explore files in Minio	Deployed	Running	False	True	DELETE
m2ole-backend-chart	0.0.0-latest	Chart	Kaapana m2ole backend chart	Deployed	Running	False	True	UNINSTALL
m2ole-workbench-chart	0.0.0-latest	Chart	Launches a m2ole instance to explore files in Minio	Deployed	Running	False	True	LAUNCH
m2ole-workbench-chart-c5118c41353f1f89809	0.0.0-latest	Chart	Launches a m2ole instance to explore files in Minio	Deployed	Running	False	True	DELETE
m2ole-workflow	0.0.0-latest	Workflow	M2ole Airflow Diag	Deployed	Completed	False	True	UNINSTALL
mhub-models-workflow	0.0.0-latest	Workflow	A Diag to extract scan parameters	Deployed	Running	False	True	INSTALL
milk-flow-workflow	0.0.0-latest	Workflow	Interactive MITX segmentation	Deployed	Running	False	True	INSTALL
milk-workbench-chart	0.0.0-latest	Chart	Launches a MITX instance to explore files in Minio	Deployed	Running	False	True	LAUNCH
milk-workbench-chart-eeb2b1565e86003491c	0.0.0-latest	Chart	Launches a MITX instance to explore files in Minio	Deployed	Running	False	True	DELETE
nnunet-federated-workflow	0.0.0-latest	Workflow	NNUnet Federated Workflow	Deployed	Running	False	True	INSTALL
nnunet-workflow	0.0.0-latest	Workflow	nnUnet workflow for inference and training	Deployed	Running	False	True	INSTALL
radiomics-federated-workflow	0.0.0-latest	Workflow	A federated version of the Radiomics Airflow Diag	Deployed	Running	False	True	INSTALL

Abb. 2: Die spezifischen Erweiterungskomponenten werden als „Extension“ über die Kaapana Plattform bereitgestellt. Die Extension wird aus einem geschützten feature-branch heraus gebaut, um intellectual property zu wahren.

In der Klinikinfrastruktur wird die Basis-Kaapana-Plattform installiert und über die M²OLIE-Extension wird die Plattform zur M²OLIE-Kaapana-Plattform

REST-Schnittstelle zur externen Workflow-Steuerung

Eine der wichtigsten Erweiterungen der Kaapana-Plattform ist die Implementierung einer REST-Schnittstelle, die es ermöglicht, Workflows von außerhalb der Plattform zu triggern. Diese Funktion ist besonders wichtig, um eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zu unterstützen, bei der verschiedene Abteilungen und externe Systeme auf die Bildanalysen und Workflows der Plattform zugreifen können. Dadurch können etwa externe Anwendungen oder klinische Informationssysteme automatisierte Anfragen an Kaapana stellen, um Bildanalysen zu starten oder spezifische Daten abzurufen. Dies sorgt für eine nahtlose Integration der Plattform in den klinischen Alltag und erleichtert die automatisierte Prozesssteuerung erheblich.

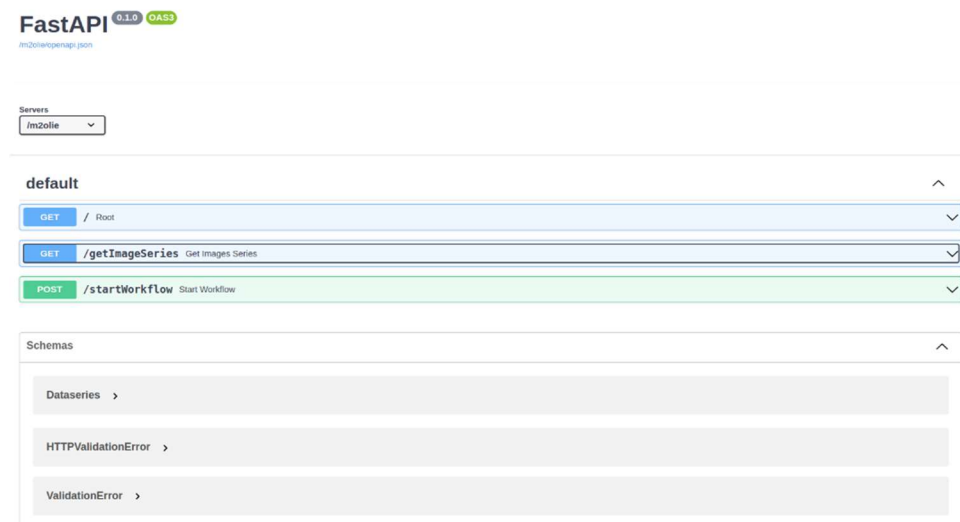


Abb. 3: Screenshot der API der M²OLIE-Extension. Die Kaapana-Plattform wird innerhalb des M²OLIE-Closed-Loop-Prozesses dazu eingesetzt, eine standardisierte Umgebung bereitzustellen, in der der Bildregistrierungsalgorithmus ausgeführt werden kann und das Ergebnis visualisiert wird. Dieser Workflow wird in der Regel von ProM²etheus heraus angestoßen. Für Entwicklungszwecke oder auch wenn die externe Ansteuerung fehlgeschlagen hat wurde eine ebenfalls integrierte Oberfläche geschaffen, aus der heraus die Registrierung durchgeführt werden kann.

Bereitstellung einer internen API zur Ausführung von Workflows

Um die Benutzerfreundlichkeit und Effizienz innerhalb der Plattform zu verbessern, wird zudem eine API zur internen Ausführung von Workflows bereitgestellt. Diese API ermöglicht es, alle notwendigen Bildverarbeitungs- und Analyseprozesse direkt innerhalb der Kaapana-Plattform auszuführen, ohne dass externe Tools oder zusätzliche Schnittstellen benötigt werden. Kliniker*innen und Forscher*innen können somit direkt in der Plattform Workflows steuern und ausführen, was den Prozess erheblich beschleunigt und Fehlerquellen durch manuelle Eingaben minimiert. Hierüber können Workflows auch manuell getriggert werden, sofern dies notwendig ist.

Bildregistrierungs-Workflow als Schlüsselkomponente der Erweiterung

Die erste Implementierung eines spezifischen Workflows im Rahmen dieser Erweiterung ist der Workflow zur Bildregistrierung. Bildregistrierung ist eine grundlegende Technologie in der medizinischen Bildverarbeitung, die es ermöglicht, verschiedene Bildmodalitäten – etwa MRT und CT – miteinander zu verknüpfen und aufeinander abzustimmen. Dies ist besonders im Kontext des M²OLIE-Closed-Loop-Prozesses von zentraler Bedeutung, da präzise registrierte

Bilder die Grundlage für eine genaue Tumorlokalisierung und personalisierte Behandlungsplanung bilden. Der bereitgestellte Bildregistrierungs-Workflow ist darauf ausgelegt, diese Prozesse zu automatisieren und so sicherzustellen, dass medizinischem Personal die bestmöglichen Informationen für ihre Entscheidungsfindung bereitgestellt werden.

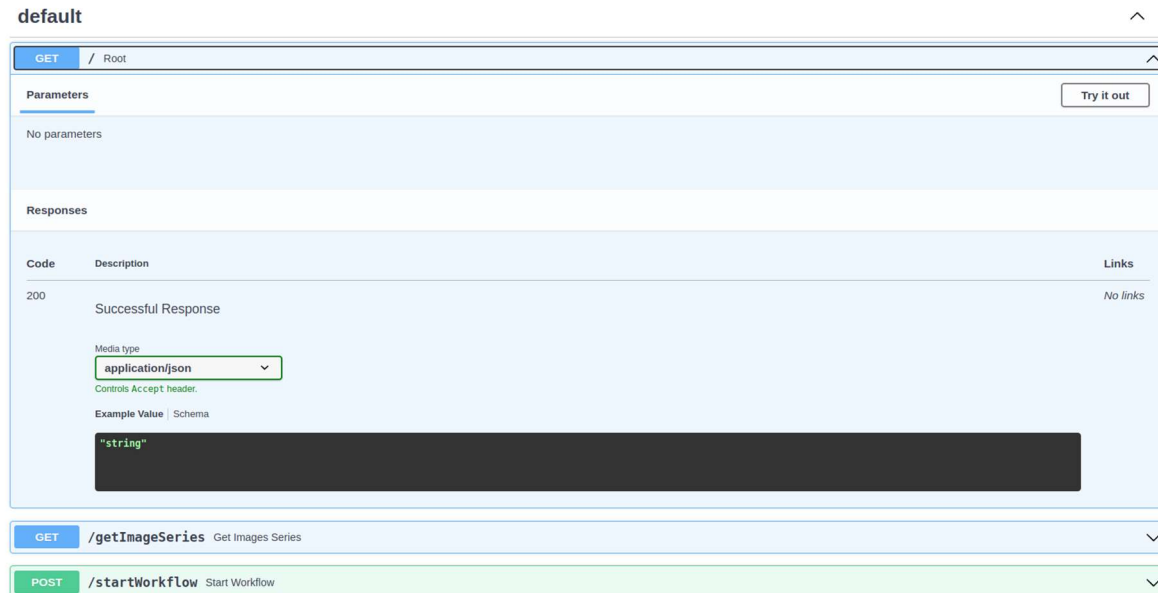


Abb. 4: Der integrierte Prozess ist modular aufgebaut und startet mit der Initialisierung des Workflows.

Ein wesentlicher Schritt im medizinischen Bildverarbeitungsworkflow des M²OLIE-Closed-Loop-Prozesses ist die effiziente und zuverlässige Übertragung der Bilddaten vom QIT PACS (Picture Archiving and Communication System) zur Kaapana-Plattform. Dieser Prozess beginnt damit, dass der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin gezielt die benötigten Bildserien im QIT PACS auswählt und diese an Kaapana sendet. Die Übertragung erfolgt dabei über das DICOM-Protokoll, welches speziell für den Austausch medizinischer Bilddaten entwickelt wurde.

Ein wichtiger Aspekt bei dieser Übermittlung ist jedoch, dass der verwendete dcmsend-Befehl asynchron arbeitet. Das bedeutet, dass die Daten zwar erfolgreich an Kaapana übermittelt werden, jedoch keine unmittelbare Rückmeldung erfolgt, welche der gesendeten Bildserien tatsächlich schon vollständig angekommen und in die Kaapana-Plattform integriert wurden. Diese fehlende Rückkopplung erschwert die sofortige Weiterverarbeitung, da es zu Verzögerungen oder Unklarheiten darüber kommen kann, welche Bildserien bereits zur Verfügung stehen.

Um dieses Problem zu lösen, besteht die Möglichkeit, dass der Arzt oder die Ärztin über das QIT PACS eine Abfrage startet, um den aktuellen Status der in Kaapana eingegangenen DICOM-Daten zu überprüfen. Im Detail wird dabei abgefragt, welche DICOM Study ID bereits erfolgreich in die Kaapana-Plattform übertragen wurden. Diese ID fungieren als eindeutige Identifikatoren der Bildserien und geben Aufschluss darüber, welche Daten bereits im System zur Verfügung stehen.

Anhand dieser Abfrage kann der Arzt oder die Ärztin dann gezielt die entsprechenden Bildserien auswählen, um sie für den nächsten Schritt im Workflow, wie etwa die Bildregistrierung, zu verwenden. Dieser Prozess stellt sicher, dass nur vollständige und korrekt übertragene Bilddaten weiterverarbeitet werden, was die Qualität und Zuverlässigkeit des gesamten medizinischen Workflows deutlich erhöht. Nach erfolgter Auswahl aller Daten, was hier einmal exemplarisch für die manuelle Ausführung des Bildfusionsalgorithmus dargestellt ist, in der

Praxis aber von ProM²etheus heraus gesteuert wird, beginnt die Bildfusion als isolierte und containerisierte Anwendung in der JIP. Die manuelle Auswahl der zu fusionierenden Daten ist in den Abbildungen 3-6 exemplarisch dargestellt.

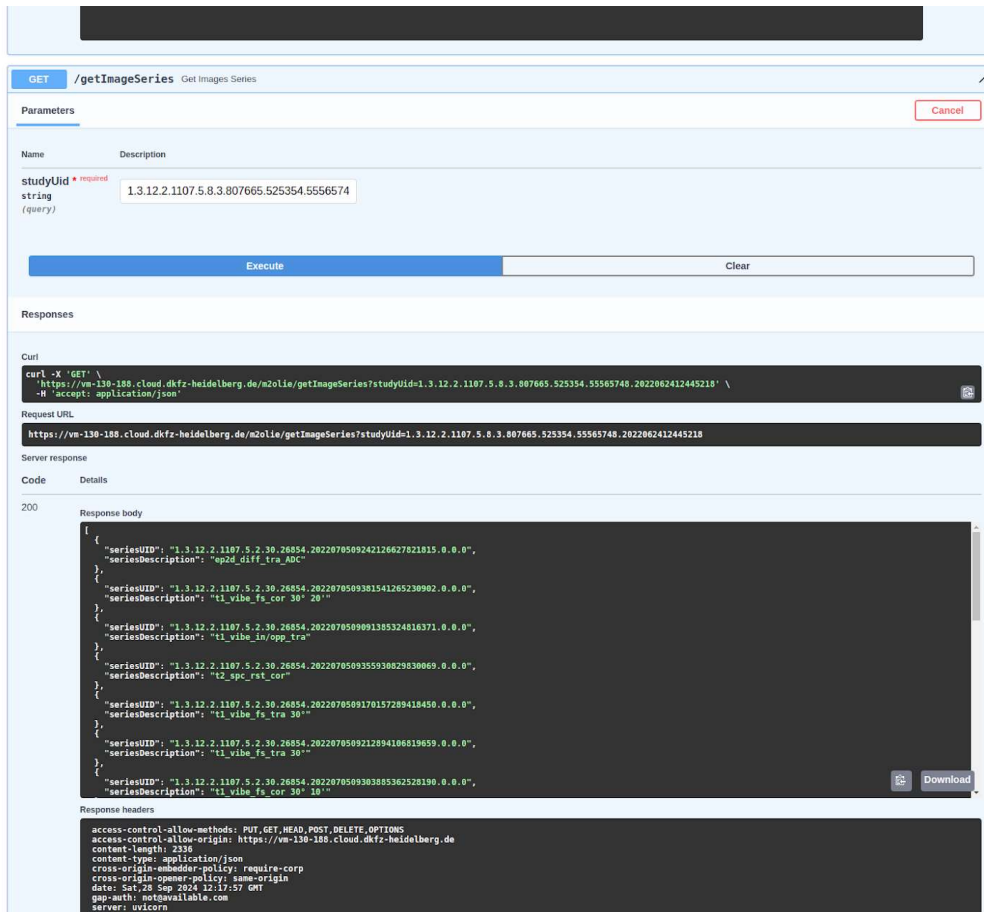
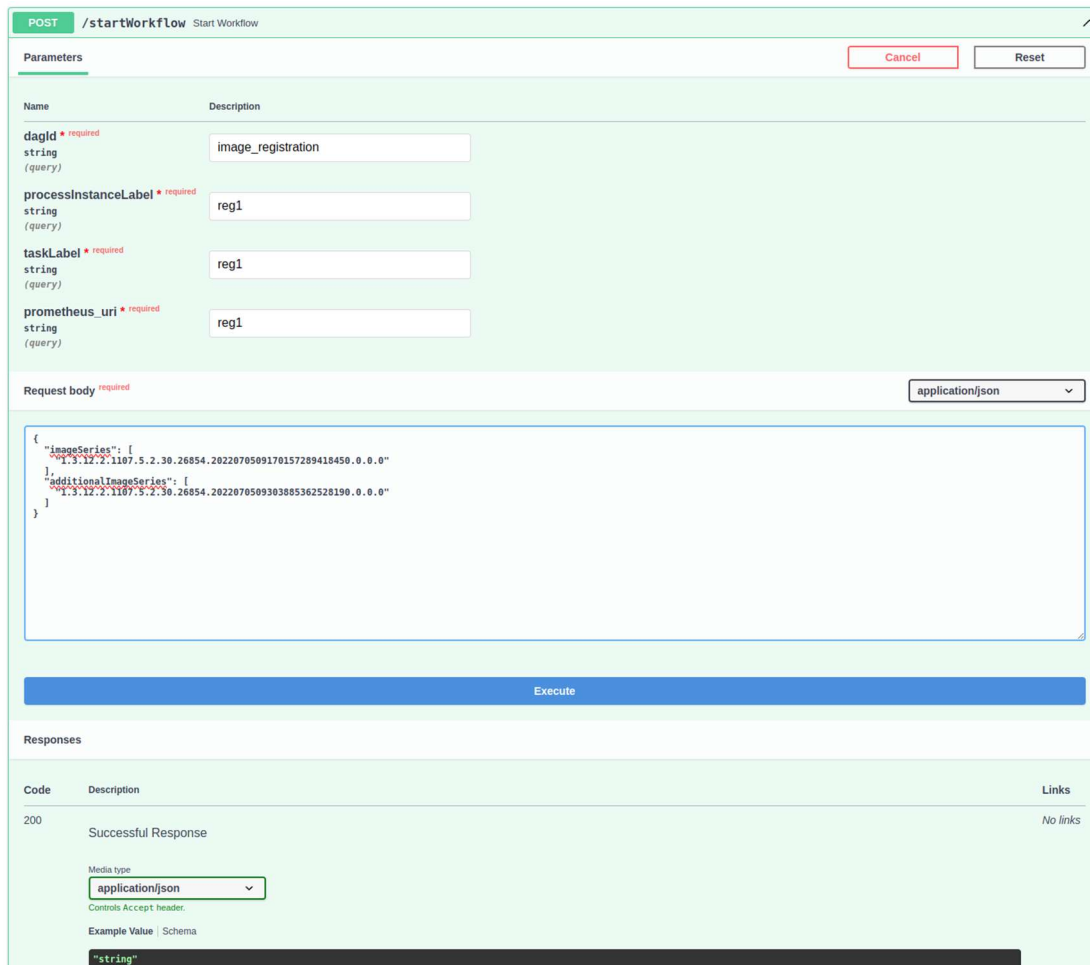


Abb. 5: Über Dicom-Web Abfragen an das integrierte PACS wird abgefragt, welche Bildserien auf der Plattform angekommen sind. Die eindeutige Zuordnung erfolgt über die DICOM Series Instance UID.



POST /startWorkflow Start Workflow

Parameters Cancel Reset

Name	Description
dagId <small>required</small> string <small>(query)</small>	image_registration
processInstanceLabel <small>required</small> string <small>(query)</small>	reg1
taskLabel <small>required</small> string <small>(query)</small>	reg1
prometheus_uri <small>required</small> string <small>(query)</small>	reg1

Request body required application/json

```
{
  "imageSeries": [
    "1.3.12.2.1107.5.2.30.26854.2022070509170157289418450.0.0.0"
  ],
  "additionalImageSeries": [
    "1.3.12.2.1107.5.2.30.26854.2022070509303885362528190.0.0.0"
  ]
}
```

Execute

Responses

Code	Description	Links
200	Successful Response	No links

Media type: application/json

Controls Accept header: Example Value | Schema

"string"

Abb. 6: Der Registrierungsworkflow wird mit den beiden Series Instance UID, der beiden Bildserien, die aufeinander registriert werden sollen, durchgeführt.

Der erste Schritt im medizinischen Bildfusionsworkflow des M²OLIE-Closed-Loop-Prozesses ist die Konvertierung der Bilddaten von DICOM nach NRRD. Diese Umwandlung stellt sicher, dass die Bilddaten in einem Format vorliegen, das für die nachfolgenden Analyse- und Verarbeitungsprozesse optimal geeignet ist. NRRD bietet dabei den Vorteil, dass es eine effiziente und verlustfreie Speicherung von Bildinformationen ermöglicht und sich ideal für die Integration in weiterführende Verarbeitungsschritte eignet.

Nach der erfolgreichen Konvertierung wird eine multiparametrische elastix-Bildregistrierung durchgeführt. Dieses Verfahren wurde vom Kooperationspartner, der Hochschule Mannheim, entwickelt und in enger Zusammenarbeit mit der Kaapana-Plattform implementiert. Der Prozess der Bildregistrierung, der für die exakte Überlagerung und Vergleichbarkeit von medizinischen Bilddaten unterschiedlicher Modalitäten sorgt, wurde in einem kontinuierlichen und intensiven Austausch zwischen den Entwicklern der Hochschule Mannheim und den technischen Partnern von Kaapana erfolgreich in die Plattform eingebunden. Diese Zusammenarbeit ermöglichte eine reibungslose Integration der Registrierungsmethode in die bestehende Infrastruktur.

Während der Bildregistrierung wird das Differenzfunktional, also die mathematische Abweichung zwischen den zu registrierenden Bildern, sukzessive minimiert, um eine optimale Übereinstimmung der Bilddaten zu erreichen. Sobald diese Differenz hinreichend klein ist, wird ein erster Vorschlag zur Begutachtung generiert. Dieser Vorschlag beinhaltet die Transformation der Bilddaten anhand der berechneten Transformationsmatrix. Mit Hilfe dieser Matrix wird das

zu registrierende Bild transformiert und für die Weiterverarbeitung vorbereitet.

Zur Visualisierung des Ergebnisses kommt die Software MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit) zum Einsatz. Dieses Softwarepaket, das vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) entwickelt wurde, ermöglicht eine anschauliche und intuitive Darstellung der registrierten Bilddaten. MITK bietet umfangreiche Werkzeuge zur Interaktion mit medizinischen Bildern und unterstützt die Experten dabei, die Ergebnisse der Bildregistrierung zu begutachten und zu validieren. Dank der nahtlosen Integration von MITK in die Kaapana-Plattform können Ärzte und medizinische Fachkräfte die Resultate direkt analysieren und gegebenenfalls Anpassungen oder Korrekturen vornehmen.

Dieser Workflow stellt sicher, dass die medizinischen Bilddaten präzise registriert und in einer Form bereitgestellt werden, die eine detaillierte und zuverlässige Auswertung ermöglicht. Die enge Zusammenarbeit zwischen den technischen Partnern und der klinischen Praxis garantiert dabei eine optimale Anpassung der Technologien an die spezifischen Anforderungen der medizinischen Bildverarbeitung.

Wie alle Workflows in der Kaapana-Plattform ist auch der Bildregistrierungsworkflow containerisiert. Diese Containerisierung bietet erhebliche Vorteile für die Flexibilität, Skalierbarkeit und Wartung des Workflows. Durch die Verwendung von Containertechnologien wie Docker werden alle erforderlichen Softwarekomponenten, Bibliotheken und Abhängigkeiten in eigenständigen Containern isoliert und gebündelt. Dies sorgt nicht nur für eine hohe Portabilität, da der Workflow in verschiedenen Umgebungen unabhängig von der zugrunde liegenden Infrastruktur ausgeführt werden kann, sondern auch für eine verbesserte Sicherheit und Ressourcenkontrolle, da jeder Container seine eigene abgeschottete Umgebung nutzt. Darüber hinaus erleichtert die Containerisierung die Automatisierung und Reproduzierbarkeit, was besonders im medizinischen Umfeld essentiell ist, um konsistente und nachvollziehbare Ergebnisse zu gewährleisten.

Ein weiterer Vorteil der Containerisierung ist die Integration von Airflow, einem leistungsstarken Workflow-Management-Tool. Mit Airflow können komplexe Arbeitsabläufe orchestriert und deren Fortschritt in Echtzeit überwacht werden. Für den Anwender bedeutet dies, dass er jederzeit Einblick in den aktuellen Status des Workflows hat und den Fortschritt von Schritt zu Schritt nachvollziehen kann.

Airflow bietet eine visuelle Darstellung des Workflows, was die Überwachung und Fehlerbehebung erheblich erleichtert. Zudem werden die Logs der einzelnen Container direkt in Airflow gestreamt. Das bedeutet, dass die Benutzer*innen zu jedem Zeitpunkt genaue Informationen darüber erhalten, wo sich der Workflow gerade befindet und welche Prozesse ausgeführt werden. Sollte es zu Fehlern oder Problemen kommen, werden die entsprechenden Fehlermeldungen detailliert in den Logs angezeigt, sodass eine schnelle Identifikation und Lösung von Problemen möglich sind. Diese transparente Nachverfolgbarkeit steigert die Effizienz und Zuverlässigkeit der Workflows erheblich und ermöglicht es den Nutzern, den gesamten Prozess besser zu verstehen und bei Bedarf einzugreifen.

Zusammengefasst bietet die Containerisierung des Workflows in Kombination mit der Airflow-Überwachung nicht nur technologische Vorteile, sondern auch eine erhebliche Nutzerfreundlichkeit und Transparenz, die es ermöglichen, hochkomplexe medizinische Prozesse effizient und sicher durchzuführen. Eine Darstellung des Workflows in Airflow ist in Abbildung 7 zu finden.

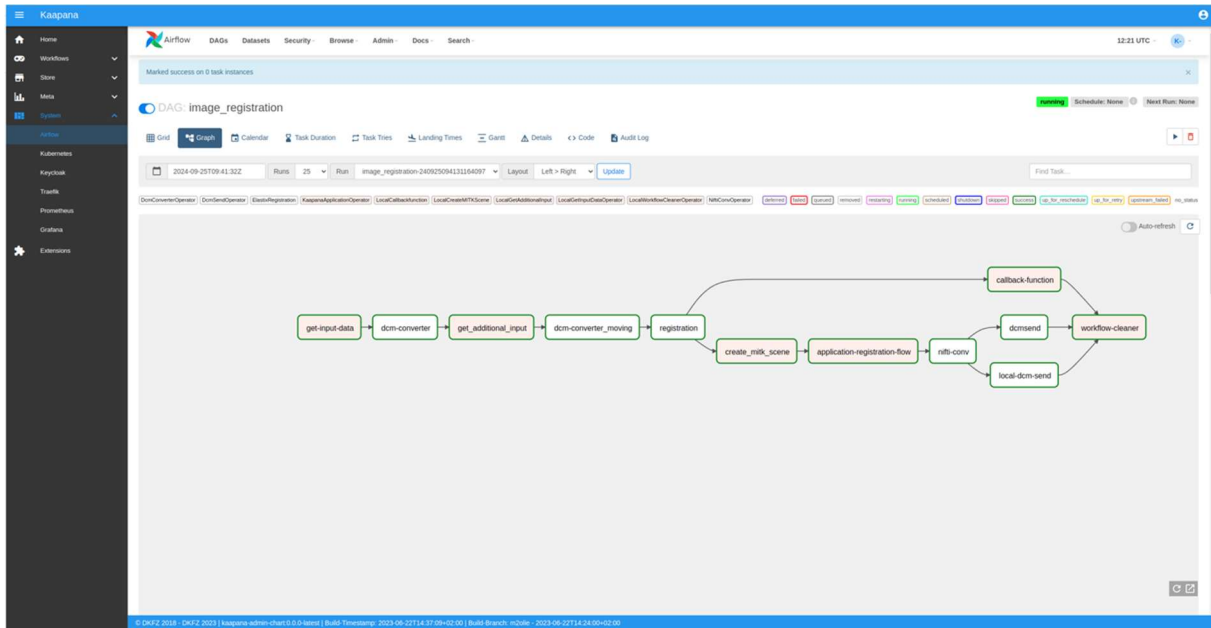
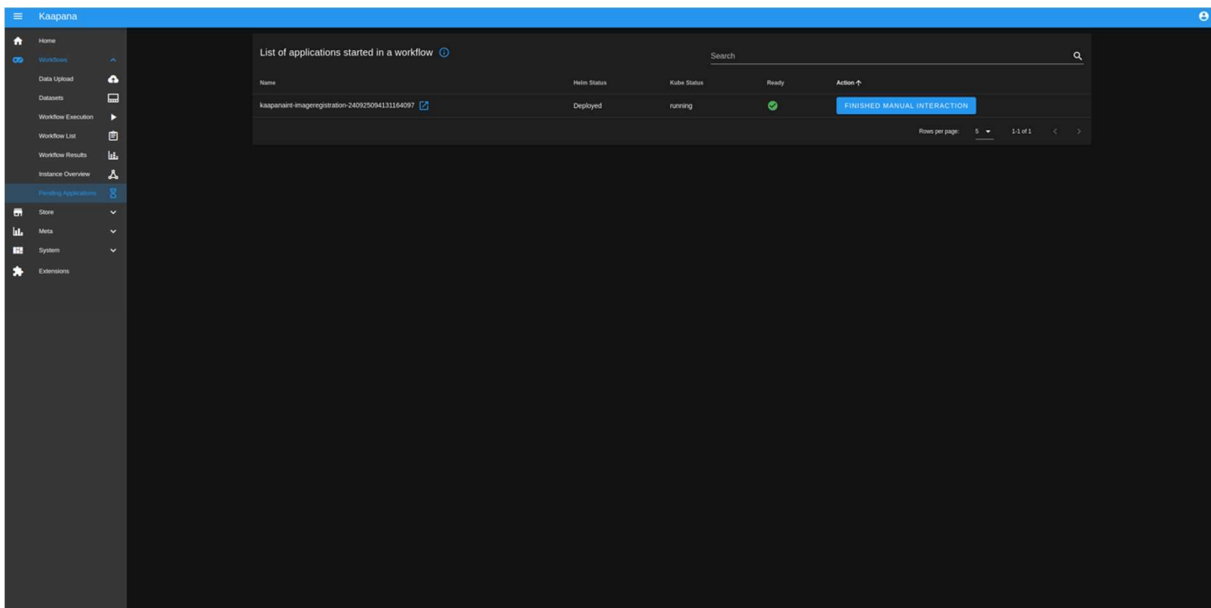


Abb. 7: Das korrekte Vorschreiten sowie der modulare Aufbau des Workflows können über Airflow angezeigt werden. Über das Workflowmanagementsystem ist es möglich, aussagekräftige Fehlermeldungen zu bekommen. Dies ist sowohl für das Ausführen aus ProM²etheus heraus, als auch über das interne Ansteuern des Workflows möglich.



Name	Helm Status	Kube Status	Ready	Action
kaapana-ai-image-registration-240925094131164097	Deployed	running	True	FINISHED MANUAL INTERACTION

Abb. 8: Nach erfolgreicher Registrierung und hinreichend starker Minimierung des Differenzfunktionalis zwischen beiden Bildserien steht das Ergebnis zur manuellen Überprüfung durch ärztliches Personal bereit. Mit den registrierten Bildern wird ein MITK-Container gestartet, der über NoVNC gestreamt wird. Der Link in den Container wird direkt an ProM²etheus als Rückgabe nach Starten der Registrierung übergeben, sodass im Idealfall die Kaapana-Plattform im Hintergrund agiert, sodass auf spezifisches Plattformwissen für medizinisches Personal verzichtet werden kann..

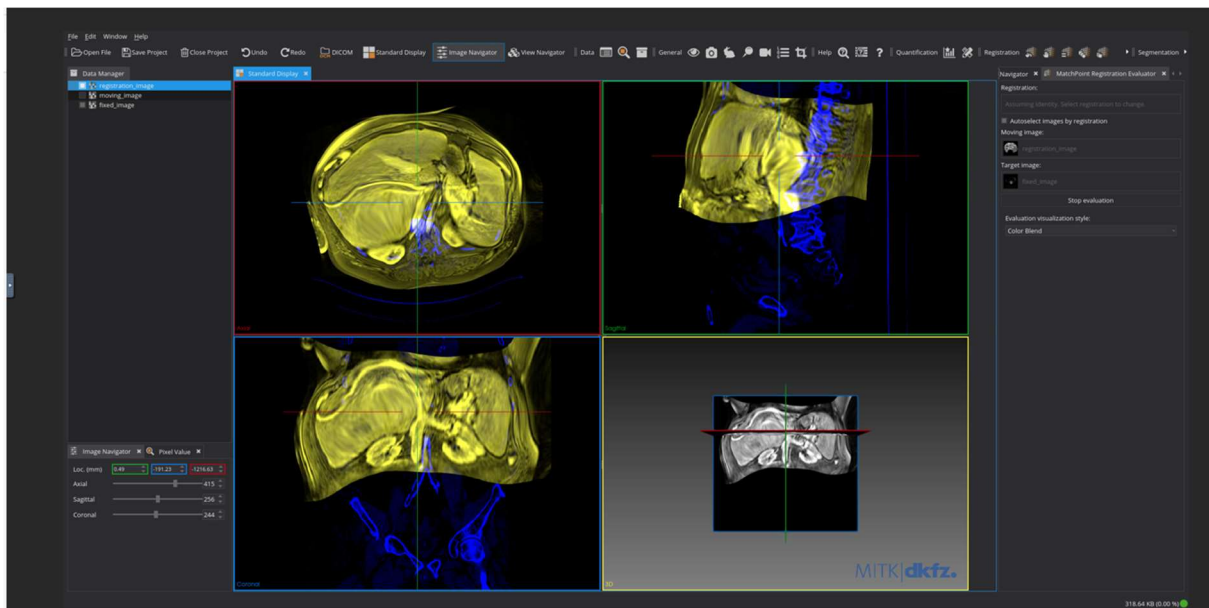


Abb. 9: Mit dem Ergebnis der Registrierung wird direkt ein MITK-Scene file erstellt, was im Container geladen wird. Das Ergebnis der Registrierung wird visualisiert. Der Evaluationsmodus kann beliebig angepasst werden.

Nachdem ein erstes Ergebnis der Bildfusionierung vorliegt, wird automatisch ein Container gestartet, der per URL erreichbar ist. Ein Link in den Container wird innerhalb von Kaapana bereitgestellt (Abbildung 8). Der Link wird ebenfalls an ProM²etheus zurückgegeben, sodass von dort medizinisches Personal das Ergebnis begutachten kann. Das Ergebnis der Bildregistrierung wird anschließend in MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit) visualisiert, einer leistungsstarken Software zur Bildanalyse und -verarbeitung, die vom DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum) entwickelt wurde. Zur Visualisierung stehen dem Benutzer eine Vielzahl gängiger Tools zur Verfügung, die speziell auf die Bedürfnisse der medizinischen Bildgebung zugeschnitten sind. Die Betrachter können zwischen verschiedenen Darstellungsoptionen wählen, darunter Color Blend, Blend, Checkerboard, Difference und viele weitere Visualisierungstechniken, die es ermöglichen, die registrierten Bilder präzise zu vergleichen und zu analysieren.

Diese Auswahl an Visualisierungsmöglichkeiten wurde in enger Abstimmung mit dem medizinischen Fachpersonal getroffen. Ziel dieser Zusammenarbeit war es, die optimale Visualisierungsmethode zu bestimmen, die den Anforderungen im klinischen Alltag gerecht wird. Die Mediziner*innen können so individuell entscheiden, welche Methode für die jeweilige Untersuchung am besten geeignet ist, um feinste Unterschiede zwischen den Bilddaten zu erkennen und zu bewerten. Abbildung 9 zeigt das Ergebnis einer Bildfusion.

Falls das initiale Ergebnis der Registrierung noch nicht den gewünschten Anforderungen entspricht, bietet das System die Möglichkeit, den Prozess der Registrierung erneut durchzuführen. Dabei können die Parameter der Bildregistrierung weiter verfeinert werden, um die Genauigkeit zu erhöhen. Dieser iterative Prozess kann beliebig oft wiederholt werden, bis das optimale Ergebnis erzielt wird. Die Anpassung der Parameter in Zusammenarbeit mit dem medizinischen Personal ermöglicht es, spezifische Anforderungen der Bildgebung und Patientenfälle präzise zu berücksichtigen. Sobald ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht ist, wird das registrierte Bild wieder zurück in das DICOM-Format konvertiert. Diese Konvertierung sorgt dafür, dass das Bild nahtlos in die standardisierten Systeme der Klinik integriert werden kann. Anschließend wird das Bild automatisch an das QIT PACS (Picture Archiving and Communication System) zurückgesendet, wo es zur weiteren Verarbeitung bereitsteht.

Die Interventionsplanung erfolgt dann mithilfe von mint Lesion™, einer Software zur gezielten Planung minimalinvasiver Eingriffe. Mit den registrierten Bilddaten aus CT und MRT kann der Eingriff hochpräzise geplant werden. Besonders wichtig ist hierbei die Möglichkeit, die Zielregion, also die Zielläsion optimal zu lokalisieren. Die präzise Registrierung der Bilddaten erlaubt es den Ärzt*innen, den Eingriff mit hoher Genauigkeit zu planen und durchzuführen, wodurch die Behandlungseffizienz und -sicherheit erheblich gesteigert werden können.

II.2 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die höchsten Ausgaben lagen bei den Personalkosten (0837), gefolgt von den Verwaltungskosten (0860), welche zwingend zur erfolgreichen Realisierung der geplanten Arbeitspakete in der 2. FP notwendig waren. Die über die gesamte Projektlaufzeit angefallenen Kosten sind in den einzelnen Positionen dem Verwendungsnachweis zu entnehmen, der dem Projektträger gesondert zugestellt wird.

II.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Der Entwurf und die Implementierung der für M²OLIE spezifischen Kaapana-Plattform zur Abbildung der kompletten Prozesskette in der dargestellten Form haben einen hohen technischen Innovationsgrad. Die Umsetzung im Austausch mit mehreren Partnern und Systemen war anspruchsvoll. Neben einem guten technischen Verständnis waren auch die methodisch-klinischen Grundlagen zu erfassen und zu berücksichtigen.

Im Hinblick auf die in der 2. FP erzielten Ergebnisse kann daher festgestellt werden, dass die geleistete Arbeit angemessen war und für das Gesamtprojekt M²OLIE absolut notwendig.

II.4 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses

Der voraussichtliche Nutzen und die Verwertbarkeit der Ergebnisse des Teilvorhabens SIM²BA sind erheblich und erstrecken sich sowohl auf die medizinische Praxis als auch auf die Forschung und Industrie.

1. Verbesserte Patientenversorgung:

Die Integration der entwickelten Methoden in den M²OLIE-Closed-Loop-Prozess ermöglicht eine präzisere, minimalinvasive und personalisierte Behandlung von Patient*innen mit oligometastasierten Tumoren. Durch den innovativen „One-Stop-Shop“-Ansatz wird eine effizientere und gezieltere Tumorintervention ermöglicht, was die Behandlungsqualität und -ergebnisse signifikant verbessern dürfte. Dies stellt einen Paradigmenwechsel in der Onkologie dar, der potenziell breitere Anwendung finden könnte, auch über oligometastasierte Tumoren hinaus.

2. Reduktion von Kosten und Zeit:

Die Automatisierung und Standardisierung des Workflows senken die Kosten und den Zeitaufwand für Diagnose und Behandlung. Durch den Einsatz maschineller Lernverfahren und robotergestützter Eingriffe können sowohl die Behandlungsdauer als auch Fehlerquellen reduziert werden, was sich positiv auf die Effizienz des Gesundheitssystems auswirkt.

3. Verlässliche und reproduzierbare Ergebnisse:

Die Standardisierung und Validierung der Bildanalyseverfahren und maschinellen Lernmethoden stellt sicher, dass diagnostische und therapeutische Ergebnisse reproduzierbar und klinisch verlässlich sind. Dies ist ein entscheidender Schritt, um neue Technologien

in der breiten klinischen Praxis zu etablieren und die Akzeptanz bei medizinischen Fachkräften zu erhöhen.

4. **Technologie-Transfer und Marktpotenzial:**

Die entwickelten Technologien und Methoden haben großes Potenzial für den Transfer in die Industrie. Sie können als Basis für kommerzielle Anwendungen in der medizinischen Bildanalyse, Robotik, molekularen Diagnostik und der personalisierten Medizin dienen. Durch die enge Zusammenarbeit mit industriellen Partnern ist ein direkter Weg zur Produktentwicklung und Markteinführung geschaffen.

5. **Wissenschaftlicher Fortschritt:**

Die erarbeiteten Lösungen bieten wertvolle Erkenntnisse und Werkzeuge für die weitere Forschung im Bereich der Bildanalyse, Radiomics und maschinellen Lernverfahren in der Medizin. Zudem tragen sie zur Schaffung innovativer Kooperationsstrukturen zwischen akademischen und industriellen Akteuren bei und fördern so die Grundlagenforschung und die interdisziplinäre Zusammenarbeit.

II.5 Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Der Stand der Technik und Wissenschaft wurde über die gesamte 2. FP durch regelmäßige Besuche führender Konferenzen und Austausch in der Stammabteilung sichergestellt. Die Fortschritte an anderen Stellen finden aber überwiegend in methodischer Weiterentwicklung einzelner Aspekte statt, die dann auch teilweise berücksichtigt werden können. Eine übergreifende, flexible und offene Lösung wie die Kaapana Plattform wird aber nirgendwo sichtbar entwickelt. Im industriellen Bereich nimmt man vor allem groß-skalige Ansätze wie Large Language Models und andere Foundation Models wahr, die unter sehr großem Ressourceneinsatz seitens der "Big Tech" Unternehmen auf Basis riesiger Datenmengen entwickelt werden.

Deren Ergebnisse sind allerdings zum aktuellen Zeitpunkt noch sehr weit davon entfernt, spezifische Fragestellungen und Aufgaben im Bereich der Bildverarbeitung wie sie im M²OLIE-Closed-Loop-Prozess auftreten zu bearbeiten. Zukünftige Synergien sind nicht auszuschließen, aktuell sind aber die breite Verschränkung von Akademia und Industrie, die einzigartige Arbeitsumgebung im Cluster Heidelberg/Mannheim sowie die interdisziplinäre Herausforderung von M²OLIE ein Szenario, welches in der Gesamtheit, aber auch speziell in Bezug auf die Aufgaben und Ziele von SIM²BA keine Konkurrenz hat, deren Fortschritte eine weitere Erforschung ersetzen könnten.

II.6 Veröffentlichungen des Ergebnisses

Im aktuellen Status im Verbundprojekt handelt es sich bei SIM²BA um eine Kombination einzelner Komponenten der beteiligten Partner. Eine Publikation, die das Gesamtprojekt beschreibt, ist nach Fertigstellung und Inbetriebnahme der M²OLIE-Plattform geplant. Zu den einzelnen Bestandteilen der Pipeline existieren allerdings Veröffentlichungen der beteiligten Partner, aus denen die genauen technologischen Details hervorgehen. So ist beispielsweise die Kaapana-Plattform in der Publikation von J. Scherer et al. im Detail beschrieben (<https://doi.org/10.1200/CCI.20.00045>) einzelne Erweiterungen, wie beispielsweise die Unterstützung der Kaapana-Plattform für Histopathologische Daten, die in der 3. FP ebenfalls in Kaapana verarbeitet werden sollen sind ebenfalls von M. Fischer et al. (https://doi.org/10.1007/978-3-658-36932-3_58). Weitere Komponenten, wie beispielsweise die M²AIA-Komponente sind ebenfalls veröffentlicht (J. Cordes et al. <https://doi.org/10.1093/gi-gascience/giab049>). Die Veröffentlichung weiterer Ergebnisse ist für die 3. FP geplant, wenn das Gesamtprojekt weiter wächst und mehr Praxisdaten vorliegen.

Die Kaapana Software selbst ist als Open Source in der allgemeinen Form publiziert, die im Rahmen von M²OLIE entwickelten spezifischen Erweiterungen sind für die Partner nutzbar, aktuell aber noch nicht publiziert, um mögliche wirtschaftliche Verwertung nicht zu beeinträchtigen.