## Mathematik und Medizin

Mathematik spielt in der Medizin eine große Rolle. Ob bei der Aufarbeitung von Messdaten bildgebender Verfahren und der computergestützten Operationsplanung über die Entwicklung neuer Medikamente bis hin zur Diagnose und Erforschung von Krankheiten. Die Anwendungen der Mathematik in der Medizin sind vielfältig und werden zu weiteren deutlichen Fortschritten bei Diagnose- und Behandlungsmethoden führen, unter anderem bei Aids- oder Krebserkrankungen.

Heute können zum Beispiel Operationen mit Hilfe von Softwaresystemen vor dem Eingriff genauer geplant werden. Zudem ist der Einsatz von Computern in Operationssälen, medizinischen Forschungslaboren sowie in Röntgengeräten unverzichtbar. Moderne Mathematik hilft auch bei der Auswertung von Studien. Und: Mathematik kann mit Hilfe von statistischen Methoden bei der Wahl der richtigen Behandlung Entscheidungshilfe leisten.

Eine Unterstützung für Mediziner ist Mathematik auch bei der richtigen Aufarbeitung von Messdaten, etwa aus Computertomografen, wenn es gilt, diese zu visualisieren. Und immer öfter ist Mathematik sogar bei der Auswertung der Daten von Nutzen, um unmittelbar medizinische Fragestellungen zu beantworten. Zum Beispiel: Wie wendet man Nasenspray richtig an? Ein weiterer Bereich, in dem Mathematik und Medizin sich nahekommen, ist die Systembiologie. Eine Aufgabe ist hierbei beispielsweise die Modellierung einzelner Zellfunktionen mit dem Ziel, mit Medikamenten genau an der richtigen Stelle eingreifen zu können.

### Mit Mathematik Kosten in der Entwicklung von Medikamenten sparen

Die Statistik ist ein Untergebiet der Stochastik, welches sich mit Wahrscheinlichkeitstheorie und der mathematischen Modellierung zufälliger Ereignisse befasst. Stochastische Methoden helfen Mathematikern unter anderem, die beträchtlichen Kosten medizinischer Studien zu senken - beispielsweise wenn die Wirksamkeit einer Heilmethode getestet werden soll. In der ersten randomisierten Doppelblindstudie der Geschichte machte der Mediziner und Statistiker Austin Bradford Hill (1897—1991) das im Jahre 1949 so: Eine Gruppe Lungentuberkulosekranker bekam das Antibiotikum Streptomycin verabreicht, eine zweite etwa gleich große Gruppe ein Placebo-Medikament. Weder die Patienten noch die Ärzte wussten, wer was erhielt. Lässt sich diese Versuchsanordnung aber auch verwenden, wenn man die Wirksamkeit zweier Medikamente vergleichen will? „Nein. Gleich große Kollektive für beide Therapieformen zu bilden, ist in der Regel keineswegs optimal", erklärt Holger Dette vom Lehrstuhl für Stochastik der Ruhr-Universität Bochum. Doch wie sieht dann das optimale Design einer Studie

aus? Genau mit dieser Frage beschäftigt sich Dette im Projekt „Cost efficient designs for practioners", das das amerikanische National Institute of Health (NIH) in Zusammenarbeit mit der Ruhr-Uni Bochum durchführt. Seit August 2006 läuft es für drei Jahre. Ziel des Projekts ist es, mit möglichst wenigen Tests (und Kosten) die Fragen zu beantworten, die Mediziner und Pharmakologen hierbei bewegen.

**Klarheit durch Mathematik: größerer Heilungserfolg bei Brustkrebs**

Dettes Kollege Walter Lehmacher leitet das Institut für Medizin, Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln. Er befasst sich ebenfalls mit medizinischen Studien, etwa zur Sicherheit von Aspirin oder zur Behandlung von Brustkrebs. Mit Hilfe der Stochastik hat er unter anderem die Behandlung von Brustkrebspatientinnen unter die Lupe genommen. Ergebnis hier: Der Heilungserfolg ist größer, wenn die Frauen die volle Information über Ausmaß der Erkrankung, der Heilmethoden und die Heilungschancen erhalten.

**Mathematische Modelle beschreiben die Ausbreitung von Krankheiten**

Stochastische Methoden verwenden auch Wissenschaftler um den Leibnizpreisträger Theo Geisel vom Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation — allerdings für ganz andere Zwecke. Seit einigen Jahren untersuchen die theoretischen Physiker die Reiserouten von Menschen oder Geldscheinen. Auf der Basis dieser Ergebnisse entwickeln sie nun neue mathematische Modelle zur Beschreibung von Ausbreitungswegen und -geschwindigkeiten der „blinden Passagiere", die mit den Menschen mitreisen: Viren und andere Krankheitserreger. Ergebnis: Die derzeitigen Modelle, mit denen die Ausbreitung von Seuchen beschrieben werden, passen nicht auf die moderne Realität. Denn anders als im Mittelalter verbreiten heute schnelle Reisemittel wie Flugzeuge die Seuchen auch sprunghaft über weite Distanzen. So entwickeln die Wissenschaftler derzeit ein Modell, das die Dynamik von Seuchen richtig beschreiben soll.

**Stochastik gibt Handlungsempfehlungen für erfolgreiche ärztliche Therapien**

Viele Situationen im Behandlungszimmer lassen sich als mathematische Probleme modellieren. Ein Beispiel: Schwer kranke Patienten können mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit durch Behandlungen mit vielen Nebenwirkungen und Risiken (etwa durch Chemotherapien) geheilt werden. Der Arzt steht also vor der Wahl: Soll er eine riskante – unter Umständen noch wenig erprobte – Behandlung empfehlen und dabei möglicherweise auch wichtige Erfahrungen für die Behandlung des nächsten Patienten mit dieser Krankheit erhalten? Oder soll er sich auf eine sichere, weniger riskante Methode verlassen, die unter Umständen aber auch weniger Erfolg zeigen wird? Die Stochastik kann hier Handlungsanweisungen geben: Wenn der Arzt die Wahrscheinlichkeit für den Erfolg abschätzen kann,

dann kann er mit der einfachen „Odds-Strategie" herausfinden, welche Behandlungsmethode er wählen sollte. Stochastiker können beweisen, dass diese Strategie sogar optimal ist: Der Arzt kann – auf der Basis seiner Wahrscheinlichkeitseinschätzung – keine bessere Entscheidung treffen.

**Beispiel Aids: Statistische Analyse von HIV-Stämmen senkt Fehlerrate bei Therapieauswahl**

Ein anderes Beispiel dafür, wie die Mathematik dem Arzt bei Entscheidungen helfen kann, liefert die Aids-Therapie. Die Schwierigkeit dabei beruht in erster Linie darauf, dass das HI-Virus, das die Krankheit verursacht, schnell mutiert und so Resistenzen gegen Medikamente entwickelt. Üblicherweise werden Patienten daher mit Medikamentencocktails behandelt, die das Virus auf unterschiedliche Weise in seiner Vervielfältigung behindern können. Im Idealfall stört man so jeden der HIV-Stämme, die der jeweilige Patient im Blut trägt. Hier beginnt die Arbeit der Mathematik: Ein Team um Thomas Lengauer unternimmt seit einigen Jahren am Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken statistische Analysen der Genome von bis zu mehreren zigtausend klinisch beobachteten HIV-Stämmen, die sie in einer Datenbank gesammelt haben. Auf deren Basis entwickelten sie Computermodelle, die die Resistenz klinisch auftretender viraler Varianten gegen verfügbare Medikamente und Medikamentencocktails schätzen.

Mit dem Wissen, welche Stämme im Blut des Patienten vorhanden sind, können die Mathematiker mit Hilfe einer eigens entwickelten und über das Internet frei nutzbaren Software inzwischen recht genau angeben, welche Medikamentencocktails für den jeweiligen Patienten vielversprechend sind. Statistische Evaluierungen der Software zeigen, dass die Fehlerrate bei der Therapieauswahl durch Mathematik von 24 Prozent auf 14 Prozent gesenkt werden konnte.

**Bildgebende Verfahren: Krankheiten sichtbar machen mit mathematischen Algorithmen**

Eine ganz andere Verknüpfung von Medizin und Mathematik betrifft bildgebende Verfahren. Die Anfänge dieser Technik reichen in die 60er-Jahre zurück, als die Computertomografie (CT) entwickelt wurde. Dabei werden aus Röntgenaufnahmen die (dreidimensionalen) Verhältnisse im Körper rekonstruiert. Dazu verwendet man die so genannte Radon-Transformation, ein mathematisches Verfahren, das der österreichische Mathematiker Johann Radon (1887-1956) entwickelt hat. Der Name für solche mathematischen Rekonstruktionsprobleme: „inverse Probleme".

Ein anderes Beispiel für so ein inverses Problem ist die Rekonstruktion von Hirnströmen (genauer: Hirnstromdichten) aus der Potenzialverteilung an der Kopf-

oberfläche (EEG) oder aus dem magnetischen Fluss, der in geringer Entfernung von der Kopfoberfläche gemessen wird (MEG). Um zu wissen, welche Stromquellen im Gehirn das jeweilige Bild erzeugt haben können, muss man die Hirnströme simulieren und anschließend berechnen, wie damit das entsprechende EEG oder MEG ausgesehen hätte. Durch geschicktes Verändern der Simulation erhält man die wahrscheinlichste Stromquellenverteilung – eine Aufgabe, mit der sich die Numeriker Carsten Wolters und Martin Burger an der Universität Münster beschäftigen. Sie arbeiten dabei als Mathematiker dem einzigen Lehrstuhl für EEG und MEG in Deutschland zu.

Burgers Lehrstuhl beschäftigt sich außerdem mit molekularer Bildgebung, das heißt mit Verfahren, bei denen Markierungsstoffe (Tracer) bestimmte Ziele im Körper (Organe, Tumoren, Blutflüssigkeit) ansteuern und anschließend zum Beispiel mit Positronenemissionstomografie aufgenommen werden. Damit können quantitative Untersuchungen physiologischer Prozesse im Körper durchgeführt und Krankheitsursachen frühzeitig aufgespürt werden, etwa wenn es um den Sauerstoffgehalt in Blut und Gewebe geht. Auch der Zuckergehalt im Herzen lässt sich ermitteln, der nach einem Herzinfarkt Rückschlüsse darauf erlaubt, welche Teile des Herzens noch aktiv sind. Diese Untersuchungen – wie sie unter anderem am interdisziplinären „European Institute for Molecular Imaging" (EIMI) oder dem Sonderforschungsbereich Molecular cardiovascular imaging durchgeführt werden – wären ohne moderne mathematische Algorithmen undenkbar.

Im medizinischen Bereich ist derzeit mit CTs eine visuelle Auflösung von etwa einem halben Millimeter erreichbar – undenkbar ohne Mathematik. Doch nicht nur das Erzeugen der 3-D-Bilder an sich ist für Mediziner wichtig: Auch in der weiteren Aufbereitung der CT-Daten für Diagnose und Therapie steckt Mathematik. So können Ärzte per Joystick und Bildschirm durch Lungenbläschen oder Gehirnventrikel „fliegen" oder virtuell Darm- oder Magenspiegelungen vornehmen. Das geschieht oft unter Zuhilfenahme der Grafik-Software „Amira", die ursprünglich von Mathematikern des Berliner Zuse-Instituts für angewandte Mathematik entwickelt wurde.

**Analysieren und simulieren: mit Mathematik neue Gesichter simulieren**

Mathematiker wollen den Computer quasi zum Assistenten des Arztes machen. Der Rechner soll helfen, tomografische Daten (etwa aus der Computer- oder Kernspinresonanz) nach medizinischen Vorgaben zu analysieren. Ein typisches Anwendungsfeld ist die Chirurgie; hier wird der Rechner bei der Operationsplanung genutzt. Dafür modellieren Mathematiker zum Beispiel das Muskelsystem des Menschen, den Zustand der Knochensubstanz (in Hinblick auf Osteoporose) oder sie simulieren den Zustand vor und nach Operationen in der Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie.

Ein wichtiges Zentrum für mathematisch-medizinische Forschung ist das Zuse-Institut Berlin (ZIB). Mathematik wird hier nicht nur in der Chirurgie angewandt: So simulieren Mathematiker am ZIB etwa den weiblichen Menstruationszyklus, um schonende Verhütungsmittel zu entwickeln. In einem anderen Projekt befassen sie sich mit „numerischer Strömungsanalyse" der Atemluft in der Nase. Der Grund: Die Ursachen vieler Beschwerden, darunter Beeinträchtigungen des Geruchssinns oder Kopfschmerzen durch Nasenprobleme, sind für Ärzte schwer zu charakterisieren, weil niemand so recht weiß, wie die Atemluft genau durch die Nase strömt. Die Mathematiker simulieren diese Strömung nun auf Basis von anatomischen Modellen, die sie aus CT-Daten rekonstruiert haben, und berücksichtigen dabei das unterschiedliche Gewebe in der Nase. Vielleicht wird man auf der Basis dieser Ergebnisse eines Tages chronischen Schnupfen und Schnarchen behandeln können — oder ideale Nasenspray-Fläschchen entwickeln. Bislang nämlich wird Nasenspray oft falsch angewendet und erreicht daher nicht unbedingt sein Ziel, die Nasenschleimhaut.

**Operationsrisiko berechnen: Fraktale Geometrie bietet Sicherheit bei Leber-OPs**

Ein Team um den Mathematiker Heinz-Otto Peitgen an der Universität Bremen bietet Medizinern eine Dienstleistung zur Unterstützung bei der Planung komplexer Leberoperationen an, zum Beispiel zur Entfernung von Tumoren der Leber oder bei der Leberlebendspende. Mathematiker und Mediziner analysieren die Daten und können mit Hilfe von Methoden aus der fraktalen Geometrie funktionelle Einheiten der Leber berechnen, die durch die versorgenden Gefäße definiert sind. In der Risikoanalyse werden die bei der operativen Entfernung der Tumore betroffenen Gefäße identifiziert und das von ihnen versorgte, postoperativ nicht funktionelle Lebervolumen quantifiziert. Durch Planung unterschiedlicher Resektionsstrategien können diese bezüglich der quantifizierten, assoziierten Risiken verglichen und somit die individuell optimale Therapie festgelegt werden. Diese Dienstleistung wird weltweit genutzt — übrigens besonders gerne von japanischen Kliniken, weil in Japan Organe von Hirntoten für Transplantationen aus ethischen Gründen nicht verpflanzt werden können. Die Mediziner sind dort daher besonders darauf angewiesen, Patienten auch mit geschädigten Lebern ein Weiterleben zu ermöglichen.

**Mathematische Analyse für individuell angepasste Prothesen**

Die mathematische Analyse von 3-D-Datensätzen wird auch dazu verwendet, den Patienten Standardprothesen individuell anzupassen. Das geschieht entweder durch Veränderung der Prothese (etwa durch Abschleifen) oder durch die Art, wie die Prothese eingesetzt wird. Zum Beispiel die Hüfte: Bei der mathematischen

Untersuchung fand ein Team um Georg Duda, Ingenieur und Mediziner an der Charité Berlin, heraus, dass ein künstliches Hüftgelenk beträchtlich länger halten kann, wenn es im richtigen (individuell zu bestimmenden) Winkel in der Hüfte fixiert wird — eine Tatsache, die bei Operationen noch viel zu wenig beachtet wird.

**Ungestört hören dank Mathematik**

Manchmal müssen sich aber sogar die Prothesen selbst anpassen. Moderne Hörgeräte etwa sollen das Gehör in vielen Lebenslagen unterstützen. Auf winzigen Computerchips analysieren sie das digitale Signal, das aus dem Schall gewonnen wird, der am Mikrofon eintrifft. Sie entscheiden dann zum Beispiel mit Hilfe von mathematischen Algorithmen, in welcher Situation sich der Hörende gerade befindet. Zudem versuchen moderne Hörgeräte, die nichtlineare Frequenzfilterung (in der normalen wie in der geschädigten Hörschnecke) abzubilden. Sie unterdrücken Störgeräusche, um so das Sprachverstehen in lauten Umgebungen zu ermöglichen, und simulieren so den so genannten „Partyeffekt". Obendrein reduzieren sie Rückkopplungen. Ein wichtiges Kernstück ist dabei die Fourieranalyse, ein mathematisches Verfahren, bei dem der Schall in einzelne Frequenzen zerlegt wird, denen jeweils eine Lautstärke zugewiesen wird. Erst die moderne Mathematik machte es möglich, dass dieses Verfahren auch im winzigen Computerchip im Hörgerät ablaufen kann, und zwar mit der so genannten „schnellen Fouriertransformation" (FFT), die übrigens auch in der Bilddatenkompression angewendet wird.

Auch die Beschreibung des Hörvorgangs selbst wäre ohne Mathematik nicht möglich: Die Biomechanik des Innenohrs wird mit Gleichungen beschrieben, die aus der Quantenmechanik bekannt sind. Auch treten stochastische Resonanzphänomene auf, und neuerdings kommen sogar Methoden der Chaostheorie zum Einsatz.

**Zellen zum Leben erwecken mit Systembiologie und Computeralgebra**

Auch bei der Entwicklung von Medikamenten leistet die Mathematik ihren Beitrag. Etwa beim „Data-Mining" in der Gentechnik und bei der Rekonstruktion des vollen DNA-Strangs aus hunderten kleiner DNA-Abschnitte, die in der Zuchtlösung schwimmen. Auch bei der Modellierung der Chemie von Proteinen beim „Drug-Design" spielt Mathematik eine Rolle. Denn eine typische Frage dabei lautet: „Wie koppelt sich ein möglicher Wirkstoff an ein bestimmtes Protein?"

In der Systembiologie, einer recht jungen Disziplin, wird hingegen versucht, ganze biologische Systeme (etwa die Synthese bestimmter Proteine in Zellen) theoretisch zu modellieren und damit zu verstehen. Die Idee dabei: Wer ein biologisches System modellieren kann, der hat es so weit verstanden, dass er es auch (mit

maßgeschneiderten Medikamenten) reparieren kann. Dafür gibt es in Deutschland seit Januar 2007 das BMBF-Förderprogramm FORSYS („Forschungseinheiten der Systembiologie"), an dem auch Mathematiker beteiligt sind, etwa das Team um Robert Weismantel am MaCS (Magdeburg Centre for Systems Biology).

Außerhalb von FORSYS beschäftigt sich auch der Algebraiker Bernd Sturmfels mit Systembiologie. Die Idee des Gastprofessors an der Technischen Universität Berlin: Bereits jetzt gibt es mächtige Software, mit der sich per Computer mathematische — genauer: algebraische — Probleme lösen lassen. Warum sollte man diese Software nicht auch für die Systembiologie nutzen können? Sturmfels nahm sich daher das Lactose-Operon im Bakterium Escherichia coli vor. Das Operon ist eine Gruppe von Genen, die in diesem Fall die Ernährung der Bakterie steuern: Je nachdem, ob Glukose oder Lactose vorhanden ist, ernährt sich das Bakterium vom einen oder vom anderen, und das Operon bildet entsprechend unterschiedliche Proteine zur Verdauung entweder von Glucose oder von Lactose. Zusammen mit einem Kollegen modellierte Sturmfels diese Zellfunktion als System mathematischer Funktionen und ließ es vom Computer lösen. So erweckte er ein kleines Stückchen Escherichia coli mit einem Computeralgebra-System zum Leben.

**Zur Geschichte der Mathematik in der Medizin**

Das Zusammenspiel der beiden Fächer reicht aber noch viel weiter und geht zumindest bis ins ausgehende 18. Jahrhundert zurück. Denn parallel zur Entwicklung der Statistik in der Mathematik entstand — von Großbritannien ausgehend — eine empirische Medizin, die sich auf die systematische Auswertung statistischer Daten stützte. Gegen Ende des 18. Jahrhunderts immunisierte beispielsweise der britische Landarzt Edward Jenner (1749 - 1823) Menschen gegen Pocken, indem er sie mit der Lymphflüssigkeit von Kühen impfte, die mit der Krankheit infiziert waren. Seinen Erfolg belegte er mit Zählungen.

Jahrzehnte später, im Jahr 1854, fand der Arzt John Snow heraus, dass die Cholera nicht durch schlechte Dünste übertragen wird, wie man damals glaubte, sondern durch Keime im Trinkwasser. Seine Methode: Bei einer Choleraepidemie in London identifizierte Snow durch Auszählen der Todesfälle einen Brunnen in der Broad Street als infiziert.

Die Entwicklung in der Mathematik führte dazu, dass schlichte Zahlenvergleiche wie bei Jenner oder Snow heute als gewagt gelten: Stattdessen gibt die moderne Mathematik etwa vor, wie groß die Anzahl der Stichproben sein muss, damit Aussagen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit getroffen werden können. Das mathematische Handwerkszeug — von Kreuztabellen bis zu graphentheore-tischen

Netzwerk-Modellen — hat sich beträchtlich erweitert. Es lohnt sich daher, etwas genauer hinzuschauen, wie Mathematik der Medizin neue Möglichkeiten eröffnet.

**Ansprechpartner**

**Stochastik**

Kosten medizinischer Studien senken
Prof. Dr. Holger Dette
Ruhr Universität Bochum
Tel. 0234 322-8284
holger.dette@ruhr-uni-bochum.de

Sicherheit von Aspirin
Universität zu Köln
Prof. Dr. Walter Lehmacher
Tel. 0221 478-6500/-6501
Walter.Lehmacher@Uni-Koeln.de

Ausbreitung von Seuchen
Prof. Dr. Theo Geisel
Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation
Tel. 0551 517-6400
geisel@chaos.gwdg.de

Aids-Therapie
Prof. Dr. Thomas Lengauer
Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken
Tel. 0681 932-5300
lengauer@mpi-sb.mpg.de

**Bildgebende Verfahren**
Prof. Dr. Martin Burger
Universität Münster
Tel. 0251 833-3792
martin.burger@uni-muenster.de

Dr. Carsten Wolters
Universität Münster
Tel. 0251 835-6904
carsten.wolters@uni-muenster.de

**Software (Amira)**
Dr. Hans-Christian Hege
Zuse-Institut Berlin
Tel. 030 841-85-141
hege@zib.de

**Strömungsanalyse der Atemluft**
Prof. Dr. Dr. h. c. Peter Deuflhard
Zuse-Institut Berlin
Tel. 030 841-85-101
deuflhard@zib.de
www.zib.de/deuflhard

**Planung komplexer Leberoperationen**
Prof. Dr. Heinz-Otto Peitgen
Universität Bremen
Tel. 0421 218-3552
peitgen@mevis.de

**Computeralgebra**
Prof. Dr. Bernd Sturmfels
UC Berkeley, momentan TU Berlin
Tel. 030 314-25748
bernd@math.berkeley.edu

Mehr erfahren Sie auch unter: www.jahr-der-mathematik.de

Der Abdruck ist honorarfrei. Ein Belegexemplar wird erbeten.
Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Redaktionsbüro Jahr der Mathematik

Christina Vardakis
Friedrichstr. 78
10117 Berlin
T. 030/70 01 86 475
F. 030/70 01 86 810
vardakis@jahr-der-mathematik.de
www.jahr-der-mathematik.de

Julia Kranz
Friedrichstr. 78
10117 Berlin
T. 030/70 01 86 741
F. 030/70 01 86 810
kranz@jahr-der-mathematik.de
www.jahr-der-mathematik.de

Wissenschaftsjahr
Mathema
Alles, was zählt