

Philipp Vollmuth: Präzisionsdiagnostik für Tumorpatienten

„Die Patienten hätten potentiell früher Zugang zu neuartigen Ansätzen.“

Medizin oder Informatik, das war die Frage, die sich Philipp Vollmuth stellte, als er 2006 vor der Entscheidung stand, welches Studium er wählen sollte. Zur Medizin fühlte er sich stärker hingezogen, das Hobby, das er während seiner Schulzeit am ernsthaftesten betrieben hatte, war aber die praktische Informatik. Große Teile seiner Freizeit hatte er mit Programmieren verbracht. Er entschied sich für die Medizin, blieb aber während seines Studiums in Innsbruck seiner Begeisterung für die Informatik treu, zumal sich in diesen Jahren die Möglichkeiten der Verarbeitung digitaler Daten mit Hilfe lernender Maschinen rasch erweiterten und Algorithmen immer stärkeren Einzug in die medizinische Praxis hielten. Der Zug der Zeit brachte es also mit sich, dass Vollmuths Interessen und Fähigkeiten auf nahezu ideale Weise konvergierten. Heute leitet der Österreicher die von ihm aufgebaute Abteilung „Computational Neuroimaging“ am Universitätsklinikum Heidelberg. Als forschender Arzt arbeitet Vollmuth, geb. Kickingereeder, dort an einer besonders exponierten Schnittstelle von Medizin und Informatik, indem er Verfahren der künstlichen Intelligenz (KI) auf die Analyse medizinischer Bildgebung anwendet. Auf dem Gebiet von Radiomics ist er rasch zu einem der führenden europäischen Experten geworden.

Die erste Begegnung mit Radiomics

Auf die Krebsforschung, genauer gesagt auf die Erforschung von Hirntumoren, hatte Vollmuth sich während seiner Promotion an der Abteilung für Neurochirurgie der Universität Köln spezialisiert. Drei Jahre lang erforschte er dort „Stereotaktische Interventionen zur Diagnose und Behandlung von Hirnstammgliomen“. Der Hirnstamm, der das Gehirn mit dem Rückenmark verbindet, steuert lebensnotwendige Funktionen wie Atmung und Herzschlag. Er wird auch von vielen motorischen Nerven durchlaufen, so dass selbst kleinste Tumoren darin schnell zu Lähmungen führen. Meist gehen sie von Gliazellen aus, die die Nervenzellen eigentlich stützen und nähren sollen. In stereotaktischen Operationen lässt sich die Neurochirurgie in Echtzeit von tomographischen Bildern leiten. Wie man solche

Bilder, die auch für die Diagnose und Verlaufskontrolle von Hirntumoren unverzichtbar sind, präziser erfassen und interpretieren könne, begann Philipp Vollmuth mehr und mehr zu beschäftigen. Dabei kam ihm eine Publikation zupass, in der eine Gruppe von Radiologen und Onkologen aus Maastricht 2012 einen neuen Ansatz vorstellte, um mit informatischen Mitteln mehr Information aus medizinischen Aufnahmen zu extrahieren, den Ansatz der Radiomik.

Die ungehobenen Schätze der Radiologie

Der Name dieses Ansatzes ist Programm: Er fordert, die Radiologie dürfe der Genforschung und Molekularbiologie in der Genauigkeit ihrer Befunde nicht nachstehen, sondern müsse ein komplementäres Omik-Feld eröffnen, indem sie die von ihr erhobenen Daten erschöpfend genug nutze. „Das tat sie damals noch nicht“, sagt Philipp Vollmuth. „Und das tut sie bis heute nicht in ausreichendem Maß.“ Dabei machen Bild-Daten einen großen Teil der im Gesundheitswesen erfassten Daten aus und spielen eine zentrale Rolle bei Therapieentscheidungen. Aber noch immer verlassen sich viele Radiologen in erster Linie subjektiv auf ihr geschultes Auge, um eine Untersuchung zu beurteilen, und messen die darin abgebildeten Strukturen dann mit konventionellen Methoden aus, anstatt die Fülle von Daten zu enthüllen und in Informationen zu verwandeln, die sich unsichtbar für ihre täglichen Routinen in jedem Bild verbergen. „In der Radiomik sind wir davon überzeugt, dass medizinische Aufnahmen nicht einfach nur Bilder sind, sondern eine Fülle an Daten enthalten.“ Aus diesen Daten lassen sich Aussagen über die beste Behandlungsoption ableiten und Vorhersagen über den Krankheitsverlauf treffen. Dieses Potenzial erschließt sich aber erst, wenn Aufnahmen von vielen Patienten miteinander verknüpft und nach streng vorgegebenen Regeln - einem Algorithmus also - ausgewertet werden. Zunächst wird die Intensität der Aufnahmen normalisiert, um sie vergleichbar zu machen, dann der Tumor identifiziert und segmentiert und anschließend Radiomics-Merkmale zur quantitativen Charakterisierung seines bildgebenden Phänotyps extrahiert. Die relevantesten dieser Daten fließen in ein prädiktives Modell ein, in das auch klinische und molekulare Daten eingespeist werden. Je mehr individuelle Datensätze zur Verfügung stehen, umso mehr verbessern sich Algorithmus und Modellqualität. „Das System muss bei diesem Training lernen zu unterscheiden, wie ein Tumor in der Bildgebung aussieht“, sagt Vollmuth. „In nachfolgenden Tests mit größeren Patientengruppen muss es dann nachweisen, dass es tatsächlich unterscheiden kann.“

Künstliche Intelligenz beschleunigt klinische Studien

Als Philipp Vollmuth 2013 eine Stelle in der Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Heidelberg antrat, machte es ihm keine Schwierigkeiten, die Programme und Algorithmen selbst zu schreiben, die er für die Entwicklung radiomischer Verfahren brauchte. Obwohl Hirntumoren weiterhin eine ungünstige Prognose aufweisen, haben bedeutende Fortschritte in ihrer genetischen und molekularen Charakterisierung in jüngster Zeit vielversprechende Ansatzpunkte für gezielt wirkende Medikamente hervorgebracht. Einige davon werden bereits in klinischen Studien geprüft. „Die Radiomik könnte solche Studien zum Wohl der Patienten relevant beschleunigen“, sagt Vollmuth. Denn das Gesamtüberleben sei als primärer Endpunkt für klinische Studien zur Behandlung schnell fortschreitender Tumoren nur wenig geeignet. Es dauere zu lange, bis ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliege. Für den Endpunkt des progressionsfreien Überlebens wiederum sei die Bildgebung das entscheidende Kriterium. Denn sie zeige, ob und wann ein Tumor wieder wächst. Auch in großen multizentrischen Studien müsse diese Entscheidung von einer dafür verantwortlichen Person getroffen werden, bei der die Befunde aller beteiligten Radiologen zusammenlaufen. „Bei der bisher gebräuchlichen manuellen Beurteilung sind sich die Radiologen aber nicht immer einig über die Dynamik und den Progressionszeitpunkt eines Tumors“, sagt Philipp Vollmuth. „Wann der Tumor wieder wächst und damit der Endpunkt der Studie erreicht ist, lässt sich deshalb oft nur mühsam und zeitintensiv quantifizieren.“ Eine automatisierte, objektive Befundung würde demgegenüber präziser und schneller bestimmen können, ob eine neue Therapie wirksam ist. „Die Patienten hätten potentiell früher Zugang zu neuartigen Ansätzen.“

Bildgebung anstelle von Biomarkern

Zu einer KI-gestützten Objektivierung der radiologischen Diagnostik und Prognostik von Hirntumoren hat Vollmuth bereits zahlreiche wissenschaftlich herausragende Beiträge geleistet. Schon in seiner Zeit als Assistenzarzt wurde er zum Erstautor einer prominent publizierten Studie, in die er retrospektiv 172 Patienten einbezogen hatte, die zwischen 2008 und 2015 am Universitätsklinikum Heidelberg durch Magnetresonanztomographie (MRT) mit einem wiederkehrenden Glioblastom diagnostiziert und mit Bevacizumab behandelt worden waren. Dieses Medikament ist ein monoklonaler Antikörper, der die Blutversorgung von Tumoren hemmt und nach einer erfolglosen Standardtherapie eingesetzt werden darf. Es gibt bisher jedoch keinen validierten Biomarker, der vorhersagen könnte, ob bei einem Patienten eine Therapie mit Bevacizumab anschlagen wird. Vollmuth zeigte, dass radiomisch

extrahierte MRT-Daten prinzipiell die Rolle eines solchen Biomarkers übernehmen können. Dafür identifizierte er maschinell aus insgesamt 4.842 radiomischen Merkmalen pro Patient jeweils 72, die besonders wichtig erschienen, um den Behandlungserfolg vorherzusagen - und validierte, dass dies tatsächlich so war. „Mit welchem Medikament wir diese Möglichkeit erprobt haben, ist weniger relevant“, sagt Vollmuth. „Bevacizumab war hier nur ein Beispiel.“¹

Maschinelles Lernen verbessert Befundung

Als Leiter der Arbeitsgruppe „Computational Neuroimaging“, zu dem er 2017 ernannt worden war, machte sich Vollmuth daran, die Leistungsfähigkeit von KI für die radiologische Diagnostik zu demonstrieren. Dafür konnte er in Kooperation mit der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* auf MRT-Daten aus 38 europäischen Kliniken zurückgreifen. Er trainierte den KI-Algorithmus mit Daten aus Heidelberg und testete es anschließend mit Datensätzen aus anderen Kliniken. Dabei stellte er unter anderem fest, dass die KI-basierte dreidimensionale Quantifikation der Tumorgöße eine signifikant bessere Vorhersagekraft für das Ansprechen eines Tumors auf eine Behandlung hat als die bisher gültigen Kriterien des zweidimensional vermessenen *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO).² „Um die klinische Translation unseres Ansatzes zu fördern, haben wir ihn als anwendungsfähige Software in einer open-source-Datenbank zugänglich gemacht.“ Für die Arzneimittel-Zulassungsbehörden ist diese Translation freilich mit einem Zielkonflikt verbunden. Damit sie KI-Werkzeuge zum Einsatz in der klinischen Routine zulassen können, müssen diese so weit wie möglich standardisiert sein. Auf der anderen Seite sind KI-Werkzeuge nur dann sinnvoll, wenn sie immer weiter lernen und damit den ursprünglich vereinbarten Standard verlassen. „Das ist aktuell noch nicht gelöst“, sagt Vollmuth. „Die Behörden bemühen sich aber, dieses Phänomen der kontinuierlich lernenden KI regulatorisch abzubilden.“

Auch Schlaganfälle im Visier

Die Möglichkeiten maschinellen Lernens erforscht Philipp Vollmuth als Kooperationspartner eines europäischen Projektes auch in der Schlaganfalldiagnostik. Dieses Vorhaben zielt darauf ab, eine schnellere Diagnosestellung zu ermöglichen und insbesondere weniger spezialisierte Ärzte sowie kleinere Krankenhäuser bei der Diagnose von Schlaganfällen zu unterstützen. Durch die schnelle und zuverlässige Erkennung von Gefäßverschlüssen durch KI können Ärzte zügig eine korrekte Diagnose stellen und den Patienten gegebenenfalls für eine umgehende Therapie an ein spezialisiertes Schwerpunktkrankenhaus überweisen. Das wissenschaftliche Projekt

hat das Potenzial, die Schlaganfallbehandlung zu verbessern und die Patientenversorgung zu optimieren, indem es eine effiziente und präzise Unterstützung für die Diagnosestellung und eine schnellere Einleitung der geeigneten Therapiemaßnahmen bietet. In Zukunft wird Philipp Vollmuth seine vielversprechende Forschungsarbeit im vielfältigen Spektrum der Neuroradiologie nicht nur aufgrund des Life Sciences Bridge Award der Aventis Foundation noch intensiver betreiben können. Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung hat ihn Anfang 2023 mit einer ihrer *Clinician Scientist*-Professuren ausgezeichnet. Im Rahmen der zu etablierenden W3-Stiftungsprofessur beabsichtigt Philipp Vollmuth, innovative KI-basierte Lösungsansätze für die radiologische Diagnostik zu etablieren und deren klinische Translation zu ermöglichen.

Autor: Joachim Pietzsch, Wissenswort

¹ Kickingereeder P, Götz M, Muschelli J, Wick A, Neuberger U, Shinohara RT, Sill M, Nowosielski M, Schlemmer HP, Radbruch A, Wick W, Bendszus M, Maier-Hein KH, Bonekamp D. Large-scale Radiomic Profiling of Recurrent Glioblastoma Identifies an Imaging Predictor for Stratifying Anti-Angiogenic Treatment Response. *Clin Cancer Res.* 2016 Dec 1;22(23):5765-5771.

² Kickingereeder P, Isensee F, Tursunova I, Petersen J, Neuberger U, Bonekamp D, Brugnara G, Schell M, Kessler T, Foltyn M, Harting I, Sahn F, Prager M, Nowosielski M, Wick A, Nolden M, Radbruch A, Debus J, Schlemmer HP, Heiland S, Platten M, von Deimling A, van den Bent MJ, Gorlia T, Wick W, Bendszus M, Maier-Hein KH. Automated quantitative tumor response assessment of MRI in neuro-oncology with artificial neural networks: a multicenter, retrospective study. *Lancet Oncol.* 2019