

Nye muligheder med billedanalyse

Analysen af billedinformation fra bl.a. mikroskopi er i dag en stor flaskehals i forskning og udvikling inden for life science-området. Det problem kan Visiopharm løse med billedanalysesoftware, der er designet til at automatisere omfattende tælle- og måleopgaver

Af *Katrine Meyn, km@techmedia.dk*

Det var Michael Grunkin, der efter flere års arbejde inden for billedanalyse anvendt i medikoteknikbranchen fik ideen til billedanalysefirmaet. Han så store muligheder inden for »life science«-området, f.eks. til diagnostik, farmaceutisk udvikling, landbrug og fødevarer. Sammen med kollegaen Johan Doré, der i dag er selskabets tekniske direktør, valgte han derfor at tage springet og etablere Visiopharm. I 2001 lånte de penge i banken og sagde deres job op. De havde ikke noget produkt,

at arbejde med. Vores målgruppe er stor og kompleks, men fælles for de fleste er, at de laver noget, ingen har lavet før. De ser nye billeder for allerførste gang, og står ofte med helt nye og udfordrende problemstillinger på billedsiden. Operationelt startede firmaet i januar 2002, hvor vi fik vores første ydmyge lokaler på DTU. Vi havde et fantastisk år og blev hurtigt fem ansatte. Arbejdet udmundede bl.a. i et patent udtaget sammen med Aventis Pharma, fortsætter Michael Grunkin.

Samtidig med at Visiopharm fik projekter, begyndte de at udvikle deres produkt. I slutningen af 2003 var de færdige med den allerførste version af softwarepakken Visiopharm Integrator System (VIS), der i Danmark forhandles af DFA/Nikon.

I år nåede firmaet op på ni ansatte, og der satses stadig hårdt på projektarbejde. - Den dag vi ikke gør det, tror jeg, at vi stivner og dør, fordi vi ikke længere har føling med tingene. Vi vil være derude og have fingeren på pulsen. Det er vores navlestreng til ny viden, siger Michael Grunkin.

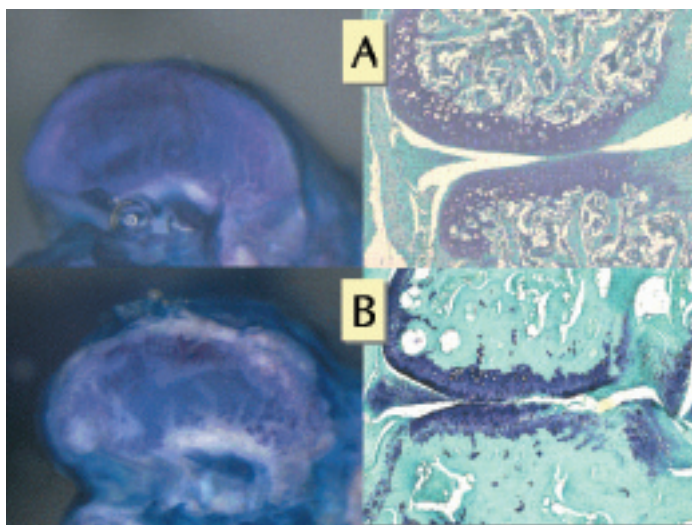
Enorme forskningsudgifter

Behovet for at forenkle og automatisere billedanalyse er stort. Forskningsudgifterne til f.eks. udvikling af lægemidler er vokset eksponentielt de sidste år, og det koster op mod en milliard euro at udvikle et nyt lægemiddel. På trods af den store stigning i forsknings- og udviklingsudgifterne er antallet af udviklede lægemidler næsten konstant. Det skyldes ifølge industrien bl.a. voksende myndighedskrav om dokumentation. En dokumentation der ofte består af studier baseret på billeder, der skal analyseres. Det skyldes til dels også kortlægningen af det humane genom og den eksplosion, der har været i kemisk diversitet. Lige pludselig skal der testes forskellige videnskabelige hypoteser for hvert eneste stof, og det giver flaskehalsproblemer.

Den prækliniske del i udviklingen af lægemidler består typisk i at undersøge celler, væv og dyr. Oftest gennem mikroskop, men også vha. MR, PET og SPECT. Det er afgørende, at man kan vise, hvordan lægemidlerne påvirker sygdommen og organismen. Der tages enorme mængder af digitale billeder. Den manuelle behandling af sådanne billeder giver ofte stor operatørafhængighed, mangel på præcision og tager lang tid.

Slidgigt i mus

Lige præcis det problem havde firmaet Aventis Pharma, der har slidgigt som fokusområde. De arbejder med en gensplejset mus, STR/1N, der udvikler spontan slidgigt med tydelig leddestruktion allerede efter 6-12 uger. Indtil for nylig blev omfanget af disse skader vurderet på basis af indfarvede histologiske snit vha. mikroskopi. Det krævede en kvalitativ vurdering af læsionernes størrelse og en manuel optælling af de ►



Makroskopisk (venstre, tibial plateau) og mikroskopisk (højre, sagittal snit af hele leddet): billeder af knæled fra STR/1N mus, farvet med toluidinblåt. De øverste billeder (A) viser billeder af et dyr uden læsioner, de nederste (B) et dyr med læsioner. (Venligst stillet til rådighed af Dr. Karl Rudolphi, Aventis Pharma, Frankfurt).

men var sikre på, at ideen ville være bæredygtig. Det var i den forbindelse også vigtigt for begge parter, at de svingede fantastisk godt sammen og havde samme indstilling til, hvad de ville.

- Vi mente begge, at det var et problem som udgangspunkt at etablere en virksomhed med et venture-finansieret afsæt. Det giver tit dårlig mulighed for at få føling med markedet og dets behov, og derfor skyder man ofte langt ved siden af målet. Det ønskede vi ikke. Derfor var et af vores designkriterier, at vi til at begynde med på konsulentbasis ville nå det marked, vi havde defineret, og forstå hvad der rører sig, fortæller Michael Grunkin.

Operationel start i 2002

- Lige fra dag et har det været et utroligt inspirerende område

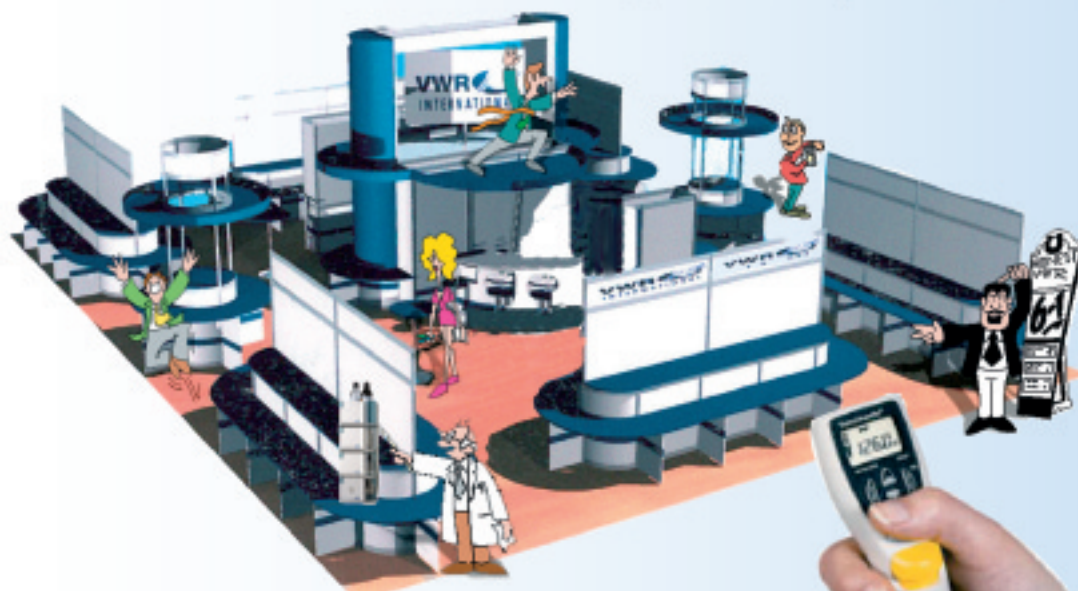
Nordens største udvalg af laboratorieudstyr med Danmarks bredeste program fra anerkendte leverandører!



**Der er masser af grunde til at besøge os på
BIOTECH
FORUM+
SCANLAB i Bella Center d. 5. – 7. okt. 04**



...de fleste af dem vil du se placeret på disse borde!



**...og resten vil myldre rundt for at
præsentere dig for alle nyhederne!**

VWR International inviterer dig til at besøge os på Skandinaviens største specialudstilling for laboratorieudstyr, måleteknik og processtyring.

Vi viser såvel produkt- som applikationsnyheder inden for områderne kemikalier, mikrobiologi, bioteknologi og diagnostika, miljø, basisapparater, instrumenter, glas, plast, pipettering & filtrering samt HPLC.

Endvidere præsenteres et udvalg af avancerede e-business løsninger.



mange hundrede celler i bruskvævet. Der tages ca. 4000 billeder i hvert studie, og det tager omkring seks uger at afslutte analysen på denne måde.

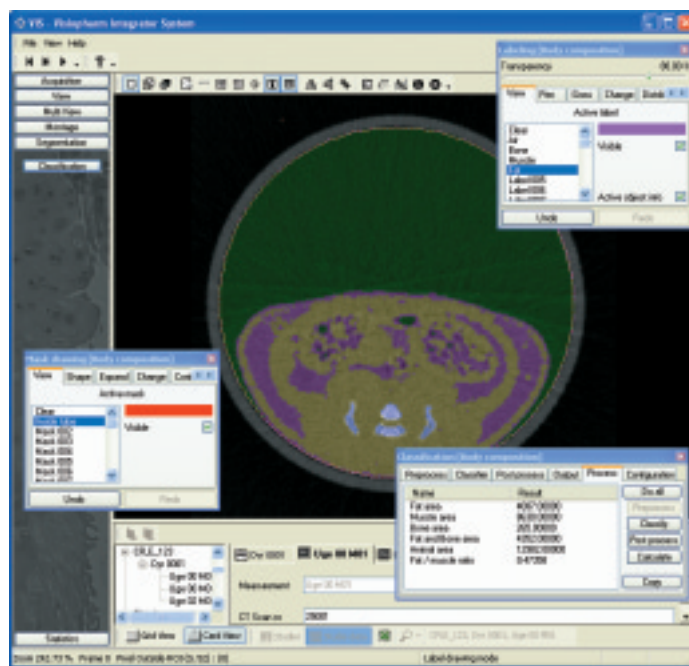
Aventis Pharma tester deres lægemiddelkandidater i en kontrol-, lavdosis- og højdosisgruppe. De kan lige akkurat få et signifikansniveau på 1% ud af deres omhyggelige arbejde med manuel vurdering af histologiske snit. Dvs. der kan lige skimtes en forskel.

Aventis Pharmas forskningschef ønskede vha. et mikroskopi-billede af overfladen på musenes knæled at kunne karakterisere den totale ledforandring på basis af den tekstur, der tydeligt fremtræder i billedet. Det tog et halvt år at udvikle billedanalyse-software, der reproducerbart kvantificerer den totale brusk-ødelæggelse på et knæled. Med denne metode var det både muligt at demonstrere aldersafhængigheden i sygdommens udvikling samt at måle virkningen af aktive lægemiddelkandidater med langt større præcision og statistisk signifikans end tidligere.

- Nu kan billedanalysen laves på to dage med et 1000 gange højere signifikansniveau. Denne forbedring kan bl.a. vise sig at medføre en reduktion i antallet af forsøgsdyr. Metoden bruges rutinemæssigt i dag, og på sigt er det muligt, at det bliver den primære beslutningsparameter for nye lægemiddelkandidater, siger Michael Grunkin.

Arbejde med fedmeforskning

- De forskere vi samarbejder med er vældig inspirerende. De brænder virkelig for det de laver, er engagerede og elsker at fortælle om deres arbejde. Så hver eneste gang vi har været hos en kunde, har de tændt lyset i øjnene på os, og vi glæder os til



Her er VIS-systemet anvendt til at udsegmentere luft, knogler, fedt og magert væv i et pQCT-snit. Dette muliggør en vurdering af »bodycomposition«, der er en vigtig parameter inden for bl.a. fedmeforskning. (Venligst stillet til rådighed af Dr. Christian Fledelius, Novo Nordisk, Site-Måløv, Danmark).

at komme i gang med opgaven. Det får en til at elske sit arbejde. Et eksempel er Dr. Christian Fledelius' arbejde med fedmeforskning på Novo Nordisk.

Her er det vigtigt at kunne måle mængden af fedt i eksempelvis bugen på de dyr, der arbejdes med. Det gælder både det fedt, der ligger under huden (subkutant fedt), og det der ligger inde i selve bugen (visceralt fedt). Det kan man bl.a. se ved at lave en CT-scanning af dyrene og derefter måle arealerne af henholdsvis fedt, magert væv, knogle og luft. Det er tidskrævende og svært at gøre tilstrækkeligt nøjagtigt, hvis man skal markere disse områder manuelt i billederne.

Med anvendelse af firmaets software er det i dag muligt for Dr. Fledelius og hans forskergruppe at gøre dette langt hurtigere og med en større grad af nøjagtighed.

Stereologi

Ofte forsøger forskere ud fra f.eks. histologiske snit, der kun er todimensionale, at karakterisere fænomener i væv, der i sigens natur er tredimensionale. For mange biologiske strukturer kan det give anledning til alvorlige fejlfortolkninger, når man vil udtale sig om eksempelvis antal, rumfang og overfladeareal af strukturer (f.eks. celler) i vævet. I Danmark er vi førende inden for stereologi, der netop går ind og løser disse problemer ved at anvende principper for statistisk samplingsteori og statistisk estimationsteori oversat til biologiske sammenhænge.

The grand old man på området er Hans Jørgen Gundersen, professor på Aarhus Universitet, som har udviklet helt centrale principper bag softwaret CAST, der er i stand til at karakterisere biologiske strukturer præcist. Dette software overtog Visiopharm i år. Softwarepakken var videnskabeligt godt funderet, men kunne bestemt forbedres på brugersiden. Det problem er nu løst, og den første prototype af new CAST præsenteres i oktober på en konference i USA (Neuroscience, San Diego).

Vigtigt med teamwork

- Når man er en lille virksomhed er kemien mellem de ansatte ekstremt vigtig. Man skal arbejde som et team og være der til

Rådgivning
Sortiment
Logistik

Proces udstyr

Scanning

leverer løsninger, komponenter
og produkter i rustfrit stål.

Vi står for kompromisløs kvalitet og
stor pålidelighed og leverer
fuld back-up.

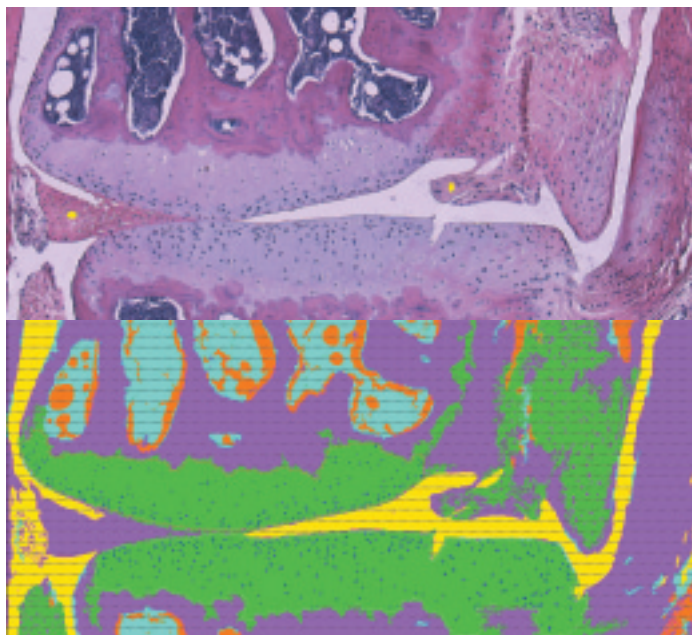
RUSTFRI PROCESSYSTEM

PH Scanning A/S · Park Allé 5 · 8570 Trustrup

Afdelingskontor i Aalborg

Tlf.: 87 59 22 22 · Fax: 87 89 22 23

ph@scanning.dk · www.scanning.dk



I figuren ses et H & E-farvet snit af knæet på en STR/1N mus, der udvikler spontan slidgigt (osteoarthritis). Det er af interesse at måle arealet af brusk (meget lys rødlig) samt antallet af de blå celler (chondrocytter) (øverst). Manuelle opmålinger er meget tidskrævende. Med VIS-software er det muligt at lave en automatisk opmåling og optælling, hvor computeren genkender de forskellige områder og objekter i billedet og markerer disse med en unik farvekode (nederst).

at hjælpe hinanden, når det er nødvendigt. Den kultur vil vi gerne bibeholde, også når vi bliver større.

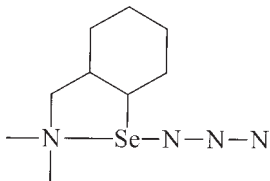
- Vi har netop fundet en dygtig distributør i Sverige og arbejder på at finde flere gode distributører, først i Europa og siden USA, hvor måske 80% af vores målgruppe arbejder.

- Vi vil også gerne arbejde mere inden for toksikologi. Det er et tidskrævende og gennemreguleret område. Vi arbejder derfor på at opfylde kravene i FDA-standarden 21 CFR Part 11, både i forbindelse med VIS og CAST, der nu er integreret på samme platform. Det er spændende, men en tung opgave at løfte i mål, slutter Michael Grunkin.

Nyt om... selen

Thomas M. Klapötke & Burkhard Krumm arbejder på universitetet i München med selenazider. De har fremstillet en række selenomiumazider af typen R_3SeN_3 . Selenomium er ifølge Kemisk Ordbog det samme som selenium SeH_3^+ .

Klapötke & Krumm har nu fremstillet det på figuren afbillede stof. Det er et covalent azid. Bindingsforholdene i molekylet er ikke fuldt opklarede, så de er ikke gengivet på figuren.



Bos

First isolable covalent selenium azide. *Chemical & Engineering News*. 2. februar 2004: 24



Be innovative.
Think New!

New! Arium Tower

Et utrolig flot „vandtårn“, som leverer højeste standard af både RO vand (omvendt osmose) og ultrarent vand. Et naturligt ønske i det moderne laboratorium! Se kampagne nedenfor!



New! Sartocan Slice 200 Crossflow System

Med ultralav holdup volume kombineret med lineær opskalbarhed er dette High-Tech system særlig interessant for R&D, procesudvikling, samt preklin. og små pilot batches. Se kampagne nedenfor!



New! Sterisart NF

Kom og mød vores nye familie for steriltest. Et seriøst alternativ, som både er pålideligt, økonomisk og kompatibelt. Check de mange små forskelle der tæller i din hverdag. Se kampagne nedenfor!



Hvor hurtig er du?

På Scanlab 2004 har du mulighed for at spare rigtig mange penge. På alle tre systemer ovenfor tilbyder vi flg. rabat:

System nr.1: - 50 %
System nr.2: - 40 %
System nr.3: - 30 %

Vind en uforglemmelig aften for 4 personer!

Deltag i vores konkurrence på Scanlab 2004 og vind en uforglemmelig aften for fire i cirkusbygningen i København.



Velkommen på stand nr. C4-045

Vi har endnu flere nyheder!

Sartorius A/S
Himmelev Bygade 49
4000 Roskilde
Tlf: 70 23 44 00
info.dk@sartorius.com
www.sartorius.dk