Charakterisierung von Ergüssen mittels digitaler holografischer Mikroskopie als POCT geeignetes System für eine erste diagnostische Indikation und Gewinnung von morphologischen Zusatzinformationen

Die I. Medizinisch Klinik (Prof. Laugwitz) des Klinikums rechts der Isar behandelt Patient*innen mit Herz-und Lungenerkrankungen. Im Verlauf dieser Erkrankung kann es zu Ergussbildung in serösen Höhlen kommen, die in vielen Fällen punktiert wird. Der Heinz Nixdorf Lehrstuhl für Biomedizinische Elektronik (LBE, Prof. Hayden) am TranslaTUM und das Institut für Pathologie der TUM (kommis. Institutsdirektorin Prof. Mogler) wollen nun zusammen mit der I. Medizinischen Klinik anhand von Ergüssen die diagnostischen Qualitäten der digitalen holographischen Mikroskopie (DHM) prüfen, eines neuen dreidimensionalen Mikroskopieverfahrens. Zielmarke des Projektes, das von einem interdisziplinären Team durchführt wird (Mitarbeiter der Elektrotechnik, der Pathologie und der Klinik) ist die Etablierung der DHM als *point-of-care-testing* Verfahren (POCT). Zudem soll die DHM neue zelluläre Merkmale identifizieren, die die individuelle Risikoevaluation verbessern können.

Dazu läuft das Studienteilprojekt:

ZytoDHM Ergüsse: Charakterisierung von pleuralen, perikardialen und peritonealen Ergüssen mittels digitaler holografischer Mikroskopie. Ziel des Projektes ist die dreidimensionale Erfassung und Typisierung aller Zellen in Ergüssen und deren Quantifizierung. Dies soll helfen die biologischen Vorgänge in Ergüssen einzuordnen, um beispielsweise spezifische Entzündungsformen oder verschiedene Arten der Malignität nachzuweisen.

Ihre Aufgaben:

- Assistenz bei Rekrutierung und Aufklärung geeigneter Patient*innen (1. Med.)
- Aufbau des Studienprozesses im zytologischen Labor (Einführung und Unterstützung durch das Institut für Pathologie)
- Messen der Ergussproben mit dem DHM (Einführung und Unterstützung durch den Lehrstuhl für Biomedizinische Elektronik)

Beginn: ab September 2023

Dauer: 1 Jahr (keine Vollzeit-Tätigkeit)

Ansprechpartnerin in der Klinik: Dr. med. Ruth Thalmann (I. Med. Klinik, Bronchoskopie)

Ansprechpartner in der Pathologie: PD Dr. med. Gregor Weirich (Betreuer der Doktorarbeit)

Ansprechpartnerin im TranslaTUM: Ellen Emken (Biomedizinische Elektronik)

Zusammenfassung ZytoDHM Ergüsse:

Ergüsse in serösen Höhlen (Pleura-, Perikardhöhlen, Bauchhöhle) sind häufig. So erkranken allein in den USA ca. 1,5 Mio. Patient*innen jährlich an der häufigsten Ergussart, dem Pleuraerguss. Unabhängig vom Ort eines Ergusses dominieren drei Ergussursachen, und zwar Krebserkrankungen (27-35 %), Infektionen (25-30 %) und Herzinsuffizienz (17-22 %). Zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken werden Ergüsse oft punktiert. Die zytologische Untersuchung der Ergussflüssigkeit ermöglicht eine primäre diagnostische Einordnung bezüglich der Hauptursachen. In einigen Fällen kann jedoch mit der konventionellen Zytologie die Ursache nicht geklärt werden, obwohl die Grundtypen der Zellpopulationen im Erguss seit langem zytologisch charakterisiert sind, und somit Makrophagen von Mesothelzellen und Leukozyten unterschieden werden können. Auch biologische Varianten dieser Zellen werden zytologisch erkannt. Die Deutung dieser Spielformen als reaktiv bzw. degenerativ ist allerdings aus therapeutischer Sicht wenig hilfreich. Somit erklärt sich der

Bedarf nach weiterer Charakterisierung, die helfen kann biologische Ursachen zu verstehen. Anders verhält es sich mit malignen Ergüssen. Zum einen bilden Krebszellen in Ergüssen häufig typische Sekundärstrukturen aus wie *Cannon balls*, *Indian files* oder papilläre Verbände, mittels derer die Typisierung verschiedener Krebsarten erleichtert wir. Hierzu zählen Mammakarzinome, Urothelkarzinome und Schilddrüsenkarzinome. Weiterhin ermöglicht die bewährte Kombination aus konventioneller Zytomorphologie und Proteinmarkierung (*labeling*) in den meisten Fällen eine Krebstypisierung. Alle Markierungsverfahren (Imunhistochemie, In-situ-Hybridisierung, DNA- und RNA-Analytik) sind allerdings zeit- und kostenintensiv, abgesehen von einem erblichen Materialverbrauch. Dementsprechend kann sich der zeitliche Rahmen der zytologischen Diagnostik über eine Zeitspanne von wenigen Minuten (*imprint*) bis zu mehreren Tagen (Zellblock mit anschließenden omic-Verfahren) erstrecken. Unglücklicherweise kann dann der Versuch einer Krebstypisierung, die vor allem bei malignen Lymphomen mehrere Tage in Anspruch nimmt, ein Risiko durch Behandlungsverzögerung darstellen. Eine Echtzeitanalyse (*real-time*) würde in derartigen kritischen Fällen Abhilfe schaffen, ist aber bisher nicht verwirklicht. Die geplante ZytoDHM Studie an Ergüssen hat deshalb vor allem das Ziel, ein brauchbares flexibles und in jeder Hinsicht sparsames POCT bereitzustellen, das die riskante diagnostische Lücke schließt.

Diese translationale Studie wurde von der Ethikkommission der TUM bewilligt (EV 2022-156-S-KH).