

Corona auf der Spur

Möglichst schnell muss es gehen von der Entnahme menschlichen Gewebes bis zur Therapie. Mehrere Projekte der Fraunhofer-Institute MEVIS und IIS verschaffen Pathologen einen kleinen Vorsprung in ihrem anspruchsvollen Kampf gegen die Krankheit.

Text: Sabine Spinnacke

Das Gewebe der Corona-Toten liegt auf fünf Glas-trägern. Diese sind eingepasst in ein Tablett, das Dr. Carol Geppert in den Händen hält. Er ist Oberarzt der Pathologie der Universitätsklinik Erlangen und mustert die hellroten Flächen in der feinen Struktur des Lungengewebes. Es sind Ödeme. »Eigentlich sollte hier alles weiß sein«, sagt Dr. Geppert. Als seine Kolleginnen und Kollegen die ersten Corona-Opfer obduzierten, fanden sie Einblutungen in Lunge und Kopf. »Was wir gesehen haben, ist wichtig für die behandelnden Ärzte. Jetzt können sie versuchen, die Gefahr einer gestörten Gerinnungsneigung zu minimieren«, erläutert der Pathologe.

An der RWTH Aachen sammelt Prof. Ruth Knüchel-Clarke in einem zentralen Register die Daten aller obduzierenden Pathologien. Vernetzung und Digitalisierung sind zwingende Voraussetzungen, um im Umgang mit neuartigen Viren oder altbekannten Krankheiten global und schnell reagieren zu können – in deutschen pathologischen Instituten aber noch lange keine Selbstverständlichkeit. Dr. Geppert, sein Kollege Prof. Christoph Brochhausen-Delius, stellvertretender Direktor des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg, und weitere Kolleginnen und Kollegen arbeiten eng mit den Fraunhofer-Instituten für Integrierte Schaltungen IIS und Digitale Medizin MEVIS zusammen. Gemeinsam suchen sie nach Wegen in eine digitale Pathologie. »Mit unseren Projekten wollen wir den Workflow im Labor optimieren, die Genauigkeit und Robustheit von KI-Lösungen in der Diagnose erhöhen und die Transparenz und damit Akzeptanz von KI in der Pathologie verbessern«, sagt Volker Bruns. Er ist Gruppenleiter Medizinische Bildverarbeitung am Fraunhofer IIS; ein Informatiker, der in den Medizinern ideale Sparring-Partner gefunden hat. Auch Prof. Brochhausen sieht in der interdisziplinären Zusammenarbeit eine Bereicherung: »Manche Wünsche an die KI hielten wir für Traumtänzeri. Doch dann konnte uns das Team um Volker Bruns mit seinem Spezialwissen Lösungsansätze präsentieren.«

Bevor ein Pathologe diagnostisch tätig wird, geht das entnommene Gewebe erst einmal ins Labor. Hier ist das Projekt PathoScan angesiedelt. Initiiert hat es der Digitalmikros-

kop-Hersteller PreciPoint, wissenschaftliche Partner sind das Fraunhofer IIS, die Technische Universität München und die Regensburger Pathologie. »Das Präparieren im Labor erfordert ein hohes Maß an Spezialwissen und manueller Kunstfertigkeit«, sagt Prof. Brochhausen. Da menschliches Gewebe höchst unterschiedlich beschaffen ist, kann es im Gegensatz zu Blut kaum automatisiert verarbeitet werden. Die von Hand getätigten Schnitte sind maximal fünf Mikrometer dünn – ein Haar misst rund 60 Mikrometer.

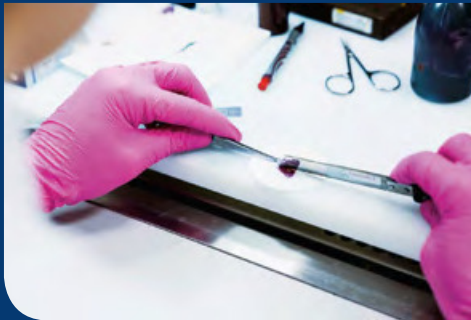
Den gesamten Workflow vom Probeneingang bis zum Befunden bildet PathoScan ab: Alle Informationen über den Patienten, das Krankheitsbild, die gewünschten Untersuchungen werden künftig digital erfasst, ausgewertet und weitere Schritte sogleich automatisiert in Gang gesetzt. »Wenn eine Untersuchung zum Beispiel eine Spezialfärbung erfordert, kann diese sofort vorbereitet werden«, erklärt Prof. Brochhausen. Ein kleiner Zeitgewinn, denn bisher wurden diese Präparate in die Pathologie zur Befundung nachgereicht. Das System erlaubt es beispielsweise, eine Herzbiopsie schneller durchs Labor zu schleusen als einen Meniskus, dessen Behandlung nicht ganz so zeitkritisch ist. Systeme für den Transport und das Handling der Proben entwickeln PreciPoint und HTI Automation. Mit ihren Mikroskopen und Handling-Einheiten werden alle Proben am Ende der Kette digitalisiert und automatisiert auf Qualitätsmängel hin untersucht. Im Gegensatz zu herkömmlichen Geräten können ihre Systeme bis zum Schluss die Scan-Reihenfolge je nach Dringlichkeit ändern und defekte Präparate ausschleusen. Für die Alltagsroutine ein wichtiger Punkt.

Um die Qualität eines Präparates erkennen zu können, trainiert das Team um Volker Bruns ein neuronales Netz. »Die KI lernt nach und nach, selbstständig zu entscheiden, ob das Präparat komplett unbrauchbar, nur unschön oder in Ordnung ist«, so Bruns. Da die Labors der TU München und der Uniklinik Erlangen höchst unterschiedlich sind, wird PathoScan einmal universell einsetzbar sein.

Geppert hat in seinem Büro unterm Dach inzwischen einen der Glasträger unter das Mikroskop gelegt. Um ihn herum

«Mit unseren Projekten wollen wir die Transparenz und damit Akzeptanz von KI in der Pathologie verbessern.»

Volker Bruns,
Fraunhofer IIS



Maximal fünf Mikrometer dünn sind die Gewebe – geschnitten von Hand. Die Scheiben werden entwässert, in Paraffin gegossen und eingedeckt.

© links Precipoint, rechts Sabine Spinnarke

stapeln sich Boxen und Mappen mit Objektträgern. Rund 250 Einsendungen mit Gewebeproben erhält die Erlanger Pathologie täglich. Aus jeder Einsendung gewinnen die medizinisch-technischen Assistenten im Labor bis zu 20 Schnitte, die den 15 Fachärztinnen und -ärzten zur Befundung vorgelegt werden. Die Zeit für jeden Befund ist also knapp bemessen, und Dr. Geppert würde sich freuen, wenn es mehr KI-Lösungen gäbe, die für klinische Diagnosezwecke bereits validiert und zugelassen wären. Diesen Prozess soll EMPAIA erleichtern. EMPAIA ist ein Ökosystem für die KI-unterstützte, bildbasierte Diagnostik, an dem das Fraunhofer MEVIS gemeinsam mit der Berliner Charité und weiteren Partnern arbeitet: »Das Projekt EMPAIA orchestriert Hersteller, Zertifizierer, Pathologen und Forscher, um die praktische Nutzung qualitätsgesicherter KI-Lösungen zu etablieren«, sagt der Experte Dr.-Ing. André Homeyer vom Fraunhofer MEVIS, der EMPAIA mitentwickelt.

»Eine ideale Aufgabe für KI«

Auf Dr. Gepperts Monitor erscheinen marmorierte Flächen in Weiß, Rosa und Lila, durchzogen von feinen und breiteren Linien – eine geheimnisvolle Landschaft. Das Bild stammt von der Kamera auf seinem Mikroskop. Allein aus den Formen und Farben kann ein Pathologe das Krankheitsbild ablesen, sich das Gewebe dreidimensional in den Körper integriert vorstellen und einschätzen, in welchem Stadium der Krankheit sich der Patient befindet. Formen und Farben analysieren – genau dafür ist auch die intelligente Bildverarbeitung prädestiniert. Dr. Geppert zeigt exemplarisch, wie ein Algorithmus des Fraunhofer IIS verschiedene Gewebetypen unterscheiden und Adenokarzinome in Darmgewebeschnitten finden kann. Auf dem entsprechenden Scan sind wie mit einem Textmarker große Bereiche gelb hervorgehoben. Der Arzt deutet in das Bild: »Hier hat der Algorithmus den gesamten Tumor korrekt identifiziert.« Die farblich unterschiedliche Markierung von Fett-, Muskel-, Nerven- und Krebsgewebe dient dem Pathologen als Orientierungshilfe. »Die Idee dahinter ist, die Invasionstiefe des Tumors durch andere Strukturen schneller zu erkennen«, meint er. Für das menschliche Auge ist der exakte Resektionsrand schwerer zu befunden. »Kleine Bereiche eines

Präparates, die relevant sein können für die Prognose des Patienten wie eine Blutgefäß- oder Lymphgefäßinfiltration durch ein Karzinom, findet das Werkzeug der Fraunhofer-Forschung künftig womöglich zuverlässig«, sagt Dr. Geppert. Das wäre eine echte Hilfe, denn würde der Patient in diesem Falle nicht behandelt, könnte der Tumor unbemerkt weiterwachsen.

In den KI-Projekten geht es auch um eine bessere Strukturierung von Befunden. »Die automatische Gewebephänotypisierung eröffnet viele Möglichkeiten, um den Tumor und dessen Mikro-Umgebung genau zu charakterisieren und so das individuelle Risiko des Patienten vorherzusagen«, bestätigt der Fraunhofer-Experte Bruns. Die Bildanalyse zeigt ihre Stärke in weiteren Projekten des Fraunhofer MEVIS. Dort werden neuartige bildbasierte Biomarker entwickelt. Dies sind spezielle Algorithmen, die auf Basis pathologischer Bilder die Aggressivität eines Tumors oder den Therapieerfolg vorhersagen. »In der Pathologie sind bildbasierte Biomarker ein Forschungsfeld, das noch am Anfang steht«, berichtet Homeyer. Die Algorithmen des Fraunhofer MEVIS berechnen aus komplexen Gewebemustern einen Score-Wert. »Das ist eine ideale Aufgabe für KI. Ein Mensch kann Tausende von Krebszellen oder Immunzellen und deren Muster nicht erfassen«, sagt Homeyer.

Die Kombination der Stärken von KI mit dem Wissens- und Erfahrungsschatz eines Pathologen ist ideal, um medizinische Herausforderungen zu bewältigen – seien es Tumorerkrankungen oder neuartige Viren. Prof. Brochhausen würde es in einem ersten Schritt ausreichen, wenn er und seine Kollegen ihre histologischen, ultrastrukturellen, also vom Elektronenmikroskop sichtbar gemachten Feinstrukturen und molekularen Befunde digital miteinander austauschen und diskutieren könnten. So bleibt noch Raum für weitere spannende Projekte in einem Fachgebiet, für das Homeyer Worte findet, die fast wie eine Liebeserklärung klingen: »Kein anderes Fachgebiet ist faszinierender als die Pathologie. Es gibt sie seit dem 19. Jahrhundert, und heute nutzt sie modernste Diagnostik, wie Immunbiomarker oder molekulare Tests, um komplexe Krankheiten umfassend zu charakterisieren. Damit legt sie den Grundstein für zielgerichtete und erfolgreiche Therapien.«

»Kein Fachgebiet ist faszinierender als die Pathologie.«

Dr.-Ing. André Homeyer,
Fraunhofer MEVIS