

fokus: forschung neu vernetzen!

ab Seite 12

mit metabolomics
und KI gegen
volkskrankheiten

Seite 44

mit system gegen
suchterkrankungen

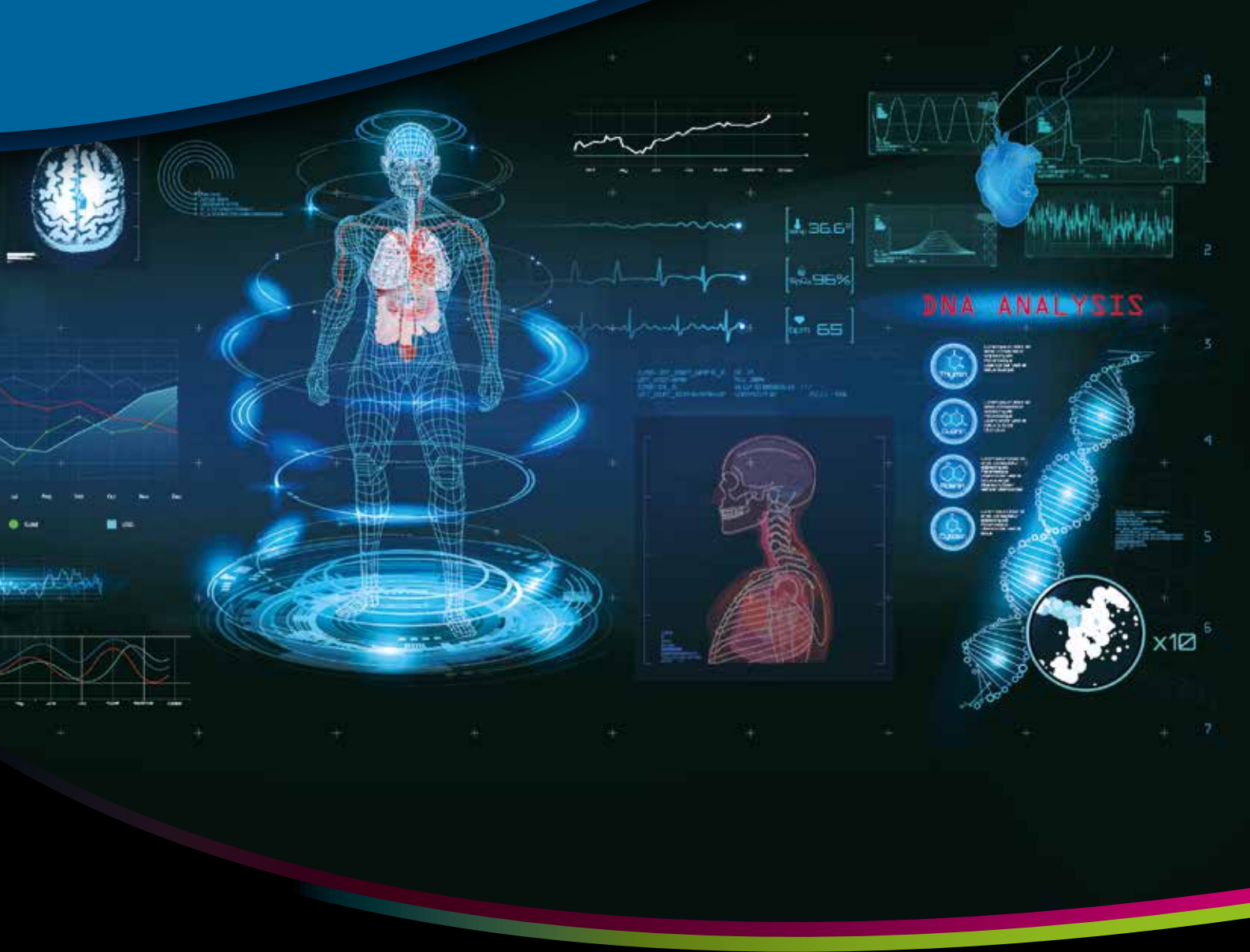
Seite 68

narben auf abwegen –
mit KI und omics die
fibrose ergründen

Seite 76

interviews mit
Beatrice Lugger
Katarzyna Bozek
Maike Sander
Oliver Stegle

Seite 8, 40, 64 und 92



gesundhyte.de

widmet sich der Suche nach Lösungen für die wichtigsten Herausforderungen des Gesundheitswesens von heute und konzentriert sich dabei auf Digitale Gesundheit und Systemmedizin, zwei junge Disziplinen, die als die Medizin der Zukunft gelten. Der Schlüssel liegt in der Kombination von Forschungsdaten aus dem Labor mit Daten aus der Versorgung – vom Labor bis zum Krankenbett. Innovative Technologien und Methoden werden den Weg für präzisere Vorhersagen und personalisierte Therapien ebnen. Dieser Ansatz wird bereits heute in der Onkologie erfolgreich eingesetzt und soll in Zukunft auf andere Krankheiten ausgeweitet werden. Dabei spielt der Aufbau einer robusten und standardisierten IT-Infrastruktur eine große Rolle, um den sicheren Austausch von Patientendaten zwischen Forschungsteams zu ermöglichen. Eine solche Infrastruktur wird auch helfen, den dringend benötigten effizienten Datenaustausch zwischen Kliniken und ambulanter Versorgung zu verbessern. Lesen Sie im Magazin gesundhyte.de, wie diese innovativen Wissenschaftszweige an Lösungen für unsere aktuellen und zukünftigen Herausforderungen in der Medizin arbeiten.



grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile – das gilt auch für die Entwicklung von Forschungslandschaften. Wer sich über verschiedene Disziplinen vernetzt, der bündelt Kräfte, erzielt Synergien und schafft Neues. Vernetzung verleiht dem medizinischen Fortschritt Schwung und lässt Forschungserfolge schneller bei den Menschen ankommen. Genau dieser Gedanke zieht sich wie ein roter Faden durch die Förderinitiativen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung.

Forschung neu vernetzen – das Motto dieser Ausgabe von gesundhyte.de – gilt ganz besonders für die Digitalisierung in der Medizin. Ein Herzstück dabei ist unsere Medizininformatik-Initiative, die der Digitalisierung in der Gesundheitsforschung enorme Schubkraft gibt. Anfang des Jahres startete sie in ihre Ausbau- und Erweiterungsphase mit dem klaren Ziel der noch intensiveren Vernetzung. Dabei geht es darum, die Initiative durch den engen Schulterschluss mit weiteren Vorreitern, allen voran dem Netzwerk Universitätsmedizin, zum Taktgeber für den Aufbau einer nationalen und dezentralen Forschungsdateninfrastruktur für Gesundheitsdaten zu machen.

Und damit Patientinnen und Patienten künftig nicht nur in universitätsmedizinischen Zentren von Innovationen profitieren, entwickeln die „Digitalen FortschrittsHubs Gesundheit“ Pilotmodelle für den Transfer in die ambulante Versorgung. Auch das funktioniert nur durch eine gute Vernetzung aller Partner in der regionalen Versorgung – von der Universitätsmedizin bis hin zur Hausarzt- oder Rehabilitationspraxis.

Der interdisziplinäre Austausch steht im Mittelpunkt vieler weiterer Maßnahmen, die unser Haus fördert. Ein Beispiel ist das Modellierungsnetz für schwere Infektionskrankheiten. Die SARS-CoV-2-Pandemie hat eindrücklich gezeigt, wie wichtig Modellrechnungen sind, um möglichst früh neue Erkenntnisse über die Entwicklung des Infektionsgeschehens und die Wirksamkeit von Gegenmaßnahmen zu gewinnen. Dafür müssen Fachleute aus Medizin, Mathematik und Informatik zusammenarbeiten.

Die aktuelle Ausgabe von gesundhyte.de gibt Ihnen vielfältige Einblicke, wie vernetzte Forschung mithilfe moderner Informationstechnologie den medizinischen Fortschritt beschleunigt. Lassen Sie sich begeistern von dem, was bereits möglich ist und in naher Zukunft möglich sein wird.

Bettina Stark-Watzinger

Mitglied des Deutschen Bundestages
Bundesministerin für Bildung und Forschung



grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,

selbst im Jahr 2023 sind die Nachwirkungen der Corona-Pandemie im Gesundheitswesen noch deutlich spürbar. Trotzdem gibt es Anlass, positiv in die Zukunft zu blicken: werden wir doch unserer Mission, das Gesundheitswesen zu stärken, einen großen Schritt näherkommen, wenn wir bisher schlummernde Potentiale mobilisieren.

Ein Beispiel: In Deutschlands größtem Universitätsklinikum, der Charité, werden täglich im laufenden Betrieb erhebliche Mengen an Routinedaten erhoben, die bisher meist nur punktuell und nicht ausreichend systematisch für die Forschung und Verbesserung der Versorgung genutzt werden. Dies ist leider kein Einzelfall und lässt sich auf viele weitere Krankenhäuser in Deutschland übertragen. Diesen Datensatz systematisch zu erschließen, würde einen enormen Gewinn darstellen. Zu diesem Zweck ist der Ausbau eines Netzwerkes zur sinnvollen, verantwortungsbewussten und zielführenden Nutzung erhobener Routinedaten unumgänglich. Die ersten Weichen sind bereits gestellt. Die Medizininformatik-Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung wurde 2018 zu dem Zweck gegründet die Digitalisierung in der Medizin für Versorgung und Forschung bestmöglich zu nutzen. Hierzu wurden an Universitätskliniken und Partnereinrichtungen Datenintegrationszentren aufgebaut und untereinander vernetzt. Mit der Verstetigung des Netzwerkes der Universitätsmedizin und der Integration/Zusammenführung der Datenintegrationszentren aus der Medizininformatik-Initiative, ist die klinische Vernetzung nun langfristig gesichert.

Eine weitere Fördermaßnahme aus der Medizininformatik-Initiative, an der die Charité maßgeblich beteiligt ist, unterstützt die Vernetzung innerhalb der Kliniken enorm: mit dem HiGHmed-Konsortium sollen neuartige, interoperable Lösungen in der Medizininformatik gefunden werden. Ziel ist es, medizinische Patientendaten für die klinische Forschung und Lehre zugänglich zu machen. Dies kommt einer besseren und zukunftsorientierten Patientenversorgung zugute. Es gilt also, die Digitalisierung in Deutschland voranzubringen, ohne das Wohl der Patient:innen dabei aus den Augen zu verlieren. Die Daten sind bereits im klinischen Kontext vorhanden, sie müssen nicht neu erhoben werden. Wir müssen nun dafür Sorge tragen, dass sie in der Forschung zielgerichtet und sicher verwendet werden. Die Strategie 2030 der Charité – „Rethinking Health“, zielt genau hierauf ab: *„Wir überwinden für eine Verbesserung der Gesundheitsversorgung disziplinäre, konzeptionelle und strukturell Grenzen. Wir verbinden hierbei Wissenschaft und Fürsorglichkeit [...] Wir zielen auf robuste und relevante Forschungsergebnisse und engagieren uns für das Vertrauen in die wissenschaftliche Erkenntnis.“*

Erfahren Sie mehr zu Fortschritten in Digitalisierung und Datenvernetzung in dieser interessanten neuen Ausgabe von gesundhyte.de.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre!

Prof. Dr. Heyo K. Kroemer

Vorstandsvorsitzender der Charité – Universitätsmedizin Berlin

vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,



Entweder wir finden einen Weg, oder wir machen einen. Was wie ein Motto einer deutschen Politikerin klingt, ist tatsächlich ein Ausspruch des karthagischen Feldherrn Hannibal Barkas (um 247–183 v. Chr.). Etwas friedfertiger könnten wir diesen Spruch mit dem Bonmot, „*wo ein Wille ist, ist auch ein Weg*“, übersetzen. So ist auch diese Ausgabe von gesundhyte.de zu verstehen. Forschung neu vernetzen bedeutet mit gutem Willen aller Beteiligten Bewährtes in der Gesundheitsforschung weiter zu entwickeln, aber auch alte durch neue Strukturen zu ersetzen. Es geht um das große Ganze, die Digitalisierung soll nun endlich auch im Gesundheitsbereich selbstverständlich werden.

Als vor knapp zehn Jahren Medizinerinnen und Forscher in Deutschland darüber sinnierten, wie man die immer komplexer werdende Gesundheitsdatenwelt erschließen könnte, schielte man neidisch über den Atlantik und zu unseren europäischen Nachbarn. Diese hatten schließlich schon viel länger, mutiger und engagierter die Digitalisierung im Gesundheitsbereich vorangetrieben. „*Entweder wir finden einen Weg, oder wir machen einen*“, wurde so quasi zum Motto der Gründungsväter der Medizininformatik. Undenkbar damals, dass tatsächlich die Universitätsmedizin der Motor der Digitalisierung im Gesundheitsbereich wird und den Takt vorgibt, wo staatlich vorgegebene Wege eher schleppend verfolgt wurden. Mit der Öffnung der Forschungsdatenplattform Gesundheit werden nun Daten aus der Universitätsmedizin der öffentlichen und industriellen Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellt. Knapp zehn Jahre an Infrastrukturentwicklung verbunden mit der Vorbereitung der regulatorischen Basis für die Nutzung von Gesundheitsdaten zu Forschungszwecken waren hier mitunter quälende Vorarbeiten, die nun endlich Frucht tragen.

Auch wenn wir die digitale Erschließung von Gesundheitsdaten aus der Krankenversorgung mit Fug und Recht als Meilenstein betrachten dürfen, gibt es noch viel zu tun. Die Vorbereitungen für einen europäischen Gesundheitsdatenraum sind im vollen Gange und vielleicht zum ersten Mal steht Deutschland nicht nur an der Außenlinie und schaut zu. Im Gegenteil: Gesundheitsdatenräume werden im Kontext von Gaia-X bereits gebaut, mit zwei deutschen Projekten sind wir in Deutschland federführend und gestaltend dabei. Daten aus der Primärversorgung sollen mit Daten aus der Pflege, mit selbstgemessenen Daten von smarten Geräten und mit selbsterhobenen Daten verbunden werden. Patientinnen werden so zunehmend zu Akteuren und Gestalterinnen im Gesundheitsdatenraum. Klima- und Umweltdaten werden mit Gesundheitsdaten vernetzt, was uns in die Lage versetzen wird, den Einfluss des individuellen Umfelds auf Krankheitsentstehung und -progression zu verstehen. Wir leben in spannenden Zeiten.

„*Indes sie forschten, röntgten, filmten, funkten, entstand von selbst die köstlichste Erfindung: der Umweg als die kürzeste Verbindung zwischen zwei Punkten*“, sagte Erich Kästner. So kommt nun die Digitalisierung der Gesundheit auf Umwegen endlich in Deutschland an, sicher verspätet, aber nicht zu spät. Auf dem Weg zum Gesundheitsdatenraum haben wir in Deutschland vielleicht den kürzesten Weg gefunden.

Ich wünsche Ihnen eine vergnügliche Lektüre der 15. Ausgabe von gesundhyte.de.

Ihr

Roland Eils

Chefredakteur gesundhyte.de

inhalt

grußwort	3	
Bettina Stark-Watzinger, Bundesministerin für Bildung und Forschung		
grußwort	4	
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Vorstandsvorsitzender der Charité – Universitätsmedizin Berlin		
vorwort	5	
Prof. Dr. Roland Eils, Chefredakteur, Gründungsdirektor des BIH-Zentrums Digitale Gesundheit an der Charité		
„ganz wichtig für forschler*innen ist verständlichkeit“	8	
Interview: Beatrice Lugger von Katharina Kalhoff		
fokus: forschung neu vernetzen!		
netzwerk universitätsmedizin: ziel ist die verstetigung	12	
Ausbau zur bundesfinanzierten Plattform für Entwicklung und Betrieb von Infrastruktur für multizentrische Forschung von Ralf Heyder		
das forschungsdatenportal für gesundheit FDPG	15	
Zugang zu Real World Routinedaten der deutschen Universitätskliniken von Hans-Ulrich Prokosch, Julian Gruendner, Marie Gebhardt, Karoline Buckow, Philip Kleinert und Sebastian Semler		
gesundheitsdaten für die forschung nutzbar machen	20	
Nachwuchsgruppen in der Medizininformatik-Initiative von Britta Sommersberg		
„POLARforschung“ mal anders	27	
Wie Polypharmazie und Arzneimitteltherapiesicherheit in der Medizininformatik-Initiative (MII) des Bundes analysiert werden von Daniel Neumann, Miriam Kesselmeier, Torsten Thalheim, Renke Maas, André Scherag und Markus Loeffler		
digitaler fortschrittsHUB LeMeDaRT – lean medical data gesundheitsdatenraum	32	
Die richtigen Daten zur richtigen Zeit am richtigen Ort von Joachim E. Fischer und André Baumgart		
meldungen aus dem BMBF	36	
„deep learning ermöglicht neue ansätze in der bilddatenanalyse“	40	
Interview: Katarzyna Bozek von Bettina Koblenz und Marco Leuer		
mit metabolomics und KI gegen volkskrankheiten	44	
Die Analyse von Metabolomics Profilen erlaubt die Vorhersage vieler Volkskrankheiten gleichzeitig von Thore Bürgel		
proteinstrukturvorhersage im AlphaFold-zeitalter	48	
Maschinelles Lernen ermöglicht eine „Strukturbiologie für alle“ von Filip König, Karel van der Weg und Holger Gohlke		
„tröpfchen-diät“ für die leber	52	
Der Blick in die Leberzelle zeigt neue molekulare Akteure und Mechanismen, die die Größe der Lipidtröpfchen regulieren – und enthüllt so die grundlegende Pathologie von Fettlebererkrankungen von Nachiket Vartak		

news aus dem BIH	58	
EpiBlok entwickelt Gentherapie gegen Epilepsie Firmenporträt: EpiBlok Therapeutics GmbH von Stefanie Seltmann	62	
„vernetzung ist das modell der zukunft“ Interview: Maike Sander, Max Delbrück Center von Jutta Kramm und Jana Schlütter	64	
mit system gegen suchterkrankungen SysMedSUDs: Ein systemmedizinischer Ansatz zur Erforschung von Resilienz- und Pathomechanismen bei Substanzkonsumstörungen von Lea Zillich, Eric Poisel und Rainer Spanagel	68	
begleiterkrankungen der schizophrenie mit maschinellern lernen auf der spur Identifizierung multimodaler Komorbiditätssignaturen bei Psychosen: das COMMITMENT-Projekt von Emanuel Schwarz und Andreas Meyer-Lindenberg	72	
narben auf abwegen – mit KI und omics die fibrose ergründen Der synergistische Einsatz von KI der Einzelzell-Sequenzierung und räumlicher Proteomik zeigt die Organfibrose in nie erreichtem Detail von Ivan G. Costa, Rafael Kramann, Rebekka Schneider und Victor Puelles	76	
HiGHmed news	80	
mehr als ein künstliches netzwerk Das Modellierungsnetz für schwere Infektionskrankheiten (MONID) stellt sich vor von Jan Ole Berndt, Veronika Bierbaum, Tim Conrad, Jan Hasenauer, André Karch, Mirjam Kretzschmar, Martin Kühn, Alexander Kuhlmann, Berit Lange, Neele Leithäuser, Rafael Mikolajczyk, Kai Nagel, Viola Priesemann, Markus Scholz und André Calero Valdez	84	
das de.NBI-netzwerk Fortsetzung der Aktivitäten als verstetigte Bioinformatik-Infrastruktur von Alfred Pühler, Alexander Sczyrba und Andreas Tauch	89	
GHGA – das deutsche humangenom-phänomarchiv Interview: Oliver Stegle von Ulrike Träger, Jan Eufinger und Nicole Schatlowski für das GHGA-Konsortium	92	
von der KI-forschung in die KI-versorgung Gesundheit und Wertschöpfung durch Künstliche Intelligenz von Karsten Hiltawsky und Susanne Boll	96	
events	100	
news	108	
impressum	109	
wir über uns	110	
kontakt	111	

„ganz wichtig für forscher*innen ist verständlichkeit“

Interview mit Beatrice Lugger, Direktorin des Nationalen Instituts für Wissenschaftskommunikation (NaWik) in Karlsruhe

Wissenschaft sollte allgemeinverständlich sein. Gute Kommunikation hilft Forschenden, ihre Themen in die Bevölkerung zu bringen. Dafür müssen sie ihre Fachergebnisse in die Alltagssprache übersetzen und gleichzeitig die Kernbotschaft erhalten. Für einen Dialog mit der Bevölkerung fehlen vielen Wissenschaftler*innen aber die Grundlagenkenntnisse. Beatrice Lugger und ihr Team am Nationalen Institut für Wissenschaftskommunikation (NaWik) in Karlsruhe haben es sich zur Aufgabe gemacht, die Kommunikationsfähigkeit von Wissenschaftler*innen zu fördern.

gesundhyte.de: Wie definieren Sie „Wissenschaftskommunikation“?

Beatrice Lugger: Was unter Wissenschaftskommunikation zu verstehen ist, da scheiden sich nach wie vor die Geister. Erstens gibt es die interne Wissenschaftskommunikation, also die innerwissenschaftliche Fachkommunikation. Und zweitens gibt es die sogenannte externe Wissenschaftskommunikation, die sich in Richtung Öffentlichkeit und Medien richtet. Und in der externen Wissenschaftskommunikation gibt es auch wieder zwei Gruppen: zum einen die Forscher*innen und Kommunikator*innen, die aus der Wissenschaft herauskommunizieren. Sie

sind Teil des Forschungssystems und können nicht objektiv sein. Und deswegen brauchen wir ergänzend den Blick von außen, den Wissenschaftsjournalismus, der einordnen, kritisieren und zum Hintergrund befragen kann. Häufig werden auch weitere Akteur*innen zur externen Wissenschaftskommunikation gerechnet, etwa Jurist*innen, verschiedene Stakeholder*innen, die Wirtschaft, Bürger*innen, aber auch Populist*innen.

gesundhyte.de: Welche Tipps geben Sie Wissenschaftler*innen am NaWik für Wissenschaftskommunikation?

Beatrice Lugger: Zum einen haben wir fünf Dimensionen ausgemacht, die vor jedweder kommunikativen Situation wesentlich sind, damit diese gelingen kann. Das sind Ziel, Zielgruppe, Medium, Stil und das Thema. Diese haben wir am NaWik in die Form eines Pfeils gepackt, der veranschaulicht, dass alle fünf zusammen- und voneinander abhängen. Wenn zum Beispiel das Medium mehr Forschungstiefe erlaubt, kann ich beim Thema auch ein bisschen spezifischer werden. Wenn zum Beispiel mein Ziel ist, das Publikum für Wissenschaft zu begeistern, sind zu viele Fakten und Zahlen als Stilelement potenziell eher hinderlich. Es ist also wichtig, sich bewusst zu machen, dass jede kommunikative Situation eine andere ist, und man nie davon ausgehen kann, dass man alles im Griff hat, nur weil man prinzipiell kommunizieren kann.

Daneben ist für Forscher*innen ganz wichtig: Verständlichkeit, Verständlichkeit, Verständlichkeit. Ein guter Tipp ist, sich vor einem Interview griffige Kernbotschaften zurechtzulegen und diese im Freundes- und Bekanntenkreis, also bei wissenschaft-

„Was unter Wissenschaftskommunikation zu verstehen ist, da scheiden sich nach wie vor die Geister.“



Beatrice Lugger und ihr Team am Nationalen Institut für Wissenschaftskommunikation (NaWiK) in Karlsruhe haben es sich zur Aufgabe gemacht, die Kommunikationsfähigkeit von Wissenschaftler*innen zu fördern (Foto: © NaWiK).

lichen Laien, vorab zu testen. Das hilft zu erkennen, welche Kernbotschaft verstanden wird und ein Thema besonders gut transportieren kann.

gesundhyte.de: Welche weiteren Aspekte sind in der Wissenschaftskommunikation besonders wichtig?

Beatrice Lugger: Gerade Wissenschaftler*innen sollten wissen, wie Medien funktionieren. Das kann auch bedeuten zu wissen: „Ich muss nicht jedes Interview geben“. Und natürlich kann man auch Fehler machen: zum Beispiel ein Thema überzuerkaufen, also mehr an potenziellen Lösungen zu versprechen, als der Forschungsstand tatsächlich aussagt. Eine Perspektive ist zentral und Teil des NaWiK-Pfeils: Kommunikation muss immer die Zielgruppe im Auge haben. Ein weiterer Aspekt, den ich unbedingt benennen möchte, ist: Zuhören. Kommunikation bedeutet immer auch, ein offenes Ohr zu haben, denn nur so bekommt man mit, was das Gegenüber denkt, und kann bestenfalls in seiner Kommunikation auch darauf eingehen.

gesundhyte.de: Kann jede*r Wissenschaftskommunikation erlernen?

Beatrice Lugger: Es muss nicht jede*r später vor der Kamera stehen, aber zu wissen, wie Wissenschaftskommunikation funktioniert, wer die Akteur*innen sind und wie sie agieren und wie die Abstimmung mit der eigenen Kommunikationsabteilung abläuft, halte ich für essentiell. Deswegen empfehle ich allen Forschenden, sich mit den Grundlagen der Wissenschaftskommunikation zu beschäftigen. Wie sonst im Leben auch, ist nicht jede*r talentiert für alles, aber mit den Grundlagen kann und sollten sich alle Wissenschaftler*innen vertraut machen.

Abbildung 1: Der NaWiK-Pfeil visualisiert die fünf zentralen Dimensionen der Wissenschaftskommunikation.

(Quelle: © NaWiK).



„Kommunikation bedeutet immer auch, ein offenes Ohr zu haben, denn nur so bekommt man mit, was das Gegenüber denkt, und kann bestenfalls in seiner Kommunikation auch darauf eingehen.“

gesundhyte.de: Welche Chancen birgt die Wissenschaftskommunikation für Wissenschaftler*innen?

Beatrice Lugger: Zum einen bekommt man eine Einschätzung, was andere Menschen von der eigenen Forschung halten, besonders in dialogischen Formaten der Kommunikation. Ein anderer Mehrwert ist auch die Anerkennung, die Reputation, die mit zunehmender Sichtbarkeit der eigenen Forschung verbunden sein kann. Und drittens kann man mit Kommunikation über Wissenschaft in Teilen der Gesellschaft ein etwas besseres Verständnis dafür schaffen, wie Forschung eigentlich funktioniert und dass Fortschritte in einem Prozess von Vorwärts- und Rückwärtsschritten oft langsam und mühevoll erarbeitet werden müssen.

gesundhyte.de: Auf welche Risiken sollten Wissenschaftler*innen in ihrer Kommunikation achten?

Beatrice Lugger: Forschende wurden in den vergangenen Jahren zunehmend öffentlich diffamiert bis bedroht. Sogar, wenn man als Wissenschaftler*in nicht selbst in Social Media aktiv ist, kann man gefunden werden – etwa über die E-Mail-Adresse. Man braucht ein dickes Fell, um mit solchen Beleidigungen und Bedrohungen umzugehen. Es gibt zum einen den Plan von „Wissenschaft im Dialog“ mit dem Bundesverband Hochschulkommunikation, eine Anlaufstelle für solche Situationen zu schaffen. Zum anderen haben wir vom NaWik innerhalb des WissKon-Netzwerks, dem Netzwerk für kommunizierende Wissenschaftler*innen, einen Mayday-Button eingeführt: Über diesen kann man um Hilfe und Rat aus der WissKon-Community bitten. Natürlich sollte man in solchen Situationen außerdem immer die eigene Pressestelle informieren und kann um Rat und Unterstützung bitten.

gesundhyte.de: Wie wird man ein*e gute*r Wissenschaftskommunikator*in?

Leif Erik Sander über seine eigenen Kommunikationserfahrungen während der Pandemie:

„Ich habe den Eindruck, dass Wissenschaftskommunikation während der Pandemie einen sehr hohen Stellenwert hatte und auch weiterhin hat. Auf der anderen Seite lief die Kommunikation während der Pandemie unter dem Eindruck von sehr intensiv geführten gesellschaftlichen Debatten und Auseinandersetzungen, und deswegen war Informationsvermittlung nicht immer ganz einfach. Selbst wenn man versuchte, neutrale Informationen zu vermitteln, wurden Aussagen häufig mit Meinungen und bestimmten Implikationen vermengt. Wenn man das mit Kommunikation in vor-Pandemie-Zeiten oder über nicht-pandemische Themen vergleicht, beispielsweise in der Krebsmedizin oder ähnlichem, dann waren das schon sehr spezielle Rahmenbedingungen für Wissenschaftskommunikation. Trotzdem ist es wichtig, auch in Situationen mit erhöhtem gesellschaftlichem Druck auf Forschung und Wissenschaft, einfach die Informationen, die verfügbar sind, zeitgerecht zu kommunizieren. Wenn neue Informationen verfügbar werden, sich auch wieder zu korrigieren oder ein Update zu geben. Rückblickend war das schon intensiv und teilweise auch schwierig. Aber insgesamt, denke ich, war es wichtig, dass die Wissenschaft auch in der schwierigen Situation der Pandemie versucht hat, die Bevölkerung in der Kommunikation mitzunehmen.“



Leif Erik Sander ist Prof. für Infektiologie an der Charité und Leiter der Arbeitsgruppe für personalisierte Infektionsmedizin am Berlin Institute of Health in der Charité (BIH).



Abbildung 2: Einfach, kurz, lebendig und strukturiert fasst das NaWik-Kleeblatt die Regeln für verständliche Kommunikation zusammen (Quelle: © NaWik).

Beatrice Lugger: Es ist unbedingt sinnvoll, sich im eigenen Haus umzuhören, was es vor Ort an Fortbildungsmöglichkeiten gibt. Ansonsten lohnen sich natürlich unsere Kurse am NaWik – von Basiswissen, über Social Media, von Präsentieren oder Interview- und Medientraining; die ganze Bandbreite bis hin zu Wissenschaftskommunikation in Förderanträgen. Den Grundlagenkurs gibt es zudem bereits als E-Learning Angebot. Er kann komplett online zeit- und ortsunabhängig absolviert werden, ist also ideal in den Forschungsalltag integrierbar. Weitere E-Learning-Kurse werden in Anlehnung an unser Seminarportfolio schon Anfang 2023 folgen.

gesundhyte.de: Welche Kurse am NaWik sind denn besonders beliebt?

Beatrice Lugger: Das sind Basiskurse und Social-Media-Kurse, die sind momentan ganz oben. Insgesamt ist die Nachfrage der Seminartypen durchaus dynamisch. In den letzten zwei Jahren hat das Thema Visualisieren zum Beispiel stark zugenommen.

„Gerade Wissenschaftler*innen sollten wissen, wie Medien funktionieren.“

gesundhyte.de: Warum haben Sie sich selbst für eine Karriere in der Wissenschaftskommunikation entschieden?

Beatrice Lugger: Der Hauptgrund ist, dass ich unglaublich neugierig bin und mich nach meinem Chemiestudium thematisch nicht auf einen kleinen Fachbereich festlegen wollte. Und das andere ist, dass ich einfach gerne kommuniziere. Ich habe tatsächlich, man glaubt es nicht, beim Arbeitsamt noch einen Talentetest gemacht, und da kam auch raus: Kommunikation ist bei mir ein starkes Talent. Und dann bin ich eben meinen Weg gegangen. Für mich bedeutet meine jetzige Arbeit auch permanente eigene Fortbildung, und das ist richtig cool.

Das Interview führte Katharina Kalhoff.

Kontakt:

Beatrice Lugger

Geschäftsführerin Nationales Institut
für Wissenschaftskommunikation
lugger@nawik.de

www.nawik.de

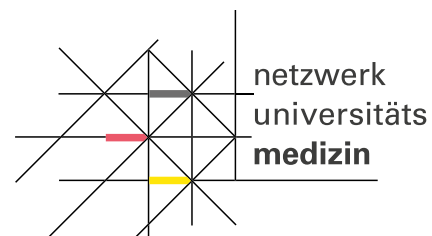
netzwerk universitätsmedizin: ziel ist die verstetigung

Ausbau zur bundesfinanzierten Plattform für Entwicklung und Betrieb von Infrastruktur für multizentrische Forschung

von Ralf Heyder

Das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) wurde im April 2020 im Rahmen einer Projektförderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) als ad hoc-Reaktion auf die erste COVID-19-Infektionswelle gegründet. Auftrag ist die Koordinierung der nationalen universitätsmedizinischen COVID-19-Forschung unter Einbeziehung aller Fachdisziplinen und Standorte der Universitätsmedizin (Abbildung 1). Die Patient*innenversorgung und das Pandemiemanagement sollen unmittelbar

mit vom Netzwerk generierter bzw. aufbereiteter Evidenz sowie praxistauglichen Lösungen unterstützt werden. Dabei ist die Stärkung der „Pandemic Preparedness“ des Versorgungs- und Forschungssystems ein wichtiges Ziel. Hierzu entwickelt und betreibt das NUM u.a. Forschungsinfrastrukturen (FIS) für die Erhebung, Haltung und Nutzung medizinischer Forschungsdaten. Ein wichtiger Partner ist dabei die Medizininformatik-Initiative (MII).



Dauerhafte Bundesförderung am Horizont

Das NUM ist zum 1. April 2020 mit einer klassischen Projektförderung in seine erste Förderperiode gestartet. Das warf schnell die Frage auf, wie die im NUM entstehenden standortübergreifenden FIS nach dem Auslaufen der Förderung erhalten werden können. Auch andere Projektförderungen des Bundes, die Forschungsinfrastrukturen zum Gegenstand haben, stehen vor der gleichen Herausforderung. Ein Beispiel dafür ist die MII.

Das NUM wird seit 1. Januar 2022 in einer zweiten Förderperiode fortgeführt, die Mitte 2025 enden wird. Im Zuge dieser Bewilligung hat das BMBF seinen Willen bekundet, das Netzwerk über die zweite Förderperiode hinaus zu verstetigen. Damit würde

Abbildung 1: Die Netzwerkpartner im NUM (Quelle: Koordinierungsstelle Netzwerk Universitätsmedizin).





Weil das Netzwerk Universitätsmedizin zu COVID-19 die Expert*innen aller 36 Universitätskliniken vernetzt, ihre Forschungsaktivitäten bündelt und Infrastruktur für gemeinsame Datennutzung aufbaut, kann künftigen Pandemien schlagkräftiger begegnet werden (Foto: AdobeStock © Robert Kneschke).

der Bund erstmals unbefristet eine Struktur fördern, welche die gesamte deutsche Universitätsmedizin umfasst. Daher sind die geschaffenen Strukturen für die beabsichtigte Verstetigung anzupassen. Dies impliziert drei zentrale Handlungsfelder:

1. Das Aufgaben- bzw. Themenspektrum des NUM über COVID-19 hinaus thematisch zu öffnen.
2. Die bisher auf das akute Krisenmanagement ausgerichtete NUM-Governance in Richtung einer verstetigten, dauerhaften Netzwerkarbeit umzubauen.
3. Die im NUM entstandenen FIS weiter zu konsolidieren, um „state of the art“-Forschung in unterschiedlichen Themenbereichen zu ermöglichen.

Infrastruktur für vernetzte Forschung als Kernaufgabe

Die Konsolidierung und Weiterentwicklung der FIS im NUM ist in sieben Teilprojekten organisiert, die gemeinsam die sog. „Infrastrukturlinie“ des NUM bilden:

1. NUM Klinische Epidemiologie- und Studienplattform (NUKLEUS): Diese Plattform unterstützt die standardisierte Erhebung und Bereitstellung von prospektiv im Rahmen klinischer (Beobachtungs-)Studien gewonnenen Daten, Bildern, Bioproben und daraus gewonnener Informationen. Sie setzt technisch und konzeptionell auf der Studienplattform des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung e. V. (DZHK) auf.

2. NUM-Datenintegrationszentren (NUM-DIZ): Zum 1.1.2023 wurde die Förderung der DIZ aus der MII in das NUM überführt. Dies eröffnet den DIZ die Perspektive auf eine verstetigte und damit dauerhafte Bundesförderung auch über das Ende der laufenden dritten Förderperiode der MII hinaus, die nach derzeitiger Planung 2026 endet. Dabei erfolgt die Weiterentwicklung der DIZ auch weiterhin federführend durch die bewährten Strukturen der MII.
3. NUM-Routinedatenplattform (NUM-RDP): Sie zielt auf die (retrospektive) Gewinnung von Behandlungsdaten zu COVID-19 aus den klinischen Primärsystemen ab. Das Projekt wird in enger Kooperation mit der MII durchgeführt und setzt auf deren Vorarbeiten auf, indem es u. a. die DIZ durch eine zentrale Datenzusammenführungskomponente ergänzt und verbindet.
4. Radiological Cooperative Network (RACOON): Auf dieser Plattform haben sich alle universitären Radiologien Deutschlands zusammengeschlossen, um radiologische Bild- und Befunddaten zu COVID-19 standortübergreifend strukturiert zu erfassen und dadurch große Datensätze für die gemeinsame Forschung und das Trainieren von Algorithmen verfügbar zu machen.
5. AKTIN-Notaufnahmeregister (AKTIN@NUM): Das Register existierte bereits vor der Gründung des NUM und wurde durch die NUM-Förderung weiter ausgebaut. Es stellt Behandlungsdaten aus dem spezifischen Setting der Notaufnahmen für Forschungsvorhaben bereit.

6. NUM Genomic Pathogen Surveillance and Translational Research (GenSurv): In dieser Plattform werden Sequenzierungs- und Metadaten von SARS-CoV-2-Varianten gesammelt, um z. B. die Surveillance bzgl. neu auftretender Virusvarianten mit Hilfe von Verbreitungsanalysen zu unterstützen.
7. Nationales Obduktionsnetzwerk (NATON): Diese Service-, Experten- und Entwicklungsplattform sammelt Daten und Bioproben aus Autopsien und betreibt hierzu ein Register.

Modulare Forschungsinfrastrukturentwicklung erfordert Integrations- und Harmonisierungsprozesse

Am Zuschnitt dieser Teilprojekte wird die zentrale Herausforderung deutlich, die NUM und MII in den nächsten Jahren gemeinsam lösen müssen. Medizinische Forschungsdaten sind extrem heterogen. Sie gehen weit über „real world data“ hinaus. Entsprechend adressieren die aktuellen NUM-FIS jeweils unterschiedliche Datenarten (beispielsweise Bildgebung oder Medikation) und unterschiedliche Wege der Datengewinnung (prospektiv vs. retrospektiv) sowie unterschiedliche Datenentstehungssettings (Notaufnahmen, Radiologien etc.).

Der Ansatz, dieses sehr breite und heterogene Feld über die Entwicklung von FIS in mehreren parallel arbeitenden Teilprojekten zu erschließen, bringt Geschwindigkeit, birgt aber auch Risiken. Die Teilprojekte dürfen nicht zu neuen, untereinander nicht verbundenen Datensilos werden. Notwendig ist daher eine Dachstruktur, die u. a. Record Linkage, Interoperabilität und Skalierungsfähigkeit über möglichst weitgehend harmonisierte technische Grundlagen ermöglicht. Ein entsprechendes Governance Framework, das die notwendigen Integrations- und Harmonisierungsprozesse unterstützt, wird derzeit im NUM implementiert.

Eine zweite Governance-Herausforderung ist die Abstimmung der Arbeiten von NUM und MII, die aktuell parallele Organisations- und Entscheidungsstrukturen haben. **Hierzu haben NUM und MII im Rahmen der letzten MII-Beantragung u.a. folgende Vereinbarungen getroffen:**

- Durchführung gemeinsamer Schulungsmaßnahmen (z. B. IT-Sicherheit, Einwilligungsmanagement)
- Anbindung der klinischen Community des NUM an die Arbeit in der MII, insbesondere
 - a) für die Arbeit am Kerndatensatz,
 - b) für die Durchführung von Datennutzungsprojekten

- Gemeinsame Nutzung und Weiterentwicklung wechselseitig geförderter Infrastrukturen
- Betrieb gemeinsamer Arbeitsgruppe(n) von MII und NUM
- Kooperation und Konvergenz auf Ebene der Governance von NUM und MII, insbesondere durch wechselseitige Repräsentanz in den relevanten Entscheidungsgremien

Ein bereits sichtbarer Umsetzungsschritt in dieser Kooperation ist die Etablierung einer von NUM und MII gemeinsam geleiteten Koordinierungsgruppe für Gesundheitsforschungsdateninfrastruktur (GFDI), in die weitere relevante nationale Initiativen (z. B. Deutsche Zentren für Gesundheitsforschung (DZG), Nationale Forschungsdateninfrastruktur (NFDI), Nationale Centren für Tumorerkrankungen (NCT)/Nationale Dekade gegen Krebs (NDK), aber auch Akteure aus dem Bereich der staatlichen Gesundheitstelematik wie Gematik und BfArM) in diesem Feld eingebunden sind. Dieses Gremium dient der übergreifenden Abstimmung, um Synergien zu nutzen und Doppelarbeiten zu vermeiden.

Fazit

Das NUM ist im Verbund mit der MII und seinen zahlreichen weiteren Kooperationspartnern hervorragend aufgestellt, um die Entwicklung von FIS für vernetzte biomedizinische Forschung voranzutreiben – bundesweit und im Interesse der gesamten deutschen Universitätsmedizin. Dieser Aufbau braucht allerdings einen langen Atem, denn Deutschland muss erhebliche Rückstände in der Digitalisierung aufholen. Die in Aussicht gestellte dauerhafte Förderung durch den Bund brächte dafür die notwendige Kontinuität. Sie böte zudem die Chance, die von MII und NUM aufgebauten Infrastrukturkomponenten in einem integrierten, von der gesamten Universitätsmedizin getragenen Governance- und Finanzierungs-Framework zu verstetigen. Hierzu muss allerdings die Universitätsmedizin in der laufenden Förderperiode des NUM zunächst die Voraussetzungen schaffen. Dazu gehört insbesondere die enge Verschränkung von NUM und MII.

Kontakt:



Ralf Heyder

Leitung Koordinierungsstelle
Netzwerk Universitätsmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
ralf.heyder@charite.de

www.netzwerk-universitaetsmedizin.de

das forschungs- datenportal für gesundheit FDPG

Zugang zu Real World Routinedaten der deutschen Universitätskliniken

von Hans-Ulrich Prokosch, Julian Gruendner, Marie Gebhardt, Karoline Buckow,
Philip Kleinert und Sebastian Semler

Das Deutsche Forschungsdatenportal für Gesundheit (FDPG) wurde im Oktober 2022 als zentrales Zugangsportale zu den Datenschätzen der Universitätskliniken vorgestellt.¹ Forscher:innen aus der Universitätsmedizin können ab sofort dieses Zugangsportale nutzen. Im Mai 2023 soll der Zugang zum Portal auch für Forscher:innen außerhalb der deutschen Universitätskliniken ermöglicht werden.

Damit ist ein großes Ziel der Medizininformatik-Initiative (MII) erreicht: ein deutschlandweites, föderiertes Netzwerk, welches den zentralen Zugang zu den in den elektronischen Krankenakten aller deutschen Universitätskliniken dokumentierten Daten anbietet. Das schafft neue standortübergreifende datenbasierte Forschungsmöglichkeiten. Derzeit haben 31 deutsche Universitätskliniken lokale Datenintegrationszentren (DIZ) eingerichtet, die sich an dieses Portal angeschlossen haben. Weitere acht DIZ werden in den kommenden Jahren etabliert. Auch sie können zukünftig den Datenschatz bereichern. In den letzten fünf Jahren wurden viele Hürden überwunden, um den rechtlichen und organisatorischen Rahmen sowie die Softwarekomponenten für eine sichere Umsetzung von dezentralen und zentralen Datennutzungsprozessen zu implementieren. Nachfolgend präsentieren wir die wichtigsten Vorarbeiten, die zum Erfolg des Portals beigetragen haben, stellen die aktuellen Module und Funktionalitäten des FDPG vor und gehen auf „Lessons Learned“ ein, die wir in den ersten durchgeführten Datennutzungsprojekten gewinnen konnten.

¹ www.forschen-fuer-gesundheit.de

Die Herausforderungen

Der Aufbau des FDPG wurde begleitet von vielen Standardisierungs- und Harmonisierungsaktivitäten in den vom Nationalen Steuerungsgremium der MII ins Leben gerufenen Arbeitsgruppen „Data Sharing“, „Consent“ und „Interoperabilität“. Die erste Hürde: Die datenschutzkonforme informierte Einwilligung der Erkrankten. Nur mit dieser modularen, breiten Einwilligung der Patient:innen zur Nutzung ihrer in den Kliniken dokumentierten Routinedaten für die Forschung (MII Broad Consent, siehe auch *gesundhyte*, Ausgabe 14, Seite 21ff) dürfen Daten überhaupt erst die Standorte der Universitätsmedizin in pseudonymisierter Form verlassen. Zur juristischen Absicherung der Herausgabe von Daten und Bioproben, aber auch der dezentralen Bereitstellung von Ergebnissen verteilter Auswertungen, erfolgte durch die Arbeitsgruppe „Data Sharing“ eine deutschlandweite Abstimmung von Regelungen und Strukturen für die Nutzung von Patientendaten und Bioproben (einheitliche Nutzungsordnung, standardisierter Datennutzungsantrag und Nutzungsvertragsvorlage). In der Arbeitsgruppe „Interoperabilität“ wurden gemeinsam weitere Hürden abgebaut. Hier wurden technische Spezifikationen (sogenannte FHIR Implementation Guides) für die Basis- und ersten Erweiterungsmodule eines deutschlandweit abgestimmten Kerndatensatzes (Person, Fall, Diagnosen, Prozeduren, Labor, Medikation, Einwilligung, Bioproben und Intensivmedizinische Daten) erarbeitet.²

² www.medizininformatik-initiative.de/de/ueber-die-initiative/ergebnisse

Mit der FDPG hat die MII ihr wichtigstes Ziel erreicht: Klinische und translationale Forscher:innen in der Medizin und verwandten Wissenschaftszweigen zu unterstützen, indem der Zugang zu klinischen Patientendaten aus allen deutschen Universitätskliniken über ein zentrales Zugangsportal ermöglicht wird, das es Wissenschaftler:innen erlaubt

- einen Überblick über die in allen DIZ verfügbaren Daten und Datentypen zu erhalten,
- ihre Kohorte für eine geplante Forschungsanalyse genau zu charakterisieren,

- Machbarkeitsabfragen durchzuführen, um den Umfang der passend verfügbaren Patientendatensätze zu ermitteln,
- Datennutzungsanträge zu formulieren, um Daten von allen integrierten DIZ anzufordern und letztendlich den passenden Zugang zu den beantragten Daten für ihre Forschungsprojekte zu erhalten.

In den Forschungsprojekten können dann, je nach datenschutzrechtlich gegebener Nutzungsgrundlage, entweder verteilte Auswertungen durchgeführt werden (der Algorithmus „geht dann zu den Daten“, die Daten verlassen die Standorte nicht) oder aber zentrale Auswertungen (bei Vorliegen der Patienteneinwilligung – Broad Consent – können die Daten „zum Algorithmus gehen“ und diesem in einer zentralen Datenbank zur Verfügung gestellt werden).

Aufbau des Forschungsdatenportals

Das FDPG besteht aus drei Modulen. Erstens, einem deutschlandweiten Machbarkeitstool, das auf Vorarbeiten aus dem mit dem Netzwerk für Universitätsmedizin gemeinsam durchgeführten CODEX-Projekt (Prokosch *et al.*, 2022a) und dem MII-Projekt ABIDE_MI (Aligning Biobanks and Data Integration Centers Efficiently, Prokosch *et al.*, 2022b) aufsetzt. Mit diesem Tool lassen sich klinische Patientenparameter auswählen, anhand derer eine für ein Forschungsprojekt benötigte Kohorte charakterisiert wird. Forscher:innen können so über alle Unikliniken hinweg abfragen, wie viele Patientendatensätze jeweils von den einzelnen Standorten zu dem geplanten Projekt beigesteuert werden könnten. Es wurde auf der Basis von Anregungen aus Arbeitsgruppen der MII weiterentwickelt und erfolgreich in den FDPG-Gesamtrahmen integriert.

Beim zweiten Modul handelt es sich um ein Forschungsprojekt-Antragsmanagement-Modul. Es wurde von einem kommerziellen Softwareentwicklungspartner (Appsfactory GmbH) entwickelt. Als drittes Modul wurde ein Transparenzregister eingerichtet. Das ist eine Webseite, die die durchgeführten Forschungsprojekte für Patient:innen sichtbar und verständlich



Abbildung 1: Machbarkeitstool, Patienteninformation und Projektregister als wichtige Komponenten des FDPG (Quelle: <https://forschen-fuer-gesundheit.de>).

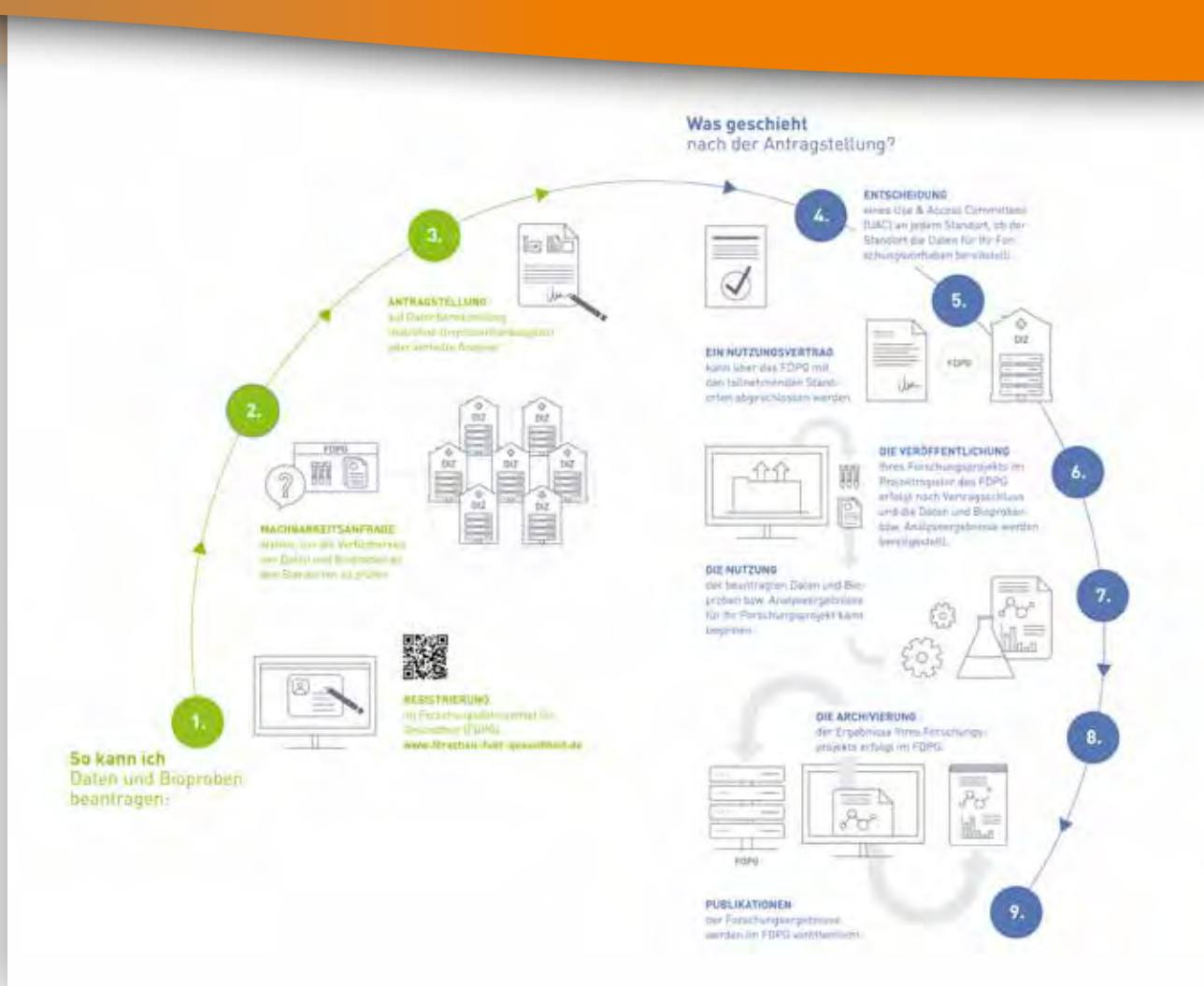
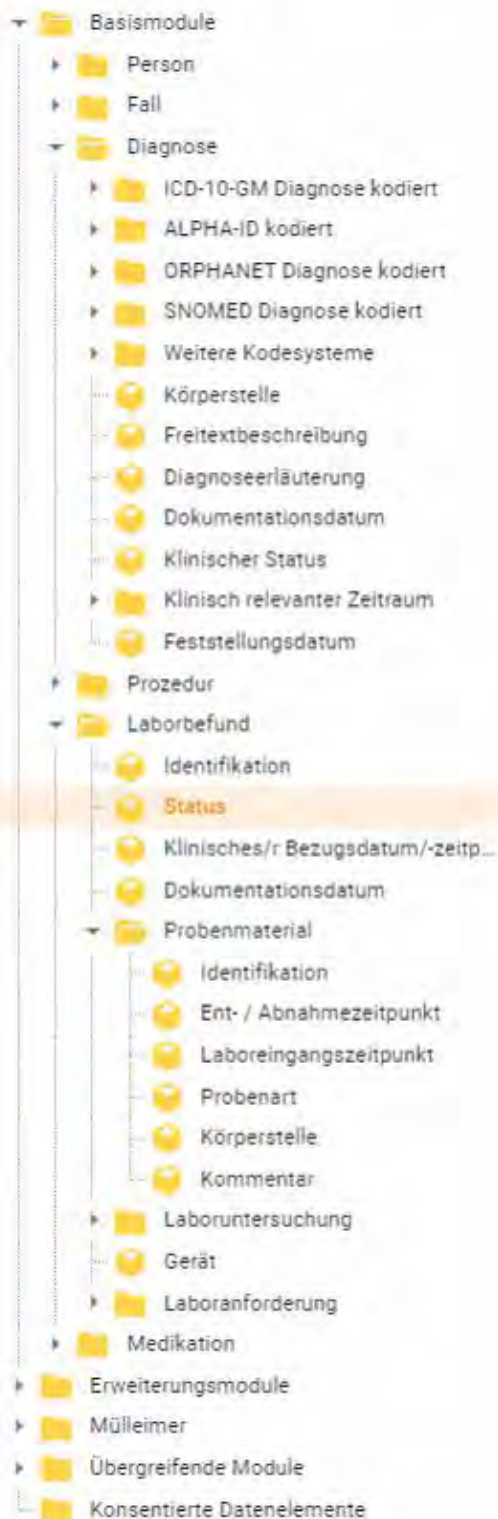


Abbildung 2: Von der Forschungs-idee zur Publikation: Der Werdegang eines Forschungsprojekts im FDPG (Quelle: A. TMF e.V.).

machen soll. Einzelne FDPG-Software-Module zur Verbindung zwischen dem zentralen Forschungsdatenportal und den datenliefernden Datenintegrationszentren basieren auf Konsortialkonzepten wie beispielsweise dem Data Sharing Framework DSF (Hund *et al.*, 2021) bzw. anderen Projekten wie dem AKTIN Notaufnahmeregister (Xu *et al.*, 2017) und wurden für eine sichere Kommunikation zwischen den beteiligten Netzwerkpartnern in das FDPG-Ökosystem integriert (Gruendner *et al.*, 2022).

Die lokalen regulatorischen Grundlagen und technischen Infrastrukturen wurden an den bisher teilnehmenden 31 deutschen Universitätskliniken in einem iterativen Prozess innerhalb ihres DIZ aufgebaut. Dazu gehören auch die Einrichtung der zugehörigen Daten- (und Bioproben-) Nutzungs- und Zugangsgremien (UACs) sowie die lokalen Treuhandstellen. Erstere prüfen die eingegangenen Nutzungsanträge nach organisatorischen (Durchführbarkeit), (datenschutz-) rechtlichen und wissenschaftlichen Aspekten und entscheiden über die Teilnahme der Einrichtung an einem Nutzer-Projekt. Letztere schützen den

Bezug der Patientendaten und ggf. Bioproben zu den betroffenen Patienten. Um die Praktikabilität und Leistungsfähigkeit des FDPG zu überprüfen, wurde ein MII-weiter Projektathon durchgeführt, der im September 2022 begann: Mittels vier vorbereiteten Forschungsprojekten, die über das FDPG bei allen DIZ eingereicht wurden, wurden Konzepte, Prozesse und Werkzeuge zur gemeinsamen Datennutzung evaluiert. Auch die weiteren Schritte einer übergreifenden Datennutzung wie Antragsprüfung durch die lokalen UACs, Datenaufbereitung, -lieferung, und -bereitstellung – sowohl für verteilte Auswertungen, als auch für zentrale Analysen – wurden in diesem Projektathon vollständig abgebildet. Alle teilnehmenden 31 deutschen Universitätskliniken wurden aufgefordert, Daten für die Projekte zu liefern. 30 DIZ beteiligten sich, wobei bei jedem der vier Projekte im Durchschnitt über ein Drittel der DIZ (39 Prozent) rückmelden konnten, dass sie Daten zur Verfügung stellen. Hauptgründe für die Nichtteilnahme am Projekt waren eine zu geringe Zahl an Patienteneinwilligungen und eine zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständige Implementierung



der MII-Kerndatensatz-Module. Die zugehörigen Datennutzungsverträge wurden abgestimmt und den teilnehmenden Standorten zur Unterschrift gereicht. Das erste Projekt startete im Januar 2023. In diesem Projekt wird der Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einem Biomarker, dem NT-proBNP Wert im klinischen Alltag analysiert (weitere Projektinformationen im FDPG-Transparenzregister unter https://forschen-fuer-gesundheit.de/projekt_ntprobnp_zentral.php). Im Anschluss starteten die anderen Projectathon-Projekte, die augenblicklich ihre Daten bzw. Analyseergebnisse ausleiten.

Der Projektathon belegt, dass über das FDPG alle Schritte für die Durchführung deutschlandweiter Datennutzungsprojekte auf Basis der Routinedaten der Universitätsklinika, angefangen von Machbarkeitsanfragen, über Projekt-/Datenbeantragung und die erforderlichen Freigabeprozesse sowie die letztendliche Datenbereitstellung, Projektdurchführung und Projektpublikation automatisiert unterstützt werden können. Er zeigt aber auch, dass einige Prozessschritte noch verbessert werden können. FDPG-Mitarbeiter:innen mussten zum Beispiel Projektanträge über eine aufwendige Kommunikation mit den Antragstellern finalisieren. Dies lag vor allem an bislang nicht standardisierten Vorgaben, FAQs und Informationen in der FDPG-Weboberfläche. So war beispielsweise die korrekte Verwendung von Freitext-Eingabefeldern für Projektvorschläge unklar. Dies führte zu Rückfragen von den DIZ und UACs der Standorte, insbesondere in Bezug auf die Auswahl der benötigten Daten. Ähnliche Probleme traten bei den Benutzeroberflächen für DIZ und UACs auf. Die implementierten Prozesse waren für die Nutzer noch neu und mussten allen Beteiligten noch im Prozessdurchlauf erläutert werden. Die Integration der Entscheidungsprozesse in die lokale DIZ-Arbeit funktioniert, muss aber noch verschlankt werden, um die zügige Bearbeitung auch großer Mengen an Projektanträgen bewältigen zu können. Die derzeit noch erforderliche, papierbasierte Unterschriftensammlung ist bei der Vielzahl der Vertragspartner zeitaufwendig und stellt eine erhebliche Belastung für alle Beteiligten dar.

Ausblick

Neben diesen kleinen Verbesserungen in den Prozessabläufen und der Präzisierung der Informationen für alle Prozessbeteiligten werden ab 2023 auch technische Erweiterungen zur Optimierung des FDPG beitragen. In einer zukünftigen Version

Abbildung 3: Beispielhafter hierarchischer Katalog der Datenelemente, deren Bereitstellung für ein Datennutzungsprojekt beantragt werden kann (Quelle: Screenshot aus ArtDecor; <https://art-decor.org/ad/#/mide-/datasets/dataset/>).

des FDPG-Frameworks werden wir den Nutzer:innen zum Beispiel einen hierarchischen Datenkatalog zur Verfügung stellen, der eine präzise und strukturierte Auswahl der benötigten Datenelemente ermöglicht, um Missverständnisse zwischen Anfragenden und Datenlieferanten zu vermeiden. Darauf basierende automatisierte Daten-Extraktions- und Aufbereitungsroutinen werden den Prozess der Datenbereitstellung an den Standorten harmonisieren und beschleunigen.

In der Ausbau- und Erweiterungsphase der MII wird nun die weitere Entwicklung und Integration sowie der professionelle Betrieb aller technischen Komponenten des FDPG-Ökosystems über neue MII-Infrastrukturprojekte (FDPG+, SU-TermServ, Transit, DSF-Community, 4C4MII) fortgesetzt. Weitere zentrale Beratungs- und Dienstleistungsprojekte werden innerhalb der MII dazu beitragen, dass die aufgebauten Strukturen und Werkzeuge für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn professionell genutzt werden, Projektergebnisse zukünftig zügig in die Patientenversorgung integriert werden und für die Weiterbildung sowohl der medizin-informatischen Community, aber auch der Ärzteschaft und Forscher:innen (zur Nutzung all dieser Tools) gesorgt ist. Das Kooperationsprojekt der MII mit dem Netzwerk Universitätsmedizin zielt darauf, die Zusammenarbeit beider bundesweiten Verbände weiter auszubauen und durch die Integration relevanter Strukturen weitergehende Synergieeffekte zu erzielen (Siehe auch vorhergehender Beitrag in dieser Ausgabe auf Seite 12).

Gleichzeitig werden aus neuen klinischen Use Case Projekten heraus sowie aus der Nutzung der Tools durch Forscher:innen und aus unserer verstärkten Einbeziehung von Patientenvertreter:innen eine Vielzahl neuer Anforderungen entstehen, die von allen Beteiligten dieser zentralen Infrastrukturprojekte in den kommenden vier Jahren von 2023 bis 2026 immer wieder aufgegriffen, bewertet, priorisiert und schrittweise umgesetzt werden.

Mit der Bereitstellung des FDPG wurde zum Ende der MII Aufbau- und Vernetzungsphase eindrucksvoll belegt, wie sich die deutschen Universitätskliniken in den vergangenen fünf Jahren trotz aller lokalen Heterogenitäten auf gemeinsame Standards, Werkzeuge und Vorgehensweisen geeinigt haben, um die medizinische Forschung in Deutschland mit ihren Datenbeständen zu unterstützen und zur Translation der Erkenntnisse in die Versorgung gemeinsam beizutragen. Diese Saat ist nun aufgegangen. In den kommenden Jahren werden wir gemeinsam in der MII dafür sorgen, dass daraus ein gut bestelltes Feld mit reichhaltiger Ernte wird.

Referenzen:

- Prokosch, HU., Bahls, T., Bialke, M. et al. (2022a) The COVID-19 Data Exchange Platform of the German University Medicine. *Stud Health Technol Inform*; 294:674-678. <https://ebooks.iospress.nl/doi/10.3233/SHTI220554>
- Prokosch, HU., Baber, R., Bollmann, P. et al. (2022b) Aligning Biobanks and Data Integration Centers Efficiently (ABIDE_MI). *Stud Health Technol Inform*; 292:37-42.
- Hund, H., Wettstein, R., Heidt CM., Fegeler C. (2021) Executing Distributed Healthcare and Research Processes – The HiGHmed Data Sharing Framework. *Stud Health Technol Inform*; 278:126-133.
- Xu, T., et al. (2017) Secure Electronical Communications and Data Transfers in a Clinical Environment. *Stud Health Technol Inform*; 245:1315.
- Gruendner, J., Deppenwiese, N., Folz, M., et al. (2022) The Architecture of a Feasibility Query Portal for Distributed COVID-19 Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) Patient Data Repositories: Design and Implementation Study. *JMIR Med Inform*;10(5):e36709. doi:10.2196/36709.

Kontakt:



Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch

Lehrstuhl für Medizinische Informatik
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
ulli.prokosch@uk-erlangen.de



Dr. Julian Gründner

Lehrstuhl für Medizinische Informatik der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
julian.gruendner@fau.de



Marie Gebhardt

TMF e.V. Technologie- und Methoden-
plattform für die vernetzte medizinische
Forschung
Marie.Gebhardt@tmf-ev.de

<https://forschen-fuer-gesundheit.de/>

gesundheitsdaten für die forschung nutzbar machen

Nachwuchsgruppen in der Medizininformatik-Initiative

von Britta Sommersberg

Die Medizininformatik-Initiative (MII) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) schafft die Grundlagen dafür, dass ein wichtiger „Rohstoff“ der modernen Medizin – die klinischen Versorgungs- und Forschungsdaten – für die Wissenschaft verfügbar und nutzbar sind. Das gilt beispielsweise für Versorgungsdaten aus der Krebsbehandlung oder den Ergebnissen bildgebender Verfahren. Alle diese Datensätze können dazu beitragen, dass Gesundheitsforschung die Diagnosen und Behandlungen direkt und spürbar verbessert – vorausgesetzt die Daten sind nutzbar und verfügbar. Daran arbeiten und tüfteln viele kluge Köpfe. Und genau diese werden immer wieder gesucht. Besonders an der Schnittstelle zwischen Medizin und Informatik ist der Bedarf an wissenschaftlichem Nachwuchs sehr hoch. Daher hat die Förderung hierzu seit jeher in der Projektförderung des BMBF in der Gesundheitsforschung einen hohen Stellenwert.

Eine neue Professur = eine Nachwuchsgruppe

Das BMBF unterstützt alle Medizininformatik-Konsortien bei der Rekrutierung wissenschaftlicher Expertinnen und Experten. Beispielsweise ist es für Universitätskliniken sehr attraktiv, eine neue Medizininformatik-Professur zu berufen, weil sie gleichzeitig Fördergelder für eine Nachwuchsgruppe beantragen können. Von dieser Möglichkeit hat jedes Konsortium Gebrauch gemacht: 21 Nachwuchsgruppen sind seit 2020 an den Start gegangen. Insgesamt unterstützt das BMBF diese Nachwuchsgruppen mit 30 Millionen Euro. Wir freuen uns, Ihnen nachfolgend vier dieser Nachwuchsgruppen vorstellen zu können – aus jedem Konsortium eine. Sie zeigen die ganze thematische und methodische Bandbreite der Medizininformatik,

sei es Software-Plattformen für molekulare Tumorboards, die Einbindung multimedialer Dateien wie beispielsweise Bilder in existierende elektronische Systeme, neue Verfahren zur frühen Diagnose von Sepsis oder die nutzergerechte Entwicklung von digital unterstützten Entscheidungssystemen.

Aber machen Sie sich selbst ein Bild:

Die vier Nachwuchsgruppen im Überblick

MoMoTuBo

Die Nachwuchsgruppe **MoMoTuBo** zielt darauf, Konzepte und Prototypen für eine Software-Plattform zu entwickeln, um die Prozesse eines Molekularen Tumorboards zu unterstützen. Neu ist hierbei der modulare Charakter für die unterschiedlichen Teilprozesse innerhalb des gesamten Workflows und der Fokus darauf, wie die Reproduzierbarkeit, die Dokumentation und die Update-Mechanismen entlang des Workflows verwirklicht werden. Die Nachwuchsgruppe ist im MII-Konsortium DIFUTURE eingebunden und wird vom Bundesforschungsministerium für fünf Jahre mit rund 1,3 Millionen Euro gefördert.

Projektleitung: Dr. Zaynab Hammoud

IMPETUS

Die Nachwuchsgruppe **IMPETUS** zielt darauf, das Medizinische Datenintegrationszentrum, das im HIGHmed-Konsortium im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in der MII aufgebaut wurde, dahingehend zu erweitern, dass die Integration und Nutzung möglichst vieler Multimediaobjekte und -befunde möglich ist, unabhängig davon, in welchem Format diese vorliegen. Die Nachwuchsgruppe wird vom Bundesforschungsministerium für vier Jahre mit rund 1,5 Millionen Euro gefördert.

Projektleitung: Prof. Dr. Björn Schreiweis

CDS2USE

Die Nachwuchsgruppe „CDS2USE: Prospektiv-nutzergerechte Gestaltung klinischer Entscheidungsunterstützungssysteme im Kontext personalisierter Medizin“ zielt darauf, technologische Innovationen, die beispielsweise in der Medizininformatik-Initiative entwickelt werden, so zu gestalten, dass sie nutzergerecht und kontext-adaptiv sind. Dies ist eine elementare Voraussetzung dafür, dass die entwickelten Innovationen in der Arbeitspraxis zukünftig akzeptiert und verwendet werden. Die Nachwuchsgruppe ist im MII-Konsortium MIRACUM eingebunden und wird vom Bundesforschungsministerium für fünf Jahre mit rund 1,4 Millionen Euro gefördert.

Projektleitung: Dr. Brita Sedlmayr

MicrobiomSepsisPred

Die Nachwuchsgruppe „Vorhersage von Sepsis auf Basis von Mikrobiomsequenzdaten (MicrobiomSepsisPred)“ zielt darauf, Verfahren zu entwickeln, mit denen Sepsis früher erkannt werden kann. Mittels Sequenzierung und Analyse von Mikrobiomdaten wird nach molekularen Signaturen gesucht, die sich

für die Früherkennung von Sepsis bzw. die Charakterisierung des Sepsisrisikos eignen. Darüber hinaus strebt die Nachwuchsgruppe an, Werkzeuge zur Erkennung von Antibiotikaresistenzprofilen im Darm- und Hautmikrobiom bei Patientinnen und Patienten zu etablieren. Das soll Grundlagen schaffen, um Sepsis früher und gezielter behandeln zu können. Die Nachwuchsgruppe wird vom Bundesforschungsministerium für vier Jahre mit rund 1,5 Millionen Euro gefördert.

Projektleitung: Dr. Ivana Kraiselburd

Kontakt:



Dr. Britta Sommersberg

DLR Projektträger Bereich Gesundheit

Klinische Forschung und digitale Gesundheit

Bonn

britta.sommersberg@dlr.de

www.DLR-PT.de

Foto: privat

MoMoTuBo: modulare plattform für molekulare tumorboards

Eine neue Nachwuchsgruppe im Rahmen der Aufbau- und Vernetzungsphase im Förderkonzept Medizininformatik

von Zaynab Hammoud

Ein Tumor Board ist ein interdisziplinäres Gremium, in dem Therapiepläne für Krebspatienten abgestimmt werden. Im molekularen Tumor Board (MTB) werden basierend auf einer Reihe verschiedener Daten Therapieentscheidungen für Krebspatienten getroffen. Im Projekt MoMoTuBo (Modular Knowledge and Data-driven Molecular Tumor Board) werden die derzeitigen Herangehensweisen von MTBs, die notwendige Infrastruktur, die Aufbereitung und Analyse der Daten, die Verknüpfung mit Vorwissen und die Einbindung in die klinische Praxis, sowie die derzeitige Software-seitige Unter-

stützung der MTBs analysiert. Auf dieser Basis werden Anforderungen an und Konzepte für einen modularen Aufbau von MTB-Systemen erarbeitet.



Beim Projekt MoMoTuBo soll zunächst eine Anforderungsanalyse für ein MTB am Standort des Universitätsklinikums Augsburg durchgeführt werden. Die weitere Vorgehensweise



Abbildung 1: In einem Molekularen Tumor Board werden die besten Therapieentscheidungen fachübergreifend und individuell getroffen (Foto: AdobeStock © Sharne T/peopleimages.com).

umfasst eine intensive Literaturrecherche, um bestehende MTBs anderer Standorte und Forschungsgruppen zu identifizieren, zu analysieren und zu bewerten. Hierbei sollen sowohl weitere, notwendige Anforderungen an MTBs ermittelt, als auch die Prozesse und Software von bereits vorhandenen MTBs analysiert und miteinander verglichen werden. Da bei MTBs mit Wissen und Daten gearbeitet wird, die zum einen aus internen Quellen stammen wie beispielsweise vergangene und gegenwärtige Daten des individuell Erkrankten oder Daten früherer Patientinnen oder Patienten. Aber auch aus externen Quellen, wie Wissensdatenbanken oder wissenschaftlicher Literatur, müssen Schnittstellen erarbeitet werden, um diese Informationen zusammenzuführen und zu verarbeiten. Aus der Literaturrecherche soll unter anderem ermittelt werden, wie diese exter-

nen und internen Quellen in MTB-Prozesse integriert werden können oder wie ein MTB im Klinikalltag sinnvoll eingesetzt werden kann. Mit Hilfe dieser Informationen entwickeln wir ein Konzept für ein MTB-Softwaresystem, was durch verschiedene prototypische Module (Abbildung 1) unterstützt werden soll. Prototypische Modelle können beispielsweise durch den Einsatz von maschinellem Lernen, unter anderem zur Informationsintegration in die Software oder zur individuellen Therapiefindung, erstellt werden.

Kontakt:



Dr. rer. nat. Zaynab Hammoud

Nachwuchsgruppenleiterin des Projektes MoMoTuBo am Lehrstuhl

„IT-Infrastrukturen für die Translationale Medizinische Forschung“ an der Fakultät für

Angewandte Informatik der Universität Augsburg
zaynab.hammoud@informatik.uni-augsburg.de

www.uni-augsburg.de/de/fakultaet/fai/informatik/prof/misit/

Foto: Uni Augsburg

IMPETUS: Integration Multimedialer Objekte

Nachwuchsgruppe erforscht nachhaltige Integration von Multimediaobjekten in ganzheitliche Wissensmanagementsysteme

von Björn Schreiweis, Hannes Ulrich und Björn Bergh

Bildgebende Verfahren sind von entscheidender Bedeutung für die Behandlung von Patient*innen und die Forschung. Doch werden nur ausgewählte Modalitäten (z. B. MRT, CT) konsequent in zentralen Bildarchiven (PACS) gespeichert und von Ärzt*innen im radiologischen Informationssystem befundet. Ein Großteil der verbleibenden Modalitäten wird entweder gar nicht in einem nachhaltigen IT-System gespeichert oder liegt nur in Abteilungs- und Spezialsystemen vor – dann meist nicht standardisiert, sondern in herstellereigenen Datenformaten. Dies gilt auch für

weitere wichtige klinische Multimediaobjekte, wie Kurvendarstellungen von Vitalwerten (z. B. EKG, EEG, RR) oder Audiodateien (z. B. aus der Neurologie), aber auch Multimediabefunde, die sowohl Bilder als auch Freitextteile enthalten. Eine nachhaltige und reproduzierbare Weiterverwendung dieser Daten für Forschungsstudien ist somit kaum möglich.

Die Nachwuchsforschungsgruppe IMPETUS der Medizininformatik Initiative widmet sich genau diesen Herausforderungen.



Abbildung 2: Viele medizinische Befundbilder liegen heutzutage nur in Abteilungssystemen vor. IMPETUS will das ändern (Quelle: DLR-PT/BMBF).

Ziel ist es, das im HiGHmed-Konsortium am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein etablierte Medizinische Datenintegrationszentrum (MeDIC) zu erweitern, um die Integration und Weiterverwendung multimedialer Objekte und Befunde, unabhängig von Format, Speicherung oder Darstellung, in standardisierter Form zu ermöglichen.

Mustererkennungsmethoden verbessern die Auffindbarkeit von Bilddaten

Mustererkennungsmethoden (*Content-Based Image Retrieval*) können medizinisches Personal und Forschende bei der Recherche relevanter Daten unterstützen. Durch eine semantische Verschlagwortung mittels u.a. SNOMED CT sollen die Bilddaten annotiert und damit leichter auffindbar werden. So können multimediale Daten ohne Informationsverlust durchsuchbar sein und gemeinsam ausgewertet werden. Ein großer Meilenstein ist schon erreicht: Das zentrale PACS wurde erfolgreich und nachhaltig mit 6,6 Millionen radiologischen Bildstudien im MeDIC integriert und somit für die Forschung erschlossen.

Durch die semantische Indexierung der Bilddaten ergibt sich gleichwohl unsere nächste Forschungsfrage: **Wie können etablierte Suchverfahren auf Multimediaobjekte und Vitalwerte gleichermaßen angewendet werden?**

Kontakt:



Prof. Dr. Björn Schreiweis
Leitung MeDIC UKSH
Nachwuchsgruppenleiter IMPETUS
Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Sektion Medizinische Informatik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
bjoern.schreiweis@uksh.de
<https://mi-ki.eu/>



Dr. Hannes Ulrich
Stellvertretender Nachwuchsgruppenleiter IMPETUS
Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Sektion Medizinische Informatik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
hannes.ulrich@uksh.de
<https://mi-ki.eu/>



Prof. Dr. Björn Bergh
Chief Digital Officer
des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Direktor Institut für Medizinische Informatik und Statistik
Leiter Sektion Medizinische Informatik
Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Sektion Medizinische Informatik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
bjoern.bergh@uksh.de
<https://mi-ki.eu/>

CDS2USE: nutzerzentrierte gestaltung im fokus

Forschung für eine breite und nachhaltige Nutzung klinischer Entscheidungsunterstützungssysteme

von Brita Sedlmayr, Ian-C. Jung, Katharina Schuler und Maria Zerlik

Klinische Entscheidungsunterstützungssysteme (engl.: *Clinical Decision Support Systems, CDSS*) können die diagnostische Genauigkeit erhöhen und Therapieentscheidungen verbessern. Allerdings nutzt das medizinische Personal diese Systeme im klinischen Arbeitsalltag zu selten. Ursache dafür ist, dass CDSS immer noch zu technologiezentriert entwickelt werden und sich größtenteils an der technischen Machbarkeit orientieren. Bedarfe und Bedürfnisse des medizinischen Personals und das jeweilige spezifische Arbeitsumfeld werden nicht ausreichend berücksichtigt. Wir, die Dresdner Nachwuchsgruppe CDS2USE, entwickeln Lösungen, damit CDSS die Versorgung im klinischen Alltag tatsächlich verbessern können.



Unter dem Titel „CDS2USE: Prospektiv-nutzergerechte Gestaltung klinischer Entscheidungsunterstützungssysteme im Kontext personalisierter Medizin“ entwickeln wir Konzepte und Werkzeuge für Entwickler:innen und Forschende zur Ein-

bindung potentieller Nutzer:innen in die Entwicklungsprozesse.

Unsere Forschung umfasst die Themen:

Kontextsensitivität

Um Kontextinformationen in CDSS-Algorithmen abbilden zu können, ermitteln wir über eine systematische Recherche Einflussfaktoren auf die klinische Entscheidungsfindung (z. B. Zeit, Komplexität des Falls). Wir modellieren den Prozess der klinischen Entscheidungsfindung für ausgewählte Anwendungsfälle unter Berücksichtigung beeinflussender Kontextfaktoren und validieren diese Modelle mit klinischem Personal.

Erklärbarkeit von Entscheidungen

Entscheidungen von KI-basierten CDSS müssen vor allem nachvollziehbar gestaltet sein. Dafür tragen wir Konzepte für Interfaces zusammen, die Erklärungen zu den Ergebnissen der CDSS anzeigen, und leiten Gestaltungsregeln ab. Basierend auf diesen Regeln entwickeln und testen wir neue Interfacekonzepte für bestimmte Anwendungsfälle. Solche Konzepte können später, als Blaupause für weitere Anwendungsfälle dienen.

Nutzerzentrierte Visualisierungen

Damit Nutzer:innen bestmöglich Zusammenhänge und Trends in Daten erkennen können, entwickeln wir, basierend auf bereits vorhandenen Arbeiten, für ausgewählte Anwendungsfälle



Abbildung 3: Das Team der Nachwuchsgruppe CDS2USE.

von links nach rechts: Brita Sedlmayr, Katharina Schuler, Ian-C. Jung, Maria Zerlik (Foto: Brita Sedlmayr).

Visualisierungskonzepte. Wir testen diese mit Nutzer:innen, um im Ergebnis ein Instrumentarium mit nutzerzentrierten grafischen Darstellungen zur Verfügung zu stellen.

Methoden-Toolbox

Wir entwickeln eine interaktive Toolbox mit laienverständlichen Anleitungen und Best-Practice Beispielen, um Entwickler:innen und Forschenden nutzerzentrierte Design- und Evaluationsmethoden für CDSS bereitzustellen. Unsere initiale Toolbox enthält ca. 180 Methoden (z. B. den Pluralistischen Walkthrough oder die System Causability Scale), die aktuell in ein interaktives Format überführt werden.

CDS2USE eröffnet uns die Möglichkeit, die nutzerzentrierte Gestaltung in einem engagierten Team gezielt mit viel Freiraum beforschen zu können und damit das Thema sichtbarer zu machen.

Kontakt:



Dr. Brita Sedlmayr

Leiterin des Forschungsbereichs „Usability und Technologieakzeptanz“ und Leiterin der Nachwuchsgruppe „CDS2USE“, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, brita.sedlmayr@tu-dresden.de

<https://tu-dresden.de/med/mf/imb>

MicrobiomSepsisPred: „warum bricht sepsis aus?“

Neue Chance für Früherkennung durch Anwendung von KI auf mikrobiologische Daten

von Ann-Kathrin Brüggemann, Josefa Welling, Folker Meyer und Ivana Kraiselburd

Die vom Bundesforschungsministerium geförderte Nachwuchsgruppe: „Vorhersage von Sepsis auf Basis von Mikrobiomsequenzdaten (Microbiom-SepsisPred)“ will die Diagnose von Sepsis auf Intensivstationen verbessern. Denn für Menschen in der Intensivversorgung birgt Sepsis ein hohes Risiko. Je früher sie hier erkannt wird, desto schneller und wirksamer kann sie mit den richtigen Antibiotika behandelt werden. Die Analyse des Mikrobioms, also der Gesamtheit der Bakterien des Erkrankten, kann so eine bessere und genauere Früherkennung ermöglichen. Im Fokus stehen hier Veränderungen in bakteriellen Gemeinschaften,

die sich von natürlichen Schwankungen des Mikrobioms bei gesunden Menschen signifikant unterscheiden.

In der Vergangenheit wurde häufig einfach geschaut, welche Bakterienstämme da sind und welche nicht. Solche Listen von Indikator-Spezies sollten einen Hinweis auf Gesundheit bzw. Krankheit liefern. Im Gegensatz zu diesem Ansatz setzen wir auf komplexe Modelle bzw. Zeitreihenanalysen mittels maschinellen Lernens. Hierbei greifen wir auf Methoden des Deep Learning zurück, eine Variation des maschinellen Lernens, bei der neuronale Netze mit einer Vielzahl von inneren Schichten verwendet werden. Beim Deep Learning werden Eigenschaften

der Daten (Features) im „Feature Learning“ aus den Daten „gelernt“. Die Eigenschaften werden dann in künstlichen Neuronalen Netzen gespeichert, um neue Daten zu analysieren.

Dabei konnten wir gute Ergebnisse erzielen, welche die Resultate der oben genannten linearen state-of-the-art Modelle bereits übertreffen. Eine kritische Veränderung der bakteriellen Gemeinschaft könnte eine bevorstehende problematische Entwicklung signalisieren und einen ersten Hinweis auf eine mögliche Sepsis darstellen. Das zeigt: Die Zeitreihenvorhersage bei der Analyse des Mikrobioms ist ein zentraler Baustein bei der Entwicklung von Modellen, die der Vorhersage und Quantifizierung des Sepsis Risikos dienen können.

Wir stützen unsere Studien auf metagenomische Daten, die durch die Sequenzierung bestimmter Regionen des prokaryotischen 16S ribosomalen RNA-Gens (16S rRNA) gewonnen wurden. Diese Genregionen enthalten wichtige taxonomische Informationen. Aufgrund der geringen Kosten, der schnellen Umsetzung (Sequenzierung und Analyse innerhalb von 24-48 Stunden nach Probenentnahme) sowie der weiten Verbreitung

der 16S rDNA-Analytik hat dieser Ansatz das Potential, zukünftig klinische Anwendungen zu unterstützen.

Insgesamt bietet unser Projekt die ausgezeichnete Chance, dass Mikrobiologie zusammen mit KI die Patientenversorgung verbessert.

Kontakt:



Dr. Ivana Kraiselburd

Leiterin der Nachwuchsgruppe Vorhersage von Sepsis auf Basis von Mikrobiomsequenzdaten (MicrobiomSepsisPred) am Data Science Gruppe, Institut für künstliche Intelligenz in der Medizin Universitätsklinikum Essen
ivana.kraiselburd@uk-essen.de

<https://www.ikim.uk-essen.de/groups/ds>

Foto: PicturePeople Fotostudio Essen



Abbildung 4: Nachwuchsgruppe MicrobiomSepsisPred von links nach rechts: M.Sc. Josefa Welling, Doktorandin; M.Sc. Ann-Kathrin Brüggemann, Doktorandin; Dr. Ivana Kraiselburd, Nachwuchsgruppenleiterin (Foto: Data Science group, IKIM).

„POLARforschung“ mal anders

Wie Polypharmazie und Arzneimitteltherapiesicherheit in der Medizininformatik-Initiative (MII) des Bundes analysiert werden

von Daniel Neumann, Miriam Kesselmeier, Torsten Thalheim, Renke Maas, André Scherag und Markus Loeffler

Unter Polypharmazie versteht man die gleichzeitige und dauerhafte Einnahme mehrerer (meist fünf oder mehr) Medikamente. Man spricht dann auch von Multimedikation oder Polymedikation. Das Auftreten von Polypharmazie steigt mit dem Alter und mit der Zahl der Erkrankungen an. Je mehr Medikamente gleichzeitig eingenommen werden, desto wahrscheinlicher ist es, dass eines davon eine unerwünschte Wirkung auslöst oder dass Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten. Darum erhöht Polypharmazie die Wahrscheinlichkeit für Medikationsrisiken. Auf diese Weise können weitere Krankheitsbilder und zusätzlicher Therapiebedarf ausgelöst werden. Bei einem besseren Arzneimittelmanagement wären diese Effekte teilweise vermeidbar.



Das MII-Projekt POLAR_MI (<https://www.medizininformatik-initiative.de/de/POLAR>, „POLypharmacy, drug interActions and Risks“) ist ein fachübergreifender Verbund von Akteuren aus dem Bereich der Medizininformatik, Biometrie, Epidemiologie, klinischen Pharmazie, klinische Pharmakologie, Apotheke und Gesundheitsforschung aus 21 Institutionen und 13 Universitätskliniken. POLAR_MI hat gezeigt, dass Daten aus den Datenintegrationszentren (DIZ) aller vier MII-Konsortien mittels konsortienübergreifend definierter Standards und Analyseskripte genutzt werden können, um gemeinsam medikationsbezogene Probleme identifizieren und analysieren zu können.

Die Erfahrungen aus POLAR_MI, welche auf der Basis „verteilter Analysen“ mit retrospektiven Daten der DIZ gewonnen wurden, sollen ab 2023 im Projekt INTERPOLAR („INTERventional POLypharmacy - drug interActions - Risks“) in der Ausbau- und Erweiterungsphase der MII genutzt werden. In INTERPOLAR sollen Algorithmen entwickelt werden, die Patienten und Patientinnen mit besonders hohem Risiko für Medikationsfehler und Nebenwirkungen identifizieren und die Stationsapotheker und Stationsapothekerinnen auf mögliche Risiken hinweisen. Das kann Patienten und Patientinnen vor möglichen Medikationsrisiken schützen. In einer Interventionsstudie soll untersucht werden, ob dieses Vorgehen im Vergleich zur aktuell üblichen Routine zu einer effizienteren Erkennung von Medikationsfehlern und Nebenwirkungen von Medikamenten und ihrer Behebung bzw. Vermeidung führt.

Polypharmazie als zunehmendes Problem der Versorgung

Polypharmazie ist ein globales Gesundheitsproblem, welches 2019 durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als „gleichzeitiger und regelmäßiger Gebrauch von fünf oder mehr rezeptfreien, rezeptpflichtigen oder traditionellen Arzneimitteln“ definiert wurde (siehe: *Medication safety in polypharmacy: technical report*¹). Die in den Arzneimitteln enthaltenen Wirkstoffe können sich gegenseitig beeinflussen. Ein eindeutiger, direkter Zusammenhang zwischen Polypharmazie und einer Verschlechterung klinisch relevanter Zielgrößen konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden. Ein Grund dafür könnte eine unvollständige Datenerfassung in den elektronischen Akten der Patienten und Patientinnen sein.

¹ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11>

Die Schätzung der Prävalenz der Polypharmazie variiert stark und liegt je nach Definition, geographischer Region, Studiendesign und Gesundheitsbereich zwischen 25 und 80 Prozent. In Deutschland nehmen über ein Drittel (42 Prozent) der über 65-jährigen, gesetzlich versicherten Personen mehr als fünf Medikamente ein. Bei jeder vierten Person sind potentiell inadäquate Medikamente verordnet worden. Die Gründe hierfür sind vielfältig: Oft vergessen Patienten und Patientinnen einfach die Einnahme verordneter Arzneimittel, was sich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken kann. Oder aber Einnahme und Dokumentation stimmen nicht überein (Schmiemann *et al.*, 2012).

Stückweise Erschließung der stationären Behandlungsdaten mit Hilfe der DIZ

Im Verbundvorhaben POLAR_MI der MII wurde ein Teil dieses umrissenen Problems auf Basis der in den DIZ verfügbaren (stationären) Behandlungsdaten adressiert. Es wurden anhand fünf pharmakologischer Fragestellungen statistische Analysepläne erstellt, die ausschließlich die durch die Arbeitsgruppe Interoperabilität der MII definierten FHIR-Ressourcen der Basismodule des MII-Kerndatensatzes (<https://www.medizinformatik-initiative.de/de/der-kerndatensatz-der-medizinformatik-initiative>) verwendeten. Die Fragestellungen waren dabei so gestaltet, dass sie in ihren Anforderungen an die zu nutzenden Daten komplexer wurden. Trotz vorgegebener Definition in der Kerndatensatzstruktur in der MII wurde in POLAR_MI klar, dass selbst an Universitätskliniken eine sehr große Heterogenität der lokalen Organisation der Medikamentenversorgung und ihrer digitalen Dokumentation berücksichtigt werden muss. Gleiches galt allerdings auch für andere Da-

tenelemente der Kerndatensatzstruktur; z. B. Fragestellungen, bei denen taggenaue Zeitstempel erforderlich sind, um eine zeitliche Einordnung von Ereignissen (z. B. Verordnung eines Arzneimittels und dokumentierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Blutungen) zu ermöglichen.

Plausibilisierung und Originaldatenabgleich der stationären Behandlungsdaten

In einer der fünf pharmakologischen Fragestellungen ging es um die Erhebung der Prävalenz von Gaben oder Verordnungen von Amitriptylin während stationären Aufenthalten von Patienten und Patientinnen, die 65 Jahre oder älter waren. Hierbei handelt es sich um ein trizyklisches Antidepressivum, welches zur Behandlung von Depressionen und chronischen Schmerzen verordnet wird. Das Medikament ist für Personen über 65 als „Potenziell Inadäquate Medikation“ (PIM) deklariert. Für die retrospektive Betrachtung wurde der Zeitraum 2018-2021 festgelegt. Die Metaanalyse über vorläufige lokale Ergebnisse von elf Standorten ergab, dass bei 1.390 Fällen aus 136.780 stationären Aufenthalten dieses PIM identifiziert werden konnte. Dies entspricht auch unter Berücksichtigung der Heterogenität zwischen den Standorten einem Anteil von ca. einem Prozent. Die Heterogenität zwischen den Standorten war jedoch sehr groß. Diese Heterogenität lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass nicht an allen Standorten alle Kliniken an das System angeschlossen waren und dass einige Standorte noch nicht den kompletten Auswertungszeitraum abdecken konnten. Weiterhin fiel ein großer Anteil an Fällen auf, bei denen keine Informationen zu stationären Medikationen vorhanden waren. Insgesamt erfüllten 406.682 stationäre Aufenthalte von insgesamt 251.826 Patienten und Patientinnen die formalen Einschlusskriterien.

Abbildung 1: Virtueller INTERPOLAR-Kickoff (Quelle: SMITH Geschäftsstelle mit INTERPOLAR Projektkoordination).





Abbildung 2: IT-gestützte Betreuung kann inadäquate Medikation bei Hochrisikopatienten verhindern
(Quelle: Eigene Darstellung, diese Darstellung ist gestaltet mit Abbildungen von Flaticon.com).

Die Diskrepanz zwischen jenen und den angenommenen vorliegenden Fällen lässt sich zumindest teilweise durch die angeschlossenen Kliniken der Standorte erklären, weil nicht alle gleichermaßen digitalisiert sind. Um die Plausibilität der Datenausleitung zu untersuchen, wurde lokal an allen Standorten unter Wahrung des Datenschutzes ein umfangreicher Originaldatenabgleich über alle Teilprojekte vorgenommen. Insgesamt wurde an 1.300 Akten von Patienten und Patientinnen mit stationären Aufenthalten, bei denen ein untersuchtes Ereignis (z. B. bestimmte PIM) identifiziert wurde, als auch Kontrollfälle ohne ein identifiziertes Ereignis gesichtet. Hierbei fanden wir, dass je nach Fragestellung der Anteil der fälschlicherweise als positiv klassifizierten Aufenthalte mit Ereignis zwischen 5 und 15% lag. Und umgekehrt können wir abschätzen, dass die übersehenen Ereignisse in gleicher Größenordnung liegen.

Arzneimitteltherapiesicherheit mit datenbasiertem Risikoscoring

Um Polypharmazie im Sinne der Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit zu adressieren, wurden in POLAR_MI Listen von „Potenziell Inadäquater Medikation“ (PIM) wie die PRISCUS-Liste (siehe auch: Priscus 2.0²) oder die FORTA-Liste (Fit FOR The Aged) eingebunden, aber auch Informationen zu Kontraindikationen aus Fachinformationen für digitale Analysen erschlossen. Es wurde jedoch schnell klar, dass PIM- und Kontraindikationsinformationen oft nicht zeitbezogen mit konkomitanten Zeitstempeln verfügbar sind oder allein nicht ausreichen. Das neue

Projekt INTERPOLAR setzt genau dort an. Ziel ist es, Hochrisikopatienten und -patientinnen zu identifizieren. Möglich macht das ein tägliches automatisiertes Screening von Routine-Versorgungsdaten der stationären Patienten und Patientinnen, das für jeden einzelnen einen Risikoscore ausgibt. Dieser wird den Stationsapothekern und Stationsapothekerinnen bei der Prüfung der Medikationspläne angezeigt. Alle Informationen zur Risikobewertung, welche für das Risikoscoreergebnis verwendet werden, sollen den Stationsapothekern und Stationsapothekerinnen zur Verfügung gestellt werden („human in the loop“-Ansatz zur Ermittlung der Sensitivität bei gleichzeitiger Vermeidung von Überalarmierung). Die Stationsapotheker und Stationsapothekerinnen behalten so die Entscheidungshoheit, welche Patienten und Patientinnen sie sich zum Thema Arzneimitteltherapiesicherheit priorisiert ansehen.

INTERPOLAR-Studien

Um den klinischen Nutzen und die Übertragbarkeit des Ansatzes einer IT-gestützten Betreuung durch Stationsapotheker und Stationsapothekerinnen zu demonstrieren, planen wir zwei miteinander verbundene Studien zur Optimierung der Versorgung durchzuführen. Zunächst soll eine evidenzgenerierende, konfirmatorische Interventionsstudie mit einem cluster-randomisierten Ansatz durchgeführt werden. Es soll die bisher übliche Betreuung durch Stationsapotheker und Stationsapothekerinnen (*Usual Care*) mit einer IT-gestützten Versorgung in jeweils sechs Stationen in acht Universitätskliniken verglichen werden.

² <https://www.priscus2-0.de/>

Diese Studie wird durch eine anschließende translationale Studie mit sieben weiteren Universitätskliniken ergänzt, die nur die IT-gestützte Versorgung nutzen und zur Konsolidierung der Ergebnisse der konfirmatorischen Studie durch weitere Daten aus der Praxis führen soll. In beiden Studien sollen zusammen etwa 120.000 stationär aufgenommene Patienten und Patientinnen eingeschlossen werden.

INTERPOLAR-Erweiterungen

Die in der Versorgung gesammelten Erkenntnisse aus POLAR_MI sollen zudem durch Daten unter Mitwirkung von Patienten und Patientinnen, den PROMs („patient-reported outcome measures“) erweitert werden. Neben der Erfassung von PROMs ist für INTERPOLAR auch geplant, Daten aus früheren Krankenhausbesuchen auf Basis des „Broad Consent“ (siehe gesundhyte Ausgabe 14, Seite 21) einzubeziehen. Durch eine bessere zeitliche Einordnung von Ereignissen soll so ein möglichst vollständiger „Patient Journey“ (im Sinne einer Erfassung des Verlaufs der Versorgung der Patienten und Patientinnen) erschlossen werden, auf dessen Basis weitere prädiktive und dynamische Einflussfaktoren erforscht werden können.

Referenzen:

Schmiemann G, Bahr M, Gurjanov A, Hummers-Pradier E: Differences between patient medication records held by general practitioners and the drugs actually consumed by the patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50: 614–7

Moflhammer D, Haumann H, Mörike K, Joos S: Polypharmacy—an Upward Trend with Unpredictable Effects, *Dtsch Arztebl Int* 2016; Vol. 113, No. 38, 627–633.

Güster C, Klose J, Schmacke N (eds.): *Versorgungs-Report 2012. Schwerpunkt: Gesundheit im Alter*. Stuttgart: Schattauer 2012; 111–30.

Fried TR, O’Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK: Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 2261–72

Scherag, A, Andrikyan, W, Dreischulte, T *et al.* : POLAR – „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken“ – wie können Daten aus der stationären Krankenversorgung zur Beurteilung beitragen?. *Präv Gesundheitsf* 2022; <https://doi.org/10.1007/s11553-022-00976-8>

Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA: Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 543–51

Steckbrief Forschungsprojekt: POLAR_MI

POLAR_MI

Der alle vier Konsortien der Medizininformatik-Initiative (MII) umfassende Anwendungsfall (Use-Case) „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken“ hat mit Methoden und Prozessen der MII einen Beitrag zur Detektion von Gesundheitsrisiken bei Patienten und Patientinnen mit Polymedikation geleistet. Das Projekt wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung für drei Jahre (2020–2022) mit insgesamt rund 5,5 Millionen Euro gefördert.

<https://www.medizininformatik-initiative.de/de/POLAR>

BETEILIGTE PARTNER:

M. Löffler (Universität Leipzig, Konsortialleiter, PI),
A. Scherag (Co-PI) & **D. Ammon** & **M. Hartmann** & **K. Farker** (Universitätsklinikum Jena),
R. Maas & **M. Fromm** (Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg),
U. Prokosch (Universitätsklinikum Erlangen),
U. Jaehde (Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn),
S. Zenker & **M. Coenen** (Universitätsklinikum Bonn),
W. E. Haefeli & **H. Seidling** (Universitätsklinikum Heidelberg),
J. Gewehr (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf),
T. Wendt & **Y. Remane** (Universitätsklinikum Leipzig),

T. Dreischulte & **F. Albashiti** & **M. Andraschko** (Klinikum der Universität München),
A. Eisert & **I. Lutz** (Universitätsklinikum der RWTH Aachen),
M. Boeker (Universitätsklinikum Freiburg),
A. Michel-Backofen & **K. Marquardt** (Universitätsklinikum Gießen),
D. Tiller (Universitätsklinikum Halle),
I. Cascorbi & **B. Schreiweis** & **B. Bergh** & **C. Bulin** (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein),
M. Schwab (Universitätsklinikum Tübingen)
T. Ganslandt (Universität Heidelberg, Med. Fakultät Mannheim)
P. Thürmann (Universität Witten/Herdecke)

Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M, Thürmann PA: Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0—First Update of the PRISCUS List. Dtsch Arztebl Int 2023; Jan 9;(Forthcoming):arztebl.m2022.0377. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0377. Epub ahead of print. PMID: 36507719.

Kuhn-Thiel AM, Weiss C, Wehling M, members Faep: Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. Drugs Aging 2014; 31: 131–40

Kontakt:



Dr. Daniel Neumann
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie (IMISE)
Universität Leipzig
daniel.neumann@uni-leipzig.de



Prof. Dr. Markus Löffler
Verbundkoordinator POLAR_MI und
INTERPOLAR
Leiter des Instituts für
Medizinische Informatik, Statistik und
Epidemiologie (IMISE)
Universität Leipzig



Prof. Dr. André Scherag
Verbundkoordinator POLAR_MI und
INTERPOLAR
Leiter des Instituts für Medizinische
Statistik, Informatik und
Datenwissenschaften (IMSID)
Universitätsklinikum Jena

Steckbrief Forschungsprojekt: INTERPOLAR

INTERPOLAR

Das konsortienübergreifende Projekt „INTERventionelle POLypharmazie –Arzneimittelwechselwirkungen, Risiken“ setzt auf POLAR auf. In einer Studie wird in acht Universitätskliniken die übliche Betreuung durch die Stationsapotheker und Stationsapothekerinnen mit der in POLAR entwickelten IT-gestützten Betreuung verglichen. Hinzu kommen Erkenntnisse aus der pharmakologischen Forschung wie beispielsweise die PRISCUS-Liste. Im Erfolgsfall wird diese Studie durch eine translationale Studie mit sieben weiteren Universitätskliniken ergänzt, die nur die IT-gestützte Variante einführen und zur Konsolidierung der Ergebnisse der konfirmatorischen Studie durch weitere Daten aus der Praxis führen soll. INTERPOLAR wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung für vier Jahre mit rund neun Millionen Euro gefördert.

<https://www.smith.care/de/interpolar>

BETEILIGTE PARTNER:

M. Löffler (Universität Leipzig, Konsortialleiter, PI),
D. Neumann (Universität Leipzig, Projektkoordination)
A. Scherag (Co-PI) & **D. Ammon & M. Hartmann & K. Farker** (Universitätsklinikum Jena),
R. Maas (Co-PI) & **M. Fromm** (Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg),
T. Ganslandt & F. Dörje (Universitätsklinikum Erlangen),
U. Jaehde (Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn),
S. Zenker & I. Schulze (Universitätsklinikum Bonn),
H. Seidling & T. Hoppe-Tichy (Universitätsklinikum Heidelberg),
M. Sedlmayr & H. Knoth (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden),
S. Härterich & M. Baehr (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf),

T. Wendt & Y. Remane (Universitätsklinikum Leipzig),
T. Dreischulte & F. Albashiti & M. Andraschko (Klinikum der Universität München),
A. Eisert & I. Lutz (Universitätsklinikum der RWTH Aachen),
C. Haverkamp & M. Hug (Universitätsklinikum Freiburg),
A. Michel-Backofen & G. A. Jost-Buhl (Universität Gießen),
D. Tiller & R. Harnisch (Universitätsklinikum Halle),
K. Strauch & I. Krämer (Universitätsklinikum Mainz),
I. Cascorbi & B. Bergh & B. Schreiweis (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein),
F. Nensa & T. Brieden & J. Schnurrer (Universitätsklinikum Essen),
P. Thürmann & S. Schmiedl (Universität Witten/Herdecke)

digitaler fortschrittsHUB LeMeDaRT – lean medical data gesundheitsdatenraum

Die richtigen Daten zur richtigen Zeit
am richtigen Ort

von Joachim E. Fischer und André Baumgart

Wirtschaftszweige mit hoher Komplexität wie Luftfahrt leben vor, dass Digitalisierung über verschiedene Kompetenzbereiche hinweg und entlang von Wertschöpfungsketten nicht nur Qualität, Leistung und Sicherheit optimieren kann, sondern bestimmte Angebote überhaupt erst ermöglicht, wie beispielsweise die Echtzeitverfügbarkeit von Plätzen in einer Linienmaschine von Frankfurt nach New York oder das Vermeiden von Wartschleifen am Zielflugplatz durch vorausschauende Algorithmen, die sogar das Wetter und den Wind berücksichtigen.

Im Gesundheitswesen existieren heute bereits sektorspezifische, isolierte Einzellösungen mit hoher Verdichtung digitaler Technologien und singulärer Nutzung von Daten, wie etwa in der Onkologie. Im Versorgungsalltag außerhalb der universitären Spitzenmedizin jedoch persistiert ein Mix aus analogen, manuellen, semi-digitalen und digitalisierten Praktiken mit Informationsbrüchen, Ineffizienz und suboptimaler Allokation personeller Ressourcen.

Gesundheitssysteme der Zukunft werden unter Einsatz digitaler Lösungen patientenzentrierte Versorgungspfade einführen, welche die Arbeitsaufgaben entlang des Kontinuums von Gesundheitsförderung und Prävention bis zur Spitzenmedizin auf verschiedene Akteure in multiprofessionellen Teams verteilen.

Wie aber sieht in einem solchen zukünftigen verbundenen System die digital unterstützte „Patient Journey“ aus, welche die Komplexität vom ersten Behandlungsanliegen bis zur definitiven Versorgung begleitet?

Zwar ist auch in der Medizin vieles den standardisierten Prozessen wie der Luftfahrt ähnlich, aber an einem wesentlichen Punkt unterschiedlich: Bei vielen häufigen Behandlungsanlässen verbleibt eine Restunsicherheit über den Gesundheitszustand und es gibt keine abschließend richtige Therapie. Im Digitalen FortschrittsHub LeMeDaRT kommt hinzu, dass bei den ausgewählten Anwendungsfällen Patient:innen in komplexer Wechselbeziehung zu verschiedenen Leistungserbringenden im System mit offenem Ausgang der Behandlung stehen.

Entscheidungen entlang der „Patient Journey“ basieren immer auf Daten sowie durch Ereignisse und Kontext neu geschaffenen Informationen. Wie aber müssen diese Informationen aufbereitet sein, damit sie außerhalb enger Fachexpertise klinischen Nutzen stiften? Wie gelingt es in Zukunft, alle Beteiligten, die notwendigen Daten und klinisch nützlichen Informationen bereitzustellen? Wie verfügen an einer Behandlung Beteiligte, d. h. Patient:innen als auch Fachpersonen, über genau die richtigen Daten zur richtigen Zeit in einer Aufbereitung, die die Behandlung erleichtert und nicht erschwert? Das ist bei komplexen Entscheidungsprozessen mit Unsicherheit schwieriger als bei der Codierung eines Abrechnungsfalles. Daher verwundert nicht, dass bisher zunächst Abrechnungs- und



Abbildung 1: Mit Digitalisierung bestehender Prozesse allein ist es nicht getan. Wie können wir Prozesse unter Einbezug der Digitalisierung so neu gestalten, sodass ein Mehrwert für alle entsteht? (Foto: AdobeStock © xyz+).

Verwaltungsprozesse digitalisiert sind, nicht aber die medizinischen Kernprozesse wie die personalisierte Anamnese und einer die Präferenzen der Patient:innen berücksichtigenden Behandlungsführung, einschließlich Motivation und Begleitung auf zuweilen komplexen Entscheidungswegen.

Diese Herausforderung adressiert der Digitale Fortschritts-Hub LeMeDaRT exemplarisch an drei Anwendungsfällen in Zusammenarbeit zwischen Medizininformatik, Kliniken und niedergelassenen Praktizierenden in drei ländlichen Regionen. Die drei Anwendungsfälle betreffen relevante oder häufige Behandlungsanlässe, bei denen das Zusammenwirken vieler Beteiligten über Sektorgrenzen hinweg erforderlich sind. Allen Anwendungsfällen ist gemein, dass sie analog und ohne adäquate Informationsverarbeitung nur unter hohem, nicht praktikablem Abstimmungsaufwand lösbar sind.

Die drei Behandlungsanlässe sind:

- 1 die Vorbereitung vor einer komplexen Tumoroperation,
- 2 die präventive Abklärung von sehr häufigen symptomfreien Leberaffektionen und
- 3 die präzisere Differentialdiagnose bei übertragbaren respiratorischen Erkrankungen.

LeMeDaRT fokussiert in den Anwendungsfällen auf den Nutzen für die Betroffenen.

Anwendungsfall Chirurgie

Jeder Patient:in mit einer bevorstehenden komplexen Tumoroperation würde davon profitieren, wenn vor der Operation der Gesundheitszustand optimiert wäre. Denn der Gesundheitszustand vor der Operation hat direkten Einfluss auf die Genesung danach. Ein darauf abzielendes personalisiertes psychisches und körperliches Fitnessstraining vor der Operation bedarf des Zusammenwirkens von Fachkräften aus Chirurgie, Anästhesie, Physiotherapie, Ernährungsberatung, klinischer Psychologie und Pflege. Der Anwendungsfall löst, wie ein digital unterstützter Behandlungspfad unter Einbezug der Betroffenen von der Indikation bis zur Nachsorge über alle Fachbereiche hinweg konzipiert und in die Praxis gebracht wird.

Anwendungsfall Prävention

Der heutige Lebensstil führt bei vielen Menschen zu einer schleichenden Verfettung der Leber, die bei Voranschreiten die Lebenserwartung bedeutsam verkürzen kann. Je nach Definition der Fettleber sind bis zu einem Viertel der Deutschen

davon betroffen. Einige fallen bei der Gesundheitsuntersuchung beim Hausarzt mit leicht erhöhten Leberwerten auf, andere gar nicht. Es gibt heute technologische Innovationen, die ein vernünftiges Screening ermöglichen. Digitalisierung ermöglicht es, diese Innovationen über die Sektorgrenzen hinweg in präventiven Behandlungspfaden nutzbar zu machen. So können eventuelle Spätfolgen einer Leberverfettung verringert werden.

Anwendungsfall Atemwegserkrankungen

Die Nase beginnt zu laufen, Kopfschmerzen oder Halsschmerzen und etwas Fieber. Dahinter könnte eine gefährliche Variante des SARS-CoV-2 Virus stecken, ein beginnender bakterieller Infekt, eine Influenza oder eine vergleichsweise harmlose Erkältung. Die Pandemie hat uns gezeigt, wie nützlich es sein kann, zu wissen, was einen gerade angesteckt hat. Digitalisierung ermöglicht es, die klinische Information aus aktuellen Fällen und stichprobenartigen molekularbiologischen Untersuchungen zeitnah zusammenzuführen. So könnte jede betroffene Person die eigenen Krankheitszeichen und Aufenthaltsorte gegen einen aktuellen Regionalatlas und selbst lernende regionalisierte Symptom- und Verlaufsinformationen abgleichen. Das Ergebnis für Betroffene wie für Ärzt:innen ist eine bessere Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für die jeweilige Erkrankung und daraus abgeleitete Verhaltensempfehlungen. Da jede weitere Entwicklung des Krankheitsverlaufs in die Einschätzung erneut eingehen kann, wird das System zunehmend treffsicherer. Das ist von praktischer Bedeutung bei Erkrankungen wie Influenza, wo eine mögliche medikamentöse Behandlung nach heutigem Wissen möglichst früh begonnen werden soll, wenn eigentlich noch gar nicht richtig klar ist, ob eine Influenza vorliegt.

Der Schlüssel: Prozesse als interoperable Ereignisketten

Die Herausforderung, die sich LeMeDaRT in der Bearbeitung dieser Anwendungsfälle stellt, ist zunächst die Ereignisketten zu definieren und die mit den jeweiligen Ereignissen verbundenen Informationen zu hinterlegen. Wer braucht wann im Prozess welche Daten? Wie müssen diese dargestellt sein, dass die

Information allen Beteiligten hilft und die nächsten Schritte im Behandlungs- oder Betreuungspfad erleichtert? Schnell wird deutlich, dass vor dem Aufbau digitaler Infrastrukturen von kompatiblen Schnittstellen zwischen den Systemen die exakte Spezifikation der Ereignis- Datenströme steht. Diese müssen in kleinere, abgeschlossene und präzise definierte Einzelemente heruntergebrochen werden, die nicht allein eine Definition der Daten enthalten, sondern auch der daran Beteiligten und der damit verbundenen Ereignisse.

Die Daten selbst müssen in einer interoperablen Form beschrieben werden, wie z. B. mit Ontologien wie SNOMED oder LOINC (s. Ausgabe 14, S. 25). Hier bietet die Medizininformatik-Initiative durch die Arbeiten an einem Kerndatensatz, wie auch die Aktivitäten des Zentralinstituts der Kassenärztlichen Vereinigung in der Definition von Definition von Minimalen Informationsobjekten (MIOs) vorzügliche Anknüpfungspunkte. Unsere Arbeit zeigt jedoch, dass die Annotation und semantische Interoperabilität alleine zwar eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung ist. Dazu kommt die Dimension der Visualisierung, zeitlichen Verfügbarkeit der Information und Einbindung in konkret definierte Ereignisströme entlang des Behandlungspfades.

Konzeptionell handelt es sich bei dem Vorhaben LeMeDaRT um eine komplexe Intervention in einem bestehenden System und Kontext. Daher ist für eine spätere Verwertung die kontinuierliche Implementierung mit Feedback-Schleifen aus dem Kontext und System unabdingbar. Die Translationsforschung zeigt, dass eine rein theoretisch geleitete universitäre Entwicklung keine Chance auf spätere Durchdringung in der Praxis hat. Daher muss in unserem Projekt die Verständlichkeit für Patientinnen und Patienten sowie der Beitrag zur Motivation zur Veränderung einer Informations-Ereignis-Einheit mitberücksichtigt werden, sollen Daten entlang des Behandlungspfades auch klinischen Nutzen stiften.

Für die Medizininformatik-Initiative kann aus dem Projekt ein Mehrwert entstehen, in dem gerade die Interoperabilität in der Peripherie und zwischen nicht-ärztlichen Fachberufen operationalisiert wird und beispielhaft intelligente Lösungen mit konkretem Patient:innennutzen für häufige medizinische Alltagsherausforderungen verfügbar werden.



Abbildung 2: Teilprojektleitertreffen LeMeDaRT (Foto: © Corinna Müller).

Kontakt:



Prof. Dr. med. Joachim E. Fischer
Professur für Allgemeinmedizin,
Leiter LeMeDaRT
Zentrum für Präventivmedizin und
Digitale Gesundheit
Medizinische Fakultät Mannheim
Universität Heidelberg
joachim.fischer@medma.uni-heidelberg.de

<https://www.umm.uni-heidelberg.de/cpd/>



Dr. André Baumgart
Abt. Bioinformatik,
Leiter KI-basierte Versorgungssysteme /
Co-Leitung LeMeDaRT
Zentrum für Präventivmedizin und
Digitale Gesundheit
Medizinische Fakultät Mannheim
Universität Heidelberg
andre.baumgart@medma.uni-heidelberg.de

<https://www.umm.uni-heidelberg.de/cpd/>

Fotos: Fischer: Tobias Schwerdt; Baumgart: privat

Das Forschungsprojekt in Kurzform

LeMeDaRT ist einer der sechs ab Herbst 2021 geförderten Digitalen FortschrittsHubs Gesundheit. Für diese Leitinitiative seiner Digitalstrategie stellt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) bis 2025 insgesamt rund 50 Millionen Euro bereit. Aufgabe der FortschrittsHubs ist es, die Pionierarbeiten der Medizininformatik-Initiative zur Digitalisierung in der Medizin aus den Universitätskliniken – zunächst in Pilotprojekten – in alle Bereiche des Gesundheitssystems einfließen zu lassen: von der ambulanten Versorgung in der Hausarztpraxis über den stationären Aufenthalt im örtlichen Krankenhaus bis zur Versorgung in Rehabilitations- und Pflegeeinrichtungen.



Meldungen aus dem BMBF

Digitalisierung der Gesundheitsforschung startet in neue Phase

Die Digitalisierung in der Medizin vorantreiben und die medizinische Versorgung der Menschen verbessern – dafür steht die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Medizin-informatik-Initiative (MII). Mit Beginn 2023 startete die MII in ihre Ausbau- und Erweiterungsphase, die das BMBF für vier Jahre mit rund 200 Millionen Euro fördert. Eines der zentralen Ziele: Digitale Innovationen aus der Universitätsmedizin sollen möglichst breit in das Gesundheitssystem einfließen und die Versorgung spürbar verbessern. Dafür vernetzen sich die MII-Partner noch stärker untereinander, ebenso wie mit anderen wichtigen Akteuren und Initiativen der Gesundheitsforschung sowie mit regionalen Partnern – vom örtlichen Krankenhaus bis zur Rehabilitationseinrichtung.

Versorgungspraxis spürbar verbessern

Viele der bisherigen klinischen Anwendungsfälle der MII, die den Nutzen der Digitalisierung in der Medizin konkret aufzeigen, werden in der Ausbau- und Erweiterungsphase weiterentwickelt. Diagnostik und Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen, die personalisierte Krebsmedizin sowie chronische Lungenkrankheiten (Asthma, COPD) werden weiterhin im Fokus stehen – ebenso der bessere Schutz der Menschen vor Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Artikel S. 27) und Krankenhausinfektionen. Darüber hinaus erweitert die MII das Spektrum ihrer klinischen Anwendungsfälle, beispielsweise um Aspekte der Schlafmedizin und der Augenheilkunde, die viele Menschen betreffen.

In den kommenden Jahren sollen auch Methoden entwickelt werden, die die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten wissenschaftlich fundiert erfassen – beispielsweise von Menschen mit Magersucht, einer transplantierten Niere oder dauerhaften körperlichen Beschwerden. Mit diesem neuen Anwendungsfall will die MII dazu beitragen, dass in der modernen Gesundheitsforschung und -versorgung vor allem die Menschen und ihr Wohlbefinden im Vordergrund stehen.

Dezentrale Forschungsdateninfrastruktur aufbauen

In ihrer Ausbau- und Erweiterungsphase soll die MII in Deutschland zum Motor und Impulsgeber der im Koalitionsvertrag verankerten Entwicklung einer dezentralen Forschungsdateninfrastruktur für Gesundheitsdaten werden. Wichtige Bausteine dieser Infrastruktur sind die Datenintegrationszentren (DIZ) der Universitätsmedizin. Von der MII aufgebaut, sind die DIZ zu Beginn dieses Jahres in das Netzwerk Universitätsmedizin integriert worden. Routine- und Forschungsdaten werden somit dezentral zusammengeführt und der Forschung zentral zur Verfügung gestellt. Dies stärkt die Universitätsmedizin insgesamt, Synergien können bestmöglich ausgeschöpft werden. (siehe Artikel S. 12). Forschenden, die Daten und Bioproben der MII für wissenschaftliche Fragestellungen nutzen möchten, dient das Forschungsdatenportal Gesundheit (FDGP) der MII bereits seit Beginn dieses Jahres als Anlaufstelle (siehe Artikel S. 15). Das FDGP soll aber nicht nur Forschenden helfen, die richtigen Daten für ihre Projekte zu finden. Das Portal soll auch in der Öffentlichkeit Transparenz schaffen. Dafür informiert es interessierte Bürgerinnen und Bürger über alle laufenden Projekte, die mit Patientendaten aus der MII forschen.

Datenschutz und Datensicherheit

Umfassender Datenschutz und Datensicherheit sind ein zentraler Erfolgsfaktor der MII. Die freiwillige



Die computergestützte Analyse komplexer Daten hilft Ärztinnen und Ärzten, präzise Diagnosen zu stellen und passgenaue Therapieentscheidungen zu treffen.

und informierte Einwilligung der Patientinnen und Patienten ist die Voraussetzung dafür, dass ihre Daten für Forschungsprojekte genutzt werden dürfen. Die MII bindet Datenschutzbeauftragte, Ethikkommissionen sowie Vertreterinnen und Vertreter von Patientenorganisationen in ihre Planungen ein. Ausgewiesene IT-Expertinnen und Experten stellen sicher, dass die Patienteneinwilligungen sicher elektronisch dokumentiert und sorgfältig verwaltet werden. Die Patientinnen und Patienten können ihre Einwilligung jederzeit zurückziehen oder ändern.

Medizininformatik-Initiative – die Eckdaten

Konsortien (2018-2026): Vier MII-Konsortien schaffen die Voraussetzungen für die standortübergreifende Nutzung von Daten aus der Forschung und der Patientenversorgung. Den medizinischen Mehrwert dieser Infrastrukturen für die Datenanalyse und die Versorgung der Patienten zeigt die MII in konkreten Anwendungsfällen auf. Das BMBF fördert die Konsortien in der Aufbau- und Vernetzungsphase (2018 bis 2022) und der aktuell laufenden Ausbau- und Erweiterungsphase (2023 bis 2026) mit insgesamt über 400 Millionen Euro.

Digitale FortschrittsHubs Gesundheit (2021-2025): Die sechs geförderten Hubs beziehen in Pilotprojekten Daten aus der regionalen Versorgung in Strukturen und Lösungen der MII mit ein. Den Nutzen dieser Vernetzung für die regionale Patientenversorgung zeigen sie in praktischen Anwendungsfällen auf (siehe Artikel S. 32). Das BMBF fördert die FortschrittsHubs mit 50 Millionen Euro.

Nachwuchsgruppen (2020-2026): Gut ausgebildete Fachkräfte sind ein wesentlicher Erfolgsfaktor der MII. Daher fördert das BMBF insgesamt 21 Nachwuchsgruppen mit rund 30 Millionen Euro (siehe Artikel S. 20).

Weitere Informationen finden Sie unter:

medizininformatik-initiative.de



Künstliche Intelligenz soll Tricks der Legionellen aufdecken

Angesichts der steigenden Energiepreise scheint es naheliegend, auch die Temperatur des Warmwassers zu senken. Doch wer auf diese Weise Kosten sparen möchte, könnte sich ein ernst zu nehmendes Gesundheitsrisiko ins Haus holen. Denn im Trinkwasser können gefährliche Krankheitserreger wie Legionellen lauern, die sich in warmem Wasser besonders gut vermehren.

Trinken und Händewaschen sind dabei in der Regel kein Problem. Doch über Wassertröpfchen und Sprühnebel, wie sie etwa beim Duschen entstehen, können die Legionellen in die Luft und von dort aus in die Lunge gelangen. Gerade für immungeschwächte und ältere Menschen sind die stäbchenförmigen Bakterien eine Gefahr: Sie können eine schwere Lungenentzündung auslösen, die sogenannte Legionärskrankheit. Jedes Jahr erkranken alleine in Deutschland bis zu 30.000 Menschen daran. In bis zu zehn Prozent der Fälle verläuft die Krankheit tödlich. „Bei der Behandlung der Legionärskrankheit gibt es noch viel Optimierungsbedarf“, sagt Professor Dr. Dominik Heider von der Philipps-Universität Marburg. Der Bioinformatiker und sein Team entwickeln ein Softwaretool, das die Diagnose und Therapie schwerer Legionellen-Infektionen deutlich verbessern soll. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt das Projekt im Rahmen der Förderinitiative „Computational Life Sciences – CompLS“.

Mehr als 300 Virulenzfaktoren

Im Fokus des Forschungsprojekts stehen die sogenannten Virulenzfaktoren der Bakterien. Sie sind es, die die krank machende Wirkung der Bakterien bestimmen und sie entscheiden darüber, wie gut es dem Erreger gelingt, in den Wirtskörper einzudringen und dort zu überleben. Legionellen gehen dabei besonders effektiv und trickreich vor. Als intrazelluläre Bakterien befallen sie ausgerechnet jene Zellen des menschlichen Abwehrsystems, die sie eigentlich unschädlich machen sollten. So sind sie vor deren Angriffen geschützt und können sich zugleich im Inneren der Zellen ungestört vermehren. Legionellen haben im Laufe der Koevolution mit ihren Wirten mehr als 300 solcher Virulenzfaktoren entwickelt, oftmals indem sie Genabschnitte des Wirts in ihr eigenes Genom übernommen haben. Dies macht es ihnen möglich, lebenswichtige Wirtszellfunktionen zu manipulieren und für sich zu nutzen.

Bioinformatiker Heider und sein Team bauen eine Datenbank mit allen bekannten Virulenzfaktoren der insgesamt mehr als 60 Arten von Legionellen auf. „Hintergrund ist, dass die verschiedenen Legionellenstämme über jeweils unterschiedliche Strategien verfügen“, erklärt Heider. Mithilfe der Datensammlung trainieren die Forschenden ein auf Künstlicher Intelligenz (KI) basierendes Diagnosetool. „Dies soll künftig genau bestimmen können, mit welchem Legionellenstamm ein bestimmter Patient oder eine bestimmte Patientin infiziert ist und welche Virulenzfaktoren mit welcher Funktion gerade aktiv sind“, so Heider.

KI-Analyse in Echtzeit

Diese Informationen sind entscheidend für die passende, individuell abgestimmte Therapie der Legionärskrankheit. Da die Legionellen sich im Inneren der Wirtszellen verstecken, sind viele gängige Antibiotika wirkungslos. Deshalb ist es wichtig, dass die richtigen Medikamente zum Einsatz kommen. In besonders schweren Fällen ist auch ein Mix mehrerer Wirkstoffe notwendig. In der Praxis könnte das Softwaretool bei der Suche nach der richtigen Medikation zudem wertvolle Zeit einsparen. „Die Patienten-Proben müssten nicht mehr erst im Labor kultiviert werden, sondern würden von der KI in Echtzeit analysiert“, sagt Heider. „Auf dieser Basis könnten die Mediziner dann direkt mit der passgenauen Behandlung beginnen.“

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler rechnen damit, dass ihre Entwicklung in ein paar Jahren einsatzbereit sein wird. Doch sie denken noch einen Schritt weiter: Sollte sich die Software in der klinischen Praxis bei der Therapie von Legionellen-Infektionen bewähren, könnte sie auch im Kampf gegen andere Krankheitserreger zum Einsatz kommen. Denn sie alle nutzen Virulenzfaktoren, um den Wirtskörper erfolgreich zu infizieren. So könnte das Tool auch neue Angriffspunkte für die Behandlung antibiotikaresistenter Bakterien aufzeigen. „Die krank machenden Mechanismen der einzelnen Erreger sind zwar sehr unterschiedlich“, sagt Heider. „Aber unsere neu entwickelte KI kann im Prinzip lernen, sie zu erkennen.“

Weitere Informationen finden Sie unter:

gesundheitsforschung-bmbf.de/de/digitalisierung-und-kunstliche-intelligenz-9461.php



Den Ursachen von Leukämie auf der Spur

Die Stammzellen im Knochenmark sind ein wichtiges Reservoir des menschlichen Körpers. Aus ihnen entstehen die zahlreichen unterschiedlichen Zellarten, die im Blut zirkulieren. Eine Stammzelle teilt sich dabei immer in zwei Tochterzellen, von denen sich normalerweise eine in eine reife Blutzelle weiterentwickelt, während die andere als Stammzelle im Knochenmark verbleibt. So entstehen tagtäglich mehrere Milliarden neue Blutzellen, die wichtige Aufgaben wie etwa die Immunabwehr (z. B. die weißen Blutkörperchen) oder die Sauerstoffversorgung (die roten Blutkörperchen) übernehmen.

Da die Stammzellen als Blaupausen für die kommenden Generationen von Blutzellen dienen, müssen sie besonders gut geschützt werden. Denn Fehler im Erbgut würden an die Tochterzellen weitergegeben und damit vervielfältigt. Solche fehlerhaften Blutstammzellen sind der Ausgangspunkt für Blutkrebs. Daher befinden sich Blutstammzellen üblicherweise in einer Art Ruhezustand in einer Nische im Knochenmark. Diese spezielle Umgebung schützt sie vor äußeren Einflüssen und der Ruhezustand wird nur aufgehoben, wenn sie sich dort teilen sollen.

T-Zellen können fehlerhafte Stammzellen aussortieren

Dennoch entstehen gerade bei der Zellteilung immer wieder auch Fehler im Erbgut. Diese mutierten Zellen werden über einen weiteren Schutzmechanismus erkannt und aussortiert, wie die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des LeukoSyStem-Konsortiums nachweisen konnten. „In der Stammzellnische befinden sich Immunzellen, sogenannte T-Zellen, die regelmäßig überprüfen, ob die Blutstammzellen gefährliche Veränderungen aufweisen. Falls ja, sortieren sie diese aus“, erläutert Dr. Simon Haas vom Berlin Institute of Health (BIH) der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC). Er koordiniert das durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Konsortium.

Die T-Zellen erkennen die veränderten Stammzellen anhand bestimmter Signalmoleküle auf deren Zelloberfläche. Dieser Erkennungsmechanismus ist

Vermehren sich gut im warmen Wasser: Die stäbchenförmigen Legionellen können gefährliche Lungenentzündungen auslösen.

Bildnachweis: Adobe Stock / peterschreiber.media



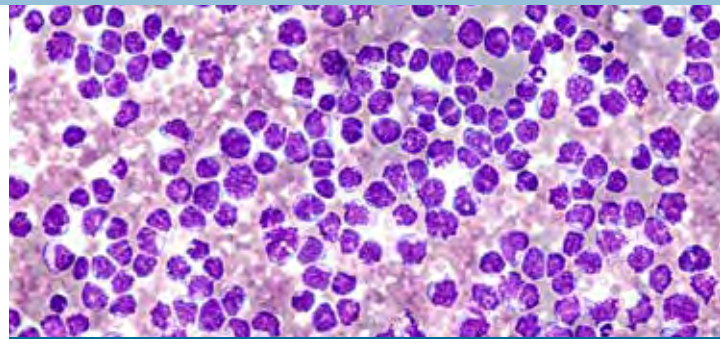
bislang ausschließlich für eine bestimmte Zellart beschrieben worden, die professionellen antigenpräsentierenden Zellen. Diese sind Teil der Immunabwehr. Ihre wichtigste Aufgabe ist es, die T-Zellen zu aktivieren, indem sie Fragmente von Krankheitserregern oder krankhaft veränderten Zellen aufnehmen und dann auf ihrer Oberfläche präsentieren. Das aktiviert die T-Zellen, und die zelluläre Immunantwort, bei der die T-Zellen die antigenpräsentierenden Zellen direkt zerstören, wird eingeleitet.

Auch die mutierten Stammzellen präsentieren über diesen Mechanismus Bruchstücke ihrer eigenen Eiweiße und aktivieren so die T-Zellen. Diese entfernen die mutierten Stammzellen, sodass sie nicht mehr als Blaupause für Tochterzellen dienen können. Dieser elegante Schutzmechanismus verhindert aktiv die Entstehung von Blutkrebs.

Neue Methodik ermöglicht präzises Verständnis der Leukämie-Entstehung

Auf den bislang unbekanntem Schutzmechanismus sind die Forschenden durch den Einsatz neuester Technologien gestoßen. Ihr eigentliches Forschungsziel ist es, zu verstehen, wie leukämische Stammzellen entstehen – Stammzellen, die aufgrund einer genetischen Veränderung eine Leukämie auslösen können. „Um Leukämien heilen zu können, müssen diese leukämischen Stammzellen gezielt abgetötet werden. Bislang ist das noch nicht möglich. Die Entwicklung solcher Therapieansätze wird unter anderem dadurch erschwert, dass zu wenig über diese Blutstammzellen bekannt ist“, ergänzt Dr. Simon Raffel, Mediziner und Leukämieforscher am Universitätsklinikum Heidelberg und ebenfalls Mitglied des LeukoSyStem-Konsortiums. Diese Wissenslücke sollen die Forschungsarbeiten im Konsortium schließen – und damit den Weg für neue Diagnose- und Therapieansätze beispielsweise der akuten myeloischen Leukämie (AML) ebnen, einer bösartigen Erkrankung des blutbildenden Systems im Knochenmark.

Um sowohl gesunde Stammzellen als auch deren Entwicklung in erkrankte leukämische Stammzellen zu untersuchen, entwickeln die Forschenden hochpräzise Methoden – sogenannte Einzelzell-Technologien. „Mittels dieser Methoden können wir sowohl die Genaktivität, Oberflächenmoleküle als auch genetische Veränderungen in Tausenden von einzelnen Stammzellen gleichzeitig auslesen“, sagt Dr. Lars Velten, assoziiertes Mitglied im Konsortium. Die so gewonnenen Informationen führten die Forschenden zu einer hochpräzisen Karte zusammen, die die Entwicklung der verschiedenartigen Blutzellen darstellt. Damit sind sie in der Lage, den Entwicklungsprozess der



Im fortgeschrittenen Stadium von Blutkrebs ist das Blut von weißen Blutkörperchen überschwemmt.

Bildnachweis: Adobe Stock / David A Litman

Zellen, aber auch die Entstehung von Leukämiezellen besser nachzuvollziehen. „Um die komplexen und riesigen Datenmengen zu interpretieren, die beim Einsatz solcher Technologien entstehen, entwickeln wir neuartige mathematische und computergestützte Methoden“, erläutert Dr. Laleh Haghverdi, Physikerin vom MDC und verantwortlich für die Entwicklung von bioinformatischen Methoden im Konsortium.

Mittels der eigens entwickelten Einzelzell-Analysen suchen die Forschenden des Konsortiums nun systematisch nach Biomolekülen, die für die Behandlung und Diagnose von Leukämien relevant sein könnten. Letztlich hoffen die Forschenden die Entwicklung der AML nachzuvollziehen und Resistenzmechanismen zu erkennen, mit denen sich die krankhaften Zellen einer Therapie entziehen.

Weitere Informationen finden Sie unter:

gesundheitsforschung-bmbf.de/de/systemmedizin-9458.php



BMBF-Newsletter:



Das Wichtigste der letzten Wochen aus dem BMBF im Überblick (erscheint monatlich).
bmbf.de/newsletter

Das BMBF hält Sie auch über Mastodon, Twitter, Facebook und Instagram auf dem Laufenden:

 social.bund.de/explore

 twitter.com/BMBF_Bund

 facebook.com/bmbf.de

 instagram.com/bmbf.bund

„deep learning ermöglicht neue ansätze in der bilddatenanalyse“

Interview mit Katarzyna Bozek

Katarzyna Bozek leitet einen der sieben Juniorverbände, die durch das e:Med Förderkonzept des BMBF gefördert werden. Gemeinsam mit ihrem Team untersucht sie mit neuen Ansätzen des Deep Learning multidimensionale Bilddatensätze von Tumorproben, um neue Erkenntnisse über die Biologie von dreifach negativem Brustkrebs zu gewinnen.

gesundhyte.de: Warum sind tripel-negative Brusttumoren so relevant für die Forschung?

Katarzyna Bozek: Tripel-negative Brusttumoren gehören zu den aggressivsten Brustkrebsarten, sie gehen mit hohen Rezidiv-Raten und einer großen Sterblichkeit einher. Bei etwa 15-20% aller Brustkrebsfälle handelt es sich um Tripel-negative Brusttumore.

Im Gegensatz zu anderen Brustkrebsarten stehen für sie bislang keine Biomarker für personalisierte Therapien zur Verfügung. Die wichtigsten Behandlungsoptionen sind nach wie vor Chemotherapie, Radiotherapie und die operative Entfernung. Wir können jedoch bislang noch nicht vorhersagen, wie die Patientinnen auf diese Optionen ansprechen werden. Wir suchen daher in unserem Verbundprojekt nach potenziellen Markern, auf deren Grundlage Krankheitsverläufe vorhergesagt und neue Therapieoptionen entwickelt werden können.

gesundhyte.de: Welche Daten stehen Ihnen für Ihre Untersuchungen zur Verfügung und welche Methoden nutzen Sie?

Katarzyna Bozek: Unsere Verbundpartner in Berlin generieren aus verschiedenen Tumorproben multidimensionale Bilddatensätze von hoher Qualität. Diese liefern uns wichtige biologische und diagnostische Informationen. Mit einer Kombination von verschiedenen Deep-Learning-Methoden können wir so in den hochaufgelösten Bilddatensätzen die spezifischen Merkmale der Tumore identifizieren.

Deep Learning ermöglicht neue Ansätze in der Bilddatenanalyse. Dadurch können wir diese Daten heutzutage präziser verarbeiten und analysieren - und gewinnen zusätzliche Informationen. In unserem Verbundprojekt entwickeln wir sowohl Methoden des überwachten Lernens, sogenannte supervised methods, als auch Methoden des unüberwachten Lernens, unsupervised methods.

gesundhyte.de: Was ist der Unterschied zwischen überwachtem und unüberwachtem Lernen?

„Wir suchen daher in unserem Verbundprojekt nach potenziellen Markern, auf deren Grundlage Krankheitsverläufe vorhergesagt und neue Therapieoptionen entwickelt werden können.“



Die Informatikerin Katarzyna Bozek arbeitet an der Entwicklung und Anwendung von maschinellem Lernen, einschließlich Deep Learning sowie statistischen und algorithmischen Methoden. Zusammen mit ihrem Team untersucht sie im BMBF-geförderten Forschungsprojekt mit neuen Ansätzen des Deep Learning multidimensionale Bilddatensätze von tripel-negativen Tumor Proben. Neue Erkenntnisse über die Biologie dieser äußerst aggressiven Brustkrebsart, könnten neue Therapieoptionen ermöglichen. (Foto: © Fabian Stuertzt)

Katarzyna Bozek: Die Methoden des überwachten Lernens werden dafür eingesetzt, um verschiedene Patientengruppen auf der Grundlage ihrer Tumormorphologie in Gruppen mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen einzuteilen. Wir können auch überwachte Segmentierungsmethoden verwenden, um aus Bilddaten bestimmte, zuvor von uns definierte Merkmale, zu extrahieren. Also zum Beispiel die Zellgröße oder die Konzentration eines fluoreszenzmarkierten Moleküls. Wollen wir jedoch untersuchen, ob es in dem Datensatz wiederkehrende Muster oder Merkmale bei Patienten gibt, nutzen wir Methoden des unüberwachten Lernens. Hier werden im Vorfeld keine Merkmale definiert, die ein Algorithmus gezielt entdecken soll, sodass uns die möglichen Ergebnisse erst einmal unbekannt bleiben.

Beim unüberwachten Lernen setzen wir Algorithmen ein, um Strukturen in den Bilddaten zu entdecken, die in Zusammenhang mit den Krankheitsmerkmalen und dem Krankheitsverlauf stehen. Das heißt, der Algorithmus sucht selbstständig nach möglichen übereinstimmenden Mustern in den Gewebeproben verschiedener Patientinnen. Unser Ziel ist es, in Zukunft als Biomarker nicht nur zum Beispiel einzelne Proteine einzusetzen, sondern auch komplexere Merkmale wie die Morphologie der Gewebe oder eine Komposition von verschiedenen

Zelltypen. Hierdurch könnte die große Gruppe von tripel-negativen Tumoren besser klassifiziert werden, um Untergruppen oder Gemeinsamkeiten zu finden, die vielleicht eine bestimmte Therapie ermöglichen können.

gesundhyte.de: Welche Erfolge haben Sie bislang erzielt?

Katarzyna Bozek: Ich bin ein bisschen stolz darauf, dass wir jetzt auch Methoden des selbstüberwachten Lernens (self-supervised methods) in die Analyse der Bilddaten einführen. Das sind Methoden, die es ermöglichen, die Bildinformationen

„Ich bin ein bisschen stolz darauf, dass wir jetzt auch Methoden des selbstüberwachten Lernens (self-supervised methods) in die Analyse der Bilddaten einführen.“

mit numerischen Werten zu versehen. Diese Werte erfassen die wichtigsten visuellen Biomerkmale der Bilder, ohne dass wir im Vorfeld mögliche Bildinformationen für die Datenerfassung manuell markieren müssen. Der Algorithmus generiert automatisch die Merkmale und wandelt somit selbstständig eine unüberwachte Analyse in eine überwachte um.

gesundhyte.de: Was wäre ein echter Durchbruch in Ihrem Forschungsgebiet?

Katarzyna Bozek: Es wäre fantastisch, wenn wir Bilddaten, genau wie Genexpressions-Daten, clustern könnten. Mit den methodischen Ansätzen des Deep Learning wird es hoffentlich zukünftig möglich sein, Bilddaten wie Omics-Daten behandeln zu können. Es wäre ein echter Durchbruch, Sequenz-Daten,

Genexpressions-Daten und auch Bilddaten integrativ analysieren zu können.

gesundhyte.de: Ihr Verbundprojekt besteht aus mehreren Partnern. Wie sind Sie zu diesem Projekt gekommen?

Katarzyna Bozek: Ich habe vor zehn Jahren mit einem der derzeitigen Projektpartner, Adrian Granada, in Berlin studiert. Wir haben über die Jahre Kontakt gehalten, und als das Förderprogramm des BMBF veröffentlicht wurde, hat er mich gefragt, ob ich in dem Projekt mitmachen wolle. Da habe ich natürlich nicht lange gezögert. Wir kennen uns gut und das macht die Kommunikation einfacher. Gute Kollaborationen dauern oft länger als der Förderzeitraum eines Projektes. Es lohnt sich wirklich, diese frühzeitig zu suchen und zu pflegen.

Mehr zu dem Projekt

Tripel-negative Brusttumoren gehören zu den aggressivsten Brustkrebsarten mit hohen Rezidivraten und hoher Mortalität. Sie stellen ca. 15-20% der Brustkrebsfälle dar. Im Gegensatz zu anderen Brustkrebsarten stehen für diesen Subtyp nur wenige gezielte Therapieoptionen und Biomarker zur Verfügung, sodass wir nicht vorhersagen können, wie Patientinnen auf die Therapie ansprechen werden. Die wichtigsten Therapieansätze sind immer noch Chemotherapie, Radiotherapie und eine chirurgisch-operative Behandlung, mit einer relativ hohen Rezidivrate und schwerwiegenden Nebenwirkungen. Ziel dieses Forscherverbundes ist es, zur Entwicklung neuer, auf die Patientin abgestimmter Therapien für tripel-negative Brusttumoren beizutragen. Dazu werden wir neuartige quantitative Einzelzellmethoden zur Charakterisierung von Tumoren mit auf künstlicher Intelligenz basierender Datenanalyse sowie mathematischer Modellierung kombinieren, um Tumorgewebe von Patientinnen sowie zelluläre Krankheitsmodelle zu untersuchen.

In Ergänzung zum bestehenden Wissen über die genetische Heterogenität tripel-negativer Brusttumoren werden wir untersuchen, wie sich diese Tumoren in ihrem Transkriptom und Proteom, aber auch in der Zusammensetzung des Tumorstromas und des Immunzellinfiltrats unterscheiden. Um komplexe Reaktionsmuster der Tumorzellen auf Medikamente zu detektieren, werden wir neuartige, auf maschinellem Lernen basierende Datenanalyseansätze verwenden. Dabei werden wir Messungen der Proteinzusammensetzung, der RNA-Expression, Informationen über die Gewebstopologie sowie Langzeitmikroskopie-Experimente auf Einzelzellebene verwenden und versuchen, Korrelationen mit dem klinischen Verlauf der Patientinnen zu finden, welche als Basis für die Etablierung von Biomarkern dienen können. Parallel dazu werden wir auch versuchen, die sich hinter unseren Beobachtungen befindende Biologie der Tumoren mechanistisch besser zu verstehen.

Unser Ziel ist es, mit diesem umfassenden, interdisziplinären Ansatz komplexe, klinisch relevante Biomarker zu identifizieren, welche auf einer Kombination aus morphologischen Eigenschaften mit der RNA- und Proteinzusammensetzung der Tumorzellen sowie deren Dynamik im Laufe der Behandlung basieren. Mit Hilfe dieser Biomarker möchten wir eine gezieltere und effektivere Therapie ermöglichen. Wir möchten mit dieser Strategie auch zu einem besseren Verständnis der Biologie von tripel-negativen Brusttumoren und ihrer Heterogenität beitragen, um dadurch die Grundlage für neue Therapien zu schaffen.

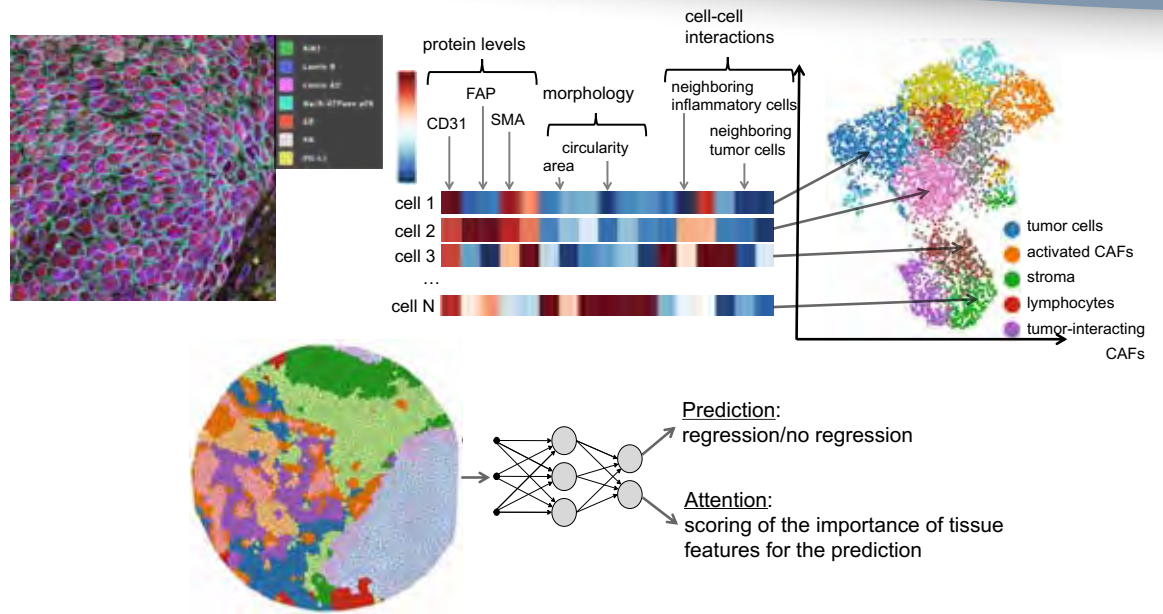


Abbildung 1: Bilder spielen in dem Projekt eine wichtige Rolle. Es wird ein großer Satz von Patientenproben gesammelt und hieraus Multiplex-Fluoreszenzbilder erstellt. Mithilfe von Deep Learning werden aus den Bildern relevante Informationen auf Einzelzellebene extrahiert und zur Erstellung von Deskriptoren der Patientenproben verwendet. Diese Deskriptoren umfassen proteomische, morphologische und Zelltyp-Merkmale. Eine solche numerische Darstellung von tripel-negativen Brusttumoren-Proben ermöglicht es nicht nur, nach Merkmalen zu suchen, die für Patientinnen mit bestimmten klinischen Ergebnissen charakteristisch sind, sondern auch, das Visuelle mit anderen numerischen Daten wie der Genom- oder Genexpression zu kombinieren (Quelle: Katarzyna Bozek).

„Gute Kollaborationen dauern oft länger als der Förderzeitraum eines Projektes. Es lohnt sich wirklich, diese frühzeitig zu suchen und zu pflegen.“

Kontakt:

Prof. Dr. Katarzyna Bozek

Group Leader Bozek Lab

Universität zu Köln

Zentrum für Molekulare Medizin Köln

k.bozek@uni-koeln.de

<https://www.bozek-lab.cmmc-uni-koeln.de>

gesundhyte.de: Was wünschen Sie sich für die kommenden Jahre?

Katarzyna Bozek: Ich hoffe, dass wir mit unserem Forschungsprojekt Ergebnisse erzielen, die die Therapiemöglichkeiten von tripel-negativen Brusttumoren zukünftig verbessern werden. Ich wünsche mir aber auch, dass meine derzeitigen Studentinnen und Studenten als Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler überall in der Welt tätig sein können, dass sie an ihren Aufgaben wachsen sowie unabhängig und erfolgreich arbeiten.

Das Gespräch führten Bettina Koblenz und Marco Leuer.

„Ich hoffe, dass wir mit unserem Forschungsprojekt Ergebnisse erzielen, die die Therapiemöglichkeiten von tripel-negativen Brusttumoren zukünftig verbessern werden.“

mit metabolomics und KI gegen volkskrankheiten

Die Analyse von Metabolomics Profilen erlaubt die Vorhersage vieler Volkskrankheiten gleichzeitig

von Thore Bürgel

In dieser Studie untersuchten wir das Potenzial von durch Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) gewonnenen Metabolomics Profilen zur Vorhersage des Risikos für mehrere Krankheiten und quantifizierten die über konventionelle klinische Risikofaktoren hinausgehende prädiktive Information für das Auftreten von 24 häufigen Erkrankungen: Stoffwechsel-, Gefäß-, Atemwegs-, Muskel-Skelett- und neurologische Erkrankungen sowie Krebs. Unsere Forschung zeigt, dass Metabolomics Profile einen wichtigen Beitrag zur Risikovorhersage und somit zur Prävention und Behandlung von Volkskrankheiten leisten können.

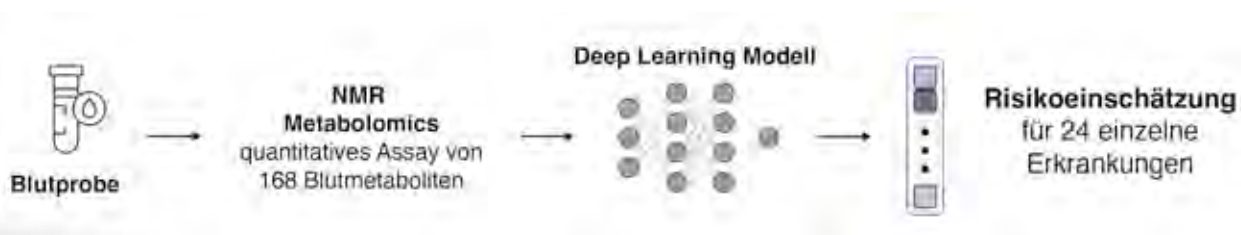
Hintergrund

Angesichts der stetig steigenden Kosten im Gesundheitswesen gewinnt die Prävention als Instrument zur Leidens- und Kostenreduktion immer mehr an Bedeutung. Eine grundlegende Voraussetzung für eine effiziente und konsequente Umsetzung von Präventionsmaßnahmen ist die Fähigkeit, in der Zukunft liegende Krankheiten früh genug antizipieren zu können. Prädiktive Modelle zur sogenannten Risikostratifizierung

erlauben es anhand gemessener klinischer Parameter Krankheitsrisiken individuell abzuschätzen und so Individuen mit hohem Risiko früh zu identifizieren und gezielt zu behandeln. Idealerweise passiert das so früh, dass die Krankheit noch im subklinischen Stadium liegt, also bevor Betroffene überhaupt Symptome verspüren. Die Erkenntnisse der Risikoeinschätzung liefert den Behandelnden Anhaltspunkte um präventive Maßnahmen und diagnostische Untersuchungen einzuleiten. Eine Risikostratifizierung ist in der derzeitigen klinischen Praxis jedoch nur begrenzt möglich, da für die meisten Krankheiten keine prädiktiven Modelle existieren und sich verfügbare Modelle oft auf einzelne Krankheiten beschränken, für deren Berechnung jeweils spezielle Sets an Prädiktoren nötig sind. Daher behindern die benötigten Ressourcen (Zeit und Kosten), die theoretisch für die Berechnung jedes krankheitsspezifischen Risikos erforderlich wären, die klinische Akzeptanz und die Anwendbarkeit vieler Risikomodelle in der angewandten Primärversorgung.

In den letzten zehn Jahren sind neben den herkömmlichen demografischen und labortechnischen Daten zunehmend komplexere Informationen über den Phänotyp (den biolo-

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Ansatzes. Basierend auf einer einzelnen Blutprobe und der Quantifikation von 168 Blutmetaboliten errechnet unser Deep Learning basiertes Modell das Risiko für 24 Volkskrankheiten gleichzeitig (Quelle: Abbildung abgeändert vom Autor aus Bürgel *et al.*, 2022, veröffentlicht unter Creative Commons Attribution 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



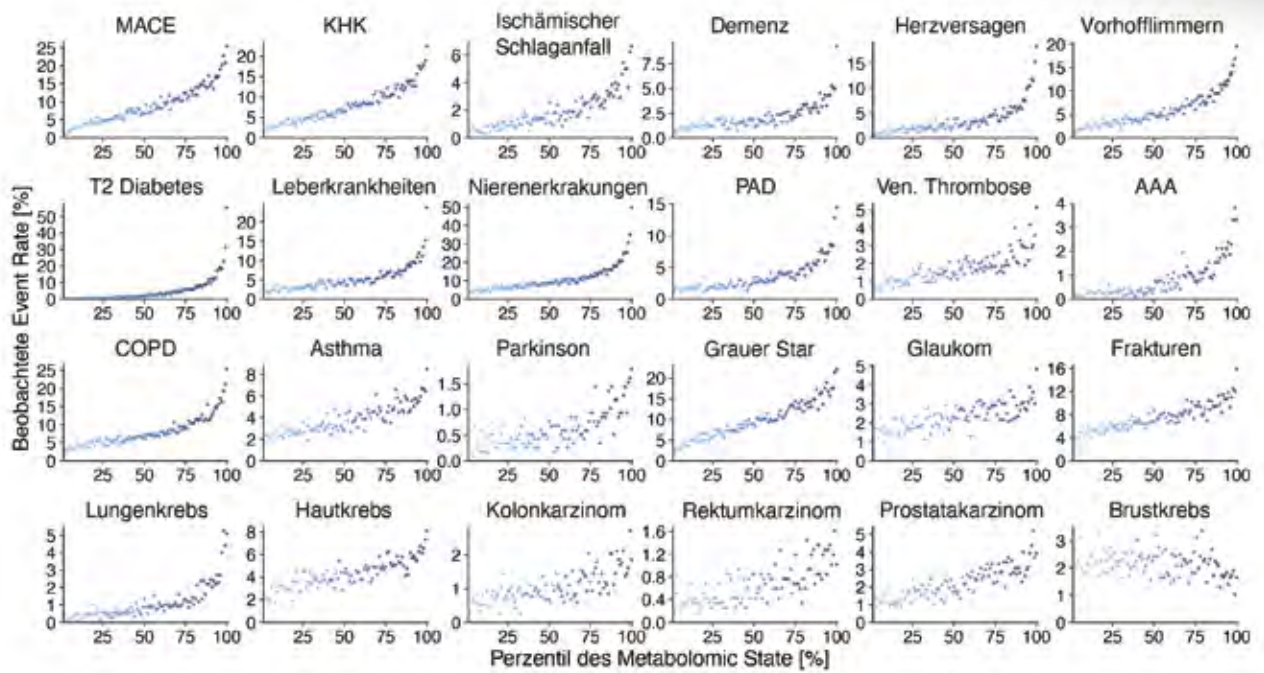


Abbildung 2: Assoziation mit beobachteten Krankheitsereignissen. Der ermittelte „Metabolomic State“ ist mit allen betrachteten Endpunkten außer Brustkrebs assoziiert. Dargestellt sind Eventraten pro Perzentil des Metabolomic State. MACE – Major Adverse Cardiac Events, KHK – koronare Herzkrankheit, PAD – Peripheral Artery Disease, AAA – Abdominal Aortic Aneurysm, COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Quelle: Abbildung abgeändert vom Autor aus Buerger *et al.*, 2022, veröffentlicht unter Creative Commons Attribution 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

gisch- medizinischen Zustand) einer Person im klinischen Forschungskontext verfügbar geworden, und interessanterweise sind viele häufige Krankheiten mit Stoffwechselveränderungen verbunden. Metabolomische Daten informieren über kleine, im Blut zirkulierende Stoffe wie Zucker oder Fettsäuren, die den menschlichen Stoffwechsel bestimmen. Diese Daten enthalten somit vielfältige systemische Informationen über die zugrundeliegende Krankheitsphysiologie. Während einige Blutmetaboliten wie z. B. das Cholesterin bereits etablierte klinische Prädiktoren für das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind, wurden auch viele weitere Blutmetaboliten mit Volkskrankheiten in Verbindung gebracht. Jüngste Arbeiten gingen sogar über die Assoziation einzelner Marker hinaus und brachten gesamte Metabolomics Profile, also die Kombination vieler einzelner Stoffwechselfparameter, mit Phänotypen wie dem Altern, dem Auftreten von Krankheiten oder der Sterblichkeit in Verbindung. Dabei wurde festgestellt, dass viele Krankheiten eine breite metabolische Basis haben und zudem durch Abänderung der gleichen Stoffwechselwege oft die gleichen Metaboliten beeinflussen (Pietzner *et al.*, 2021). Das menschliche Blutmetabolom kann also als Spiegelbild des physiologischen Zustands begriffen werden. Diese Erkenntnis führte uns zur Frage, ob die systemischen Informationen aus metabolomischen Profilen des Blutes zur gleichzeitigen Einschätzung von multiplen, verän-

derbaren Krankheitsrisiken in der (hausärztlichen) Prävention eingesetzt werden können (siehe Abbildung 1). Unsere Erkenntnisse publizierten wir vergangenes Jahr in der medizinischen Fachzeitschrift *Nature Medicine* (Buerger *et al.*, 2022).

KI erlaubt Vorhersage vieler Krankheiten gleichzeitig

Für diese Untersuchung bedienten wir uns NMR-basierter Metabolomics Profile, welche die gleichzeitige standardisierte Quantifizierung einer Vielzahl kleiner zirkulierender Moleküle im Blut ermöglichen. Die mittels kernmagnetischer Resonanz (NMR) Technologie erfassten Profile unterscheiden sich von vergleichbaren Technologien wie z. B. der Massenspektrometrie durch das weitgehende Fehlen von Chargeneffekten, den geringeren Bedarf an teuren Reagenzien und den hohen Durchsatz bei vergleichsweise geringen Kosten (Würtz *et al.* 2017; Markley *et al.*, 2017). Um die Messung einer neuen Datenquelle in der Primärprävention zu rechtfertigen, muss eine Datenquelle jedoch nicht nur robust und kostengünstig sein, sondern auch genügend additive Information über bereits standardmäßig erfasste Prädiktoren, wie z. B. Alter, Geschlecht oder Cholesterin hinaus enthalten. Daher quantifizierten wir in der vorliegenden Studie nicht nur die enthaltene prädiktive Information, sondern verglichen diese ebenfalls mit konven-

tionellen klinischen Prädiktoren. Dabei untersuchten wir die Möglichkeit NMR-basierte Metabolomics Profile in einem „single-sample, multi-disease“ Assay zur **gleichzeitigen** Einschätzung von 24 häufigen Erkrankungen, darunter Stoffwechsel-, Gefäß-, Atemwegs-, Muskel-Skelett- und neurologische Erkrankungen sowie verschiedenen Krebsarten, einzusetzen. Um prädiktive Informationen aus den Metabolomics Profilen zu extrahieren, trainierten wir zunächst ein neuronales Netzwerk, das ein krankheitsspezifisches Risiko aus 168 zirkulierenden Stoffwechselmarkern in einem skalaren Wert, dem „Metabolic State“ zusammenfasst. Das Modell wurde auf Daten von 117 981 Teilnehmern mit insgesamt ~ 1,4 Mio. Person Jahren Follow-up aus der UK Biobank Kohorte (Bycroft *et al.*, 2018) entwickelt und auf Daten von vier unabhängigen Kohorten umfassend validiert.

Metabolomische Profile enthalten relevante Informationen für die Krankheitsprävention

Wir fanden heraus, dass die durch das Modell errechneten Metabolomic States bei allen untersuchten Erkrankungen mit Ausnahme von Brustkrebs mit Krankheitsereignisraten assoziiert waren (siehe Abbildung 2). Bei Vorhersagen über einen 10-Jahres-Zeitraum war eine Kombination aus Alter, biologischem Geschlecht und dem Metabolomic State für fünfzehn der untersuchten Krankheiten vergleichbar genau oder sogar besser als etablierte kardiovaskuläre Prädiktoren. Für acht untersuchte Krankheiten, darunter Typ-2-Diabetes, Demenz und Herzinsuffizienz, verbesserte eine Hinzunahme des Metabolomic State die Vorhersage über sehr umfassende klinische Variablen hinaus, was darauf schließen lässt, dass Metabolomics Profile Informationen enthalten, welche nicht in konventionellen klinischen Parametern abgebildet sind. Für andere häufige Krankheiten wie Parkinson, Prostata- oder Hautkrebs war keine Verbesserung gegenüber einfachen demografischen Prädiktoren wie Alter und biologischem Geschlecht feststellbar. Während die Diskriminierung, also die Genauigkeit der Risikovorhersage die Grundlage für eine klinische Anwendbarkeit darstellt, hängt der klinische Nutzen eines Risikomodells von der Kalibrierung und der Wahl geeigneter Risikoschwellenwerte für Interventionen ab. Unsere Analyse ergab, dass sich die aus der Beachtung des Metabolomic State ergebenden Verbesserungen in der Vorhersage auch in einem klinischen Nutzen für ein breites Spektrum von Endpunkten und klinisch relevanten Entscheidungsschwellenwerten niederschlagen. Konkret bedeutet das, dass durch Beachtung des Metabolomic State für viele Krankheiten gleichzeitig mehr Individuen korrekt in Risikokategorien eingeteilt wurden als mittels einer Risikobestimmung durch konven-

tionelle Prädiktoren alleine. Über diese Analysen hinaus identifizierten wir globale krankheitsassoziierte Metabolomics Profile und individuelle Metaboliten, welche mit einem erhöhten bzw. verringerten Risiko für den Ausbruch der Krankheit verbunden waren. Beispielsweise bestätigte unser Ansatz im Fall der Demenz zahlreiche etablierte Assoziationen von Blutmetaboliten mit erhöhtem Demenzrisiko wie Fettsäuren, unter anderem Linolsäure (LA), einfach ungesättigte Fettsäuren (MUFA) und gesättigte Fettsäuren sowie die protektive Wirkung von verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA). Zusätzlich zeigte unser Ansatz auch Hinweise auf bisher unbeachtete Assoziationen von Kreatin, Albumin und den Aminosäuren Glutamin, Leucin und Tyrosin (siehe Abbildung 3).

Weg zur Anwendung

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass die Erfassung von NMR-basierten Metabolomics Profilen ein attraktiver Kandidat für einen Single-Domain-Multi-Disease-Assay sein könnte, um Personen mit hohem subklinischen Risiko zu identifizieren und sie dann Interventionen oder weiteren diagnostischen Screenings zuzuführen. Viele Länder empfehlen bereits regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen mit Bluttests für Erwachsene zur Prävention und Früherkennung ausgewählter Volkskrankheiten, wie zum Beispiel der Gesundheitscheck in Deutschland (www.bundesgesundheitsministerium.de/checkup.html). So könnte die NMR-Metabolomics-Profilierung in Kombination mit leicht zu ermittelnden klinischen Prädiktoren wie Alter und biologischem Geschlecht als Ersatz für umfassende Labormessungen genutzt werden. Darüber hinaus ist ein Einsatz zur Verfeinerung von Risikoprofilen in Kombination mit umfassenden Labortests denkbar. Zwar war die betrachtete Studienpopulation gesünder und privilegierter als die allgemeine britische Bevölkerung, aber die Ergebnisse der externen Validierung in vier unabhängigen Kohorten deuten auf eine allgemeine Übertragbarkeit der errechneten Metabolomic States hin. Während das verwendete NMR-basierte Assay derzeit in der Breite der analysierten Metaboliten limitiert und auf Lipide konzentriert ist, dürfte eine zukünftige Erweiterung der Abdeckung NMR-basierter Messverfahren den Nutzen weiter erhöhen. Bevor die NMR-Metabolomics für die Routineversorgung in Betracht gezogen werden kann, müssen jedoch noch zahlreiche logistische Fragen, wie beispielsweise der Probenverarbeitung oder des Transports, in weiteren wissenschaftlichen Studien geklärt werden.

Insgesamt veranschaulicht unsere Arbeit das Potenzial von NMR-Metabolomic Profilen zur **gleichzeitigen** Einschätzung vieler Krankheitsrisiken, um Kosten zu reduzieren, Workflows zu optimieren und eine personalisierte Prävention vieler häufiger Krankheiten zu ermöglichen.

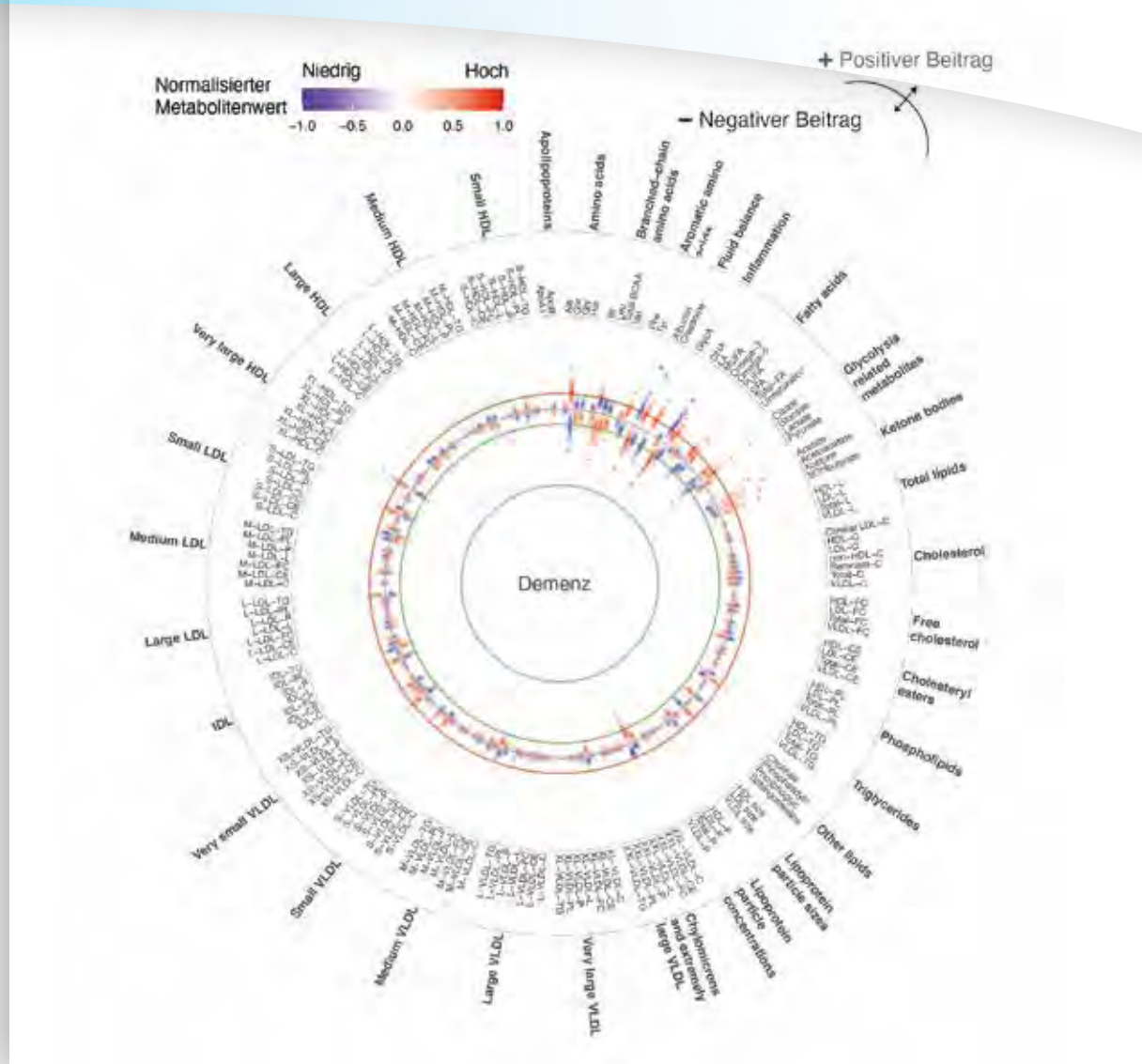


Abbildung 3: Risikoassoziierte Metaboliten für Demenz. Im Schaubild sind die einzelnen Assoziationen in Perzentile eingeteilt und jeder Punkt stellt ein Perzentil dar. Je weiter ein Punkt von der kreisförmigen Grundlinie entfernt ist, desto stärker ist die absolute Assoziation für das Perzentil. Abweichungen zur Mitte hin stellen negative Abweichungen zur Außenseite hin positive Beiträge zum Metabolomic State dar. Die Farbe gibt den mittleren gemessenen Wert des Metaboliten im Blut an. (Quelle: Abbildung abgeändert vom Autor aus Buergel *et al.*, 2022, veröffentlicht unter Creative Commons Attribution 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Referenzen:

Buergel T, Steinfeldt J, Ruyoga G, *et al.*: Metabolomic profiles predict individual multidisease outcomes. *Nat Med* 28, 2309–2320 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01980-3>

Bycroft C, Freeman C, Petkova D *et al.* The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 562, 203–209 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0579-z>

Markley JL, Brüschweiler R, Edison AS, Eghbalnia HR, Powers R, Raftery D, Wishart DS. The future of NMR-based metabolomics. *Curr Opin Biotechnol.* 2017 Feb;43:34-40. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.08.001>. Epub 2016 Aug 28. PMID: 27580257; PMCID: PMC5305426.

Pietzner M, Stewart ID, Raffler J, Khaw KT, Michelotti GA, Kastenmüller G, Wareham NJ, Langenberg C. Plasma metabolites to profile pathways in noncommunicable disease multimorbidity. *Nat Med.* 2021 Mar;27(3):471-479. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01266-0>. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33707775; PMCID: PMC8127079.

Würtz P, Kangas AJ, Soyninen P, Lawlor DA, Davey Smith G, Ala-Korpela M. Quantitative Serum Nuclear Magnetic Resonance Metabolomics in Large-Scale Epidemiology: A Primer on -omic Technologies. *Am J Epidemiol.* 2017 Nov 1;186(9):1084-1096. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx016>. PMID: 29106475; PMCID: PMC5860146.

Kontakt:



Thore Bürgel
Center for Digital Health
BIH at Charité
Berlin
tbuergel@pm.me

proteinstrukturvorhersage im AlphaFold-zeitalter

Maschinelles Lernen ermöglicht eine „Strukturbiologie für alle“

von Filip König, Karel van der Weg und Holger Gohlke

Um biologische Prozesse zu verstehen und zu beeinflussen, ist die Kenntnis der detaillierten räumlichen Struktur von Proteinen von großer Bedeutung. Über die letzten Jahrzehnte hat sich eine große Bandbreite an unterschiedlichsten Methoden zur Vorhersage von Proteinstrukturen etabliert. Aktuelle Entwicklungen in der Proteinstrukturvorhersage mithilfe von maschinellem Lernen ermöglichen akkurate Einblicke ohne aufwändige experimentelle Unterstützung. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die verschiedenen Ansätze zur Vorhersage von Proteinstrukturen und die in unserer Gruppe entwickelten Programme zur komplementären Vorhersage von proteinbezogenen Eigenschaften.

Ein großer Anteil molekularer Prozesse in Zellen wird von Proteinen ausgeführt. Beispiele sind die Katalyse von Stoffwechselreaktionen durch Enzyme, die Signaltransduktion und Kommunikation durch Rezeptoren sowie die molekulare Infektionsabwehr durch Antikörper. Um derartig vielfältige Prozesse durch Proteine ablaufen zu lassen, haben sich im Verlauf der Evolution eine große Bandbreite an unterschiedlichen Proteinfaltungen und Strukturmotiven herausgebildet. Die Kenntnis der räumlichen Struktur eines Proteins ist notwendig, um seine Funktionsweise im biologischen Kontext im Detail verstehen zu können. Um beispielsweise die Aktivität eines viralen Enzymes durch rationales Design eines Inhibitors zu blockieren, ist eine genaue räumliche Beschreibung des aktiven Zentrums unerlässlich. Eine Vielzahl an experimentellen Methoden zur Strukturaufklärung von Proteinen ist verfügbar; hierbei stellen die Röntgenkristallographie, Kernresonanz-

spektroskopie und Kryoelektronenmikroskopie die Methoden mit den bestmöglichen Auflösungen dar. Diese Methoden sind jedoch aufwändig, teuer und ohne Garantie auf Erfolg. Daher hat sich als alternative Möglichkeit zur Erlangung einer Proteinstruktur in den letzten Jahren die computerbasierte Vorhersage etabliert.

Proteinstrukturvorhersage

Um Proteinstrukturen vorherzusagen, wurden in den letzten Jahrzehnten unterschiedlichste Ansätze entwickelt. Eine traditionsreiche Methode ist die Molekulardynamik (MD)-Simulation. Hierbei wird die Energielandschaft eines Proteins mit Hilfe von vereinfachten Potenzialen durchmustert. Während MD-Simulationen in der Beschreibung von Proteinstruktur- und -dynamik eine wichtige Rolle spielen, eignen sie sich nur, um den Faltungsvorgang von kleinen Proteinen ohne weitere kontextuelle Information zu simulieren. Zum einen lassen sich die üblichen Zeitskalen, in denen sich Proteinfaltungen ausbilden, aufgrund der erforderlichen Rechenleistung nur schwer abdecken, zum anderen spielt die intrinsische Ungenauigkeit der Potenziale eine Rolle.

Als vielversprechende Alternative zur Proteinstrukturvorhersage auf Basis einer physikalischen Beschreibung und unter Ausnutzung struktureller, evolutionärer Information hat sich recht früh das Konzept der Homologie-Modellierung etabliert. Hierbei wird die evolutionäre Konservierung der Struktur genutzt: Haben zwei Proteine eine ähnliche Aminosäuresequenz, besitzen sie meistens auch eine ähnliche Faltung. Durch Vergleich mit den Sequenzen aller strukturaufgelösten Proteine in der Protein Data Bank (PDB) können dann akkurate Modelle erzeugt werden. Der Ansatz ist jedoch limitiert, falls keine ho-

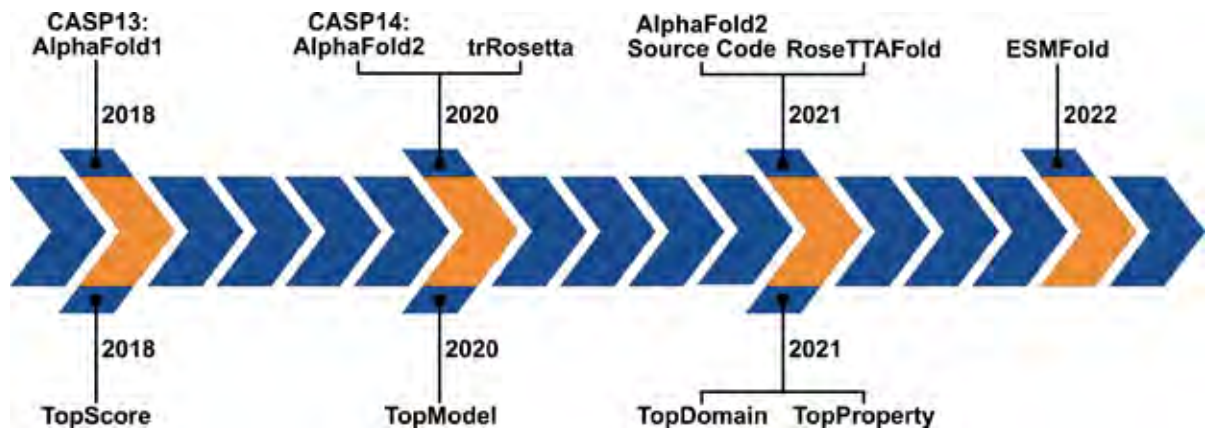


Abbildung 1: Zeitstrahl für die jüngste Entwicklung von Proteinstrukturvorhersageprogrammen (Grafik: Filip König).

mologen Strukturen in der Datenbank vorhanden sind. Das in unserer Gruppe entwickelte Programm TopModel basiert auf dem Homologie-Modellierungsansatz und nutzt obendrein Ansätze maschinellen Lernens.

Um Strukturen in Abwesenheit von aufgelösten, homologen Strukturen vorhersagen zu können, hat sich im letzten Jahrzehnt die Koevolutions-basierte Vorhersage entwickelt. Hierbei wird die Zielsequenz mit allen bekannten Proteinsequenzen aus Datenbanken verglichen. Da es deutlich mehr bekannte Sequenzen als Strukturen gibt, ist die Chance, homologe Sequenzen zu finden, stark erhöht. Zeigen sich für ein Aminosäurepaar in den homologen Sequenzen konzertierte Mutationen, kann dies als Hinweis auf die räumliche Nähe der beiden Aminosäuren im gefalteten Protein gewertet werden. Die Grundidee ist hierbei in der Evolution zu sehen: Mutiert eine Aminosäure sehr häufig zusammen mit einer anderen Aminosäure, kann davon ausgegangen werden, dass deren Interaktion untereinander unerlässlich für die strukturelle Stabilität des Proteins ist. Dies lässt sich als Indikator für eine Interaktion innerhalb des Proteins interpretieren. Lassen sich genug dieser paarweisen Interaktionen finden, können sie als Distanzbeschränkungen zwischen Aminosäuren genutzt und so akkurate Modelle erzeugt werden.

In der jüngsten Vergangenheit haben sich Vorhersagemodelle auf Basis von tiefen neuronalen Netzen (DNN) durchgesetzt. Hierbei werden meist explizit berechnete Kennzahlen wie die Bewertung von gekoppelt auftretenden Mutationen oder die Beibehaltung von Aminosäuren im Verlauf der Evolution als Eigenschaften genutzt und Architekturen wie faltende (konvolute) neuronale Netzwerke angewendet, um räumliche Nähe

von Aminosäuren innerhalb eines Proteins vorherzusagen. Diese Kontakte werden dann, ähnlich wie beim Koevolutions-basierten Vorgehen, in Form von Distanzbeschränkungen genutzt, um den damit eingeschränkten Suchraum nach nativen Konformationen abzusuchen. Beispiele für diese Art von Deep Learning basierten Programmen sind AlphaFold1 und trRosetta (Yang *et al.*, 2020).

Die AlphaFold-Revolution

Ein entscheidender Durchbruch in der Vorhersage von Proteinstrukturen gelang der Google-Tochter DeepMind mit dem Programm AlphaFold2 (Jumper *et al.*, 2021). Im Rahmen des alle zwei Jahre stattfindenden Wettbewerbs CASP, in dem verschiedene Forschungsgruppen versuchen, Strukturen vorherzusagen, die noch nicht veröffentlicht wurden, konnte AlphaFold2 für einen Großteil der Zielstrukturen Vorhersagen treffen, die im Genauigkeitsbereich experimenteller Methoden liegen. Im Vergleich zu früheren *deep learning*-basierten Methoden nutzt AlphaFold2 eine ganze Reihe an Innovationen, die in Kombination zu höherer Genauigkeit führen. Beispielsweise berechnet AlphaFold2 keine expliziten Koevolutionsbewertungen, sondern überlässt es der neuronalen Architektur, aus multiplen Sequenzalignierungen Informationen über die Interaktionen von Aminosäuren innerhalb des Proteins zu extrahieren. Eine weitere wesentliche Innovation ist das End-to-end Konzept: Statt Aminosäurekontakte vorherzusagen und diese anschließend als Distanzbeschränkungen zu nutzen, liefert AlphaFold2 direkt eine Proteinstruktur mit kartesischen Koordinaten. In Analogie zur physikalischen Simulation, nutzt AlphaFold2 vorhergesagte Strukturen erneut als Input, so dass eine iterative Verbesserung erfolgt. Gegenwärtig wurden mit AlphaFold2

bereits mehr als 200 Millionen Strukturen vorhergesagt und öffentlich zugänglich gemacht (<https://alphafold.ebi.ac.uk/>)

Nach der Veröffentlichung des Quellcodes von AlphaFold2 und der gleichzeitigen Publikation von RoseTTAFold im Sommer 2021 wurden schnell adaptierte Versionen entwickelt mit speziellen Möglichkeiten, Proteinkomplexe vorherzusagen. Eine solche Entwicklung ist ESMFold, das eine ähnliche Grundstruktur wie AlphaFold2 nutzt, jedoch ein sogenanntes *protein language model* anstelle von multiplen Sequenzalignments und damit Strukturvorhersagen in kürzester Laufzeit ermöglicht.

TopSuite

Neben der Strukturvorhersage gibt es eine Reihe weiterer Fragestellungen in Bezug auf Proteine, die sich mit *deep learning* bearbeiten lassen. Hierzu gehören beispielsweise die Bewertung der Qualität von vorhergesagten Strukturmodellen, die Vorhersage von Domänengrenzen in Multidomänenproteinen und die Vorhersage von Transmembrantopologien. Zur Lösung dieser Fragestellungen wurde seit 2017 die Softwaresuite TopSuite in unserer Gruppe entwickelt. Sie enthält Programme zur homologiebasierten Strukturvorhersage (TopModel, Mulnaes *et al.*, 2020), Bewertung der Strukturmodellqualität (TopScore, Mulnaes *et al.*, 2018), Domänengrenzenvorhersage (TopDomain, Mulnaes *et al.*, 2021) und Transmembran-topologievorhersage (TopProperty). Diese Programme sind Metamethoden, d. h. sie nutzen externe Programme, um primäre Vorhersagen zu produzieren, kombinieren diese zu einem normalisierten Satz an Eigenschaften und nutzen dann DNNs um die finalen Vorhersagen zu treffen. Auf diese Weise können die Vorteile von verschiedenen primären Vorhersagemethoden optimal genutzt werden. Alle Programme der TopSuite sind als Webserver verfügbar: <https://cpclab.uni-duesseldorf.de/topsuite/>.

TopModel

TopModel ist ein Programm zur Vorhersage von Proteinstrukturen, basierend auf dem Konzept der Homologie-Modellierung. Da die Qualität des resultierenden Proteinmodells empfindlich von der tatsächlichen evolutionären Nähe des Templates zum Zielprotein abhängt, wird innerhalb von TopModel eine besondere Gewichtung auf die Erkennung von falsch-positiven Homologen gelegt. TopModel nutzt 12 verschiedene Programme zur Identifikation von homologen Strukturen („*Templates*“). Anschließend werden vorläufige

Modelle auf Basis der identifizierten Templates erzeugt und eine Bewertung mit TopScore durchgeführt. In einem weiteren Schritt werden mit einem DNN-basierten Verfahren falsch-positive Templates identifiziert und entfernt. TopModel nutzt eine Kombination aus Clustering, Bewertung mit TopScore und Strukturverfeinerung zur Erzeugung der finalen Modelle. Beim Vorhandensein geeigneter Homologe ermöglicht TopModel eine sehr akkurate Modellierung von Proteinstrukturen.

Um TopModel mit AlphaFold2 zu vergleichen, wurden beide Methoden auf Proteine aus einem diversen Enzymdatensatz angewendet und die Qualität der resultierenden Modelle in Bezug auf den TopScore verglichen (Abbildung 2). TopScore gibt einen Wert zwischen 0 und 1 zurück, wobei ein niedriger Wert auf eine höhere Modellqualität hindeutet. Dabei zeigt sich, dass AlphaFold2 besonders im niedrigeren TopScore-Bereich Modelle erzeugt, die von TopScore als genauer bewertet werden im Vergleich zu den Modellen die TopModel erzeugt. Auf der anderen Seite zeigt sich für den höheren TopScore-Bereich, dass TopModel dort Modelle erzeugt, die einen besseren TopScore zeigen als die von AlphaFold2.

Insgesamt haben auf maschinellem Lernen beruhende Verfahren einen beträchtlichen Fortschritt bei der Strukturvorhersage von Proteinen hervorgebracht, wobei je nach Fragestellung gezielt angewendete Programme noch einmal Genauigkeitsvorteile liefern können.

Forschungsprojekt in Kurzform

Name:

InCelluloProtStruct – Hybridansatz zur Vorhersage der Supertertiär- und Quartärstruktur von Proteinen und Proteinkomplexen in Zellen.

Fördermaßnahme:

„Computational Life Sciences“ des BMBF

Beteiligte Partner:

AG Prof. Dr. Holger Gohlke, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

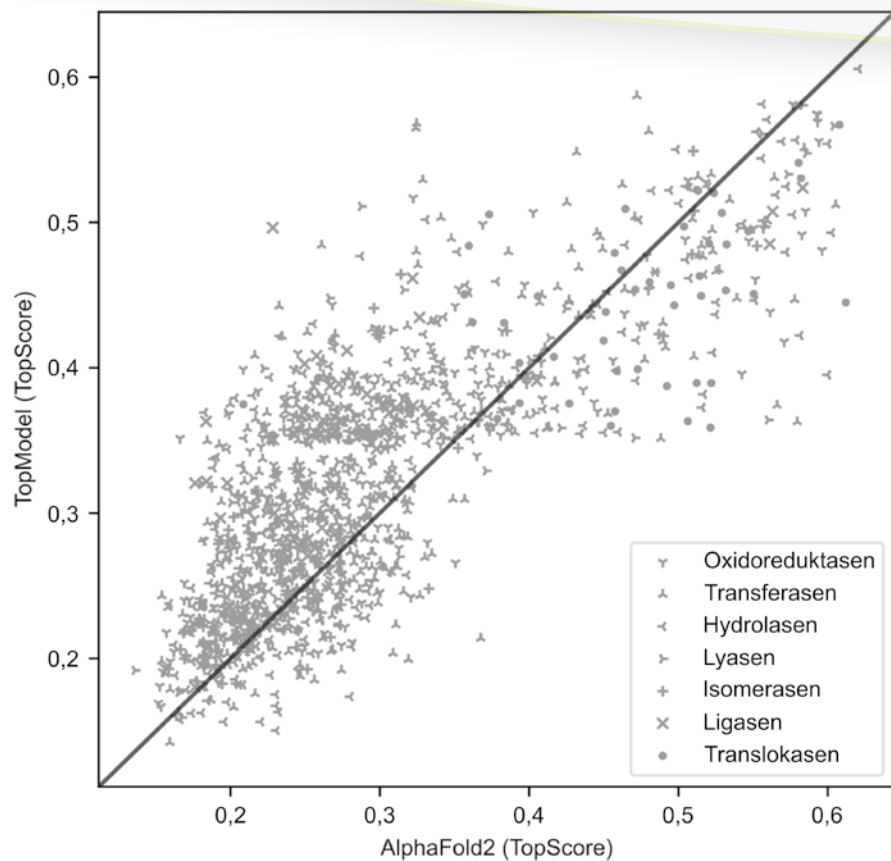


Abbildung 2: Vergleich der TopScore-Werte für Strukturen, die mit AlphaFold2 und TopModel vorhergesagt wurden. Abbildung adaptiert auf Basis von: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.06.13.495871v1> (Grafik: Karel van der Weg).

Referenzen:

- Jumper, J. *et al.*, (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* 596, 583-589.
- Yang, J., Anishchenko, I., Park, H., Peng, Z., Ovchinnikov, S. und Baker, D. (2020). Improved protein structure prediction using predicted interresidue orientations. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 117, 1496-1503.
- Mulnaes, D., Porta, N., Clemens, R., Apanasenko, I., Reiners, J., Gremer, L., Neudecker, P., Smits, H.J.S. und Gohlke, H.. (2020). TopModel: template-based protein structure prediction at low sequence identity using top-down consensus and deep neural networks. *J. Chem. Theory Comput.* 16, 1953-1967.
- Mulnaes, D. und Gohlke, H. (2018). TopScore: using deep neural networks and large diverse data sets for accurate protein model quality assessment. *J. Chem. Theory. Comput.* 14, 6117-6126.
- Mulnaes, D., Golchin, P., Koenig, F. und Gohlke, H. (2021). Top-domain: Exhaustive protein domain boundary metaprediction combining multisource information and deep learning. *J. Chem. Theory Comput.* 17, 4599-4613.

Kontakt:



Prof. Dr. Holger Gohlke

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 Institut für Pharmazeutische und
 Medizinische Chemie
 Düsseldorf
gohlke@uni-duesseldorf.de

<https://cpclab.uni-duesseldorf.de>

„tröpfchen-diät“ für die leber

Der Blick in die Leberzelle zeigt neue molekulare Akteure und Mechanismen, die die Größe der Lipidtröpfchen regulieren – und enthüllt so die grundlegende Pathologie von Fettlebererkrankungen

von Nachiket Vartak

Europaweite epidemiologische Erhebungen zeigen, dass fast die Hälfte der europäischen Bevölkerung, einschließlich Kinder, unter einer Leberverfettung leidet – eine Krankheit, die mit wenig Fantasie als „metabolisch assoziierte Fettlebererkrankung“ (MAFLD) bezeichnet wird. Vor diesem Hintergrund förderte das BMBF das Konsortium Systemmedizin der Leber (LiSyM), in dem sich Wissenschaftler:innen und Ärzt:innen zusammengeschlossen haben, um ihre Anstrengungen zum Verständnis und zur Entwicklung von Therapien für MAFLD zu bündeln. Innerhalb dieses Konsortiums habe ich die Gruppe „Molekulare Steatose und Bildgebung“ gegründet, um den Kern von MAFLD – die abnorme Ansammlung von Fett in Leberzellen – mit Hilfe hochentwickelter mikroskopischer Bildgebungsverfahren und molekularbiologischer Methoden zu verstehen. In fünfjähriger Arbeit hat die Beantwortung dieser grundlegenden Frage nach der Zellmaschinerie den Weg zu einer möglichen Therapie für MAFLD geebnet.

Der Fluch des Überflusses

Wenn Sie auch nur ein paar Stunden fasten, wird sich Ihr Körper mit einem Hungergefühl melden. Hingegen zeigt der Körper fast nie Anzeichen für ein „Zuviel“ an Nahrung. Der Ursprung dieser Unempfindlichkeit gegenüber Überernährung liegt wahrscheinlich in unserer Evolutionsgeschichte – der Mensch hat sich unter Bedingungen entwickelt, in denen

Hunger häufiger vorkam und das Überleben stärker bedrohte. Unser Körper neigt dazu, Zucker und Fett im Überschuss anzusammeln, wenn sie verfügbar sind. Gegenwärtig stehen uns in unserer Ernährung reichlich Nährstoffe zur Verfügung, und diese Tendenz, Fett zu horten, wendet sich gegen uns. Die moderne Gesellschaft ist voll von Krankheiten, die auf Überernährung zurückzuführen sind, wie Diabetes, Fettleibigkeit und MAFLD. Von diesen stellt MAFLD das größte Risiko dar, da sie in der Bevölkerung weit verbreitet ist.

Aufgrund der Widerstandsfähigkeit der Leber entwickelt sich eine Lebererkrankung über viele Jahre hinweg, ohne dass überhaupt Symptome darauf hinweisen, dass etwas nicht in Ordnung ist. Wenn schließlich Symptome auftreten, hat sich der Zustand der Patienten bereits so weit verschlechtert, dass häufig eine Lebertransplantation der letzte Ausweg ist.

Auffällige Zeichen und zelluläre Markierungen

Auf zellulärer Ebene ist jedoch schon vor langer Zeit etwas falsch gelaufen. Im Inneren der Zelle gibt es funktionelle Kompartimente, sogenannte „vesikuläre Organellen“, in denen spezifische Reaktionen und Einlagerungen stattfinden können. Lipidtröpfchen sind eine solche vesikuläre Organelle, in der Fette gespeichert werden. Die verschiedenen Arten von vesikulären Organellen sind durch Proteine der Rab-Familie gekennzeichnet, die ihre Oberfläche überziehen. In menschlichen Zellen gibt es mindestens 25 verschiedene Rab-Proteine. Jede Art von Organell hat einen spezifischen Typ von Rab-Protein auf ihrer Oberfläche. Lipidtröpfchen, das Organell, in dem Fett

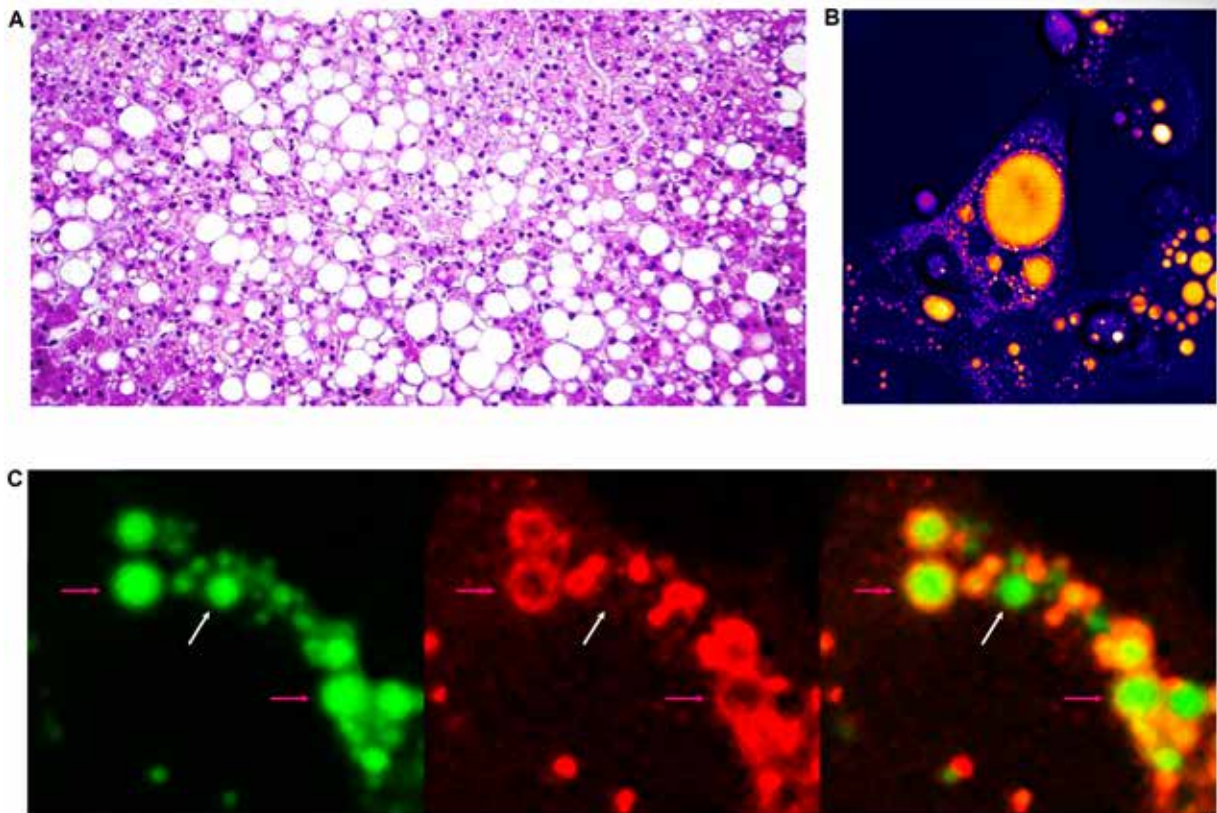


Abbildung 1: Visualisierung von Fettlebererkrankungen im mikroskopischen Maßstab.

A. In konventionellen pathologischen Proben ist die Fettlebererkrankung durch große Lipidtröpfchen gekennzeichnet, die als große weiße Flecken im Lebergewebe sichtbar sind. Die Leberzellen erscheinen rosa.

B. Ein CARS-Bild von Lipidtröpfchen in einer Leberzelle, die als intensiv gelbe Flecken in einer Falschfarbendarstellung erscheinen.

C. Unten: Konfokales Laser-Scanning-Bild von Lipidtröpfchen (grün) und Rab18-Markierung (rot) in kultivierten Leberzellen.

Die mit magentafarbenen Pfeilen gekennzeichneten Tröpfchen sind mit Rab18 markiert, während der weiße Pfeil auf ein einzelnes Vesikel ohne Rab18-Markierung zeigt.

(Quelle: Nachiket Vartak, veröffentlicht unter Creative Commons Attribution 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

gespeichert wird, ist auf seiner Oberfläche mit dem Protein-Tag Rab18 versehen. Leberzellen nehmen Fett aus dem Blut auf und speichern es in Lipidtröpfchen. Infolgedessen wachsen die Lipidtröpfchen von anfänglich kleinen Vesikeln (weniger als 1 μm) zu größeren Vesikeln ($\sim 2\text{-}5 \mu\text{m}$). Dieses Fett wird dann von der Zelle nach Bedarf verwertet, indem es aus dem Lipidtröpfchen ausgeschleust wird. Wenn das Fett nicht mehr benötigt wird, verschmilzt das Lipidtröpfchen mit einer weiteren Art von vesikulären Organellen - dem Lysosom. Das Lysosom ist durch seine eigene, einzigartige Rab-Markierung - Rab7 - gekennzeichnet und ist der „Magen“ der Zelle - gefüllt mit Verdauungsenzymen und einem hohen Säuregehalt. Sobald das Lipidtröpfchen und das Lysosom zu einem einzigen Vesikel verschmelzen, werden die Lipide durch die saure Verdauungsumgebung des Lysosoms zerstört.

Das auffälligste Zeichen der MAFLD ist, dass die Lipidtröpfchen mit überschüssigem Fett gefüllt werden, bis ihre Größe das Zehnfache des Normalwerts erreicht hat. Bei dieser abnormalen Größe ($\sim 20 \mu\text{m}$) nehmen sie nahezu den gesamten Raum in der Zelle ein und zerstören fast alle anderen mikroskopischen Strukturen und zellulären Funktionen. Dies sind die zellulären Grundlagen der MAFLD.

Einblick in die Lipidtransportvorgänge

Wir stellten die Hypothese auf, dass bei der Kontrolle des Lipidtransports bei MAFLD etwas schiefgelaufen und die Rab18-Markierung irgendwie an der enormen Größenzunahme der Lipidtröpfchen beteiligt war. Zur Untersuchung dieser Hypothese mussten ein Forschungsteam und die notwendige technische Ausstattung aufgebaut werden.

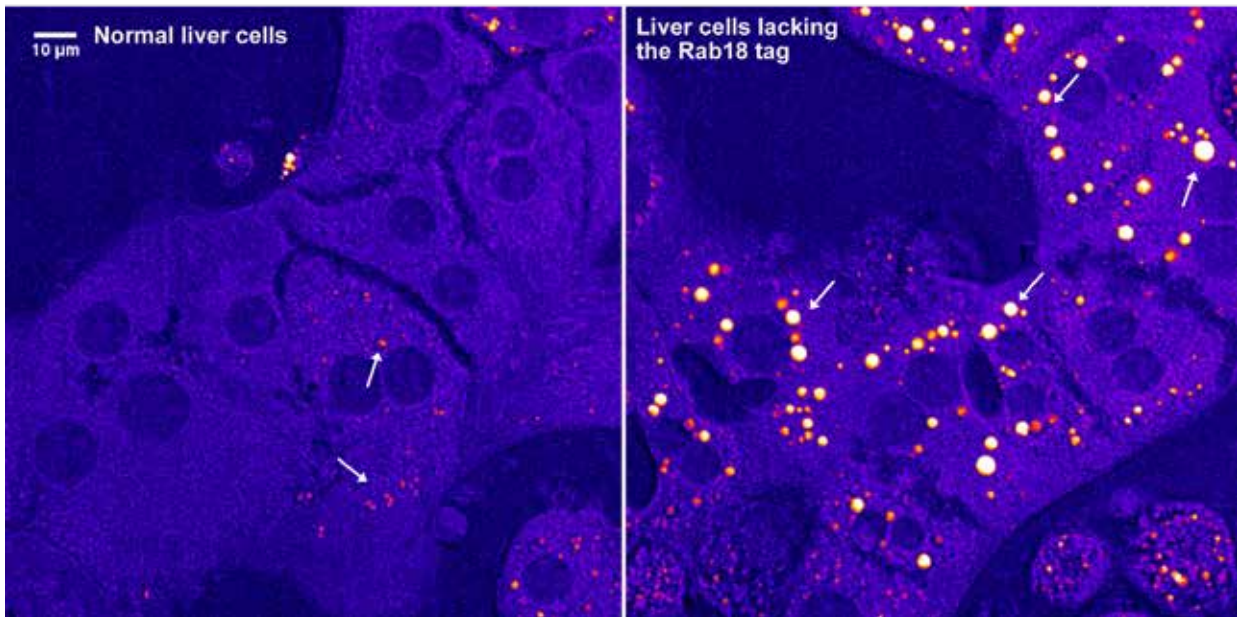


Abbildung 2: Lipidtröpfchen (weißer Pfeil) in normalen Leberzellen (Bild links) und in Leberzellen, denen Rab18 fehlt (Bild rechts). Die Größenzunahme der Lipidtröpfchen in Zellen ohne Rab18 ist auf diesen CARS-Bildern deutlich zu erkennen (Quelle: Nachiket Vartak, veröffentlicht unter Creative Commons Attribution 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Zur Beobachtung der Lipidtröpfchen ohne Störung der normalen Zellfunktionen wurde ein Mikroskop mit einer speziellen Bildgebungstechnik, der Kohärenten Anti-Stokes-Raman-Streuung (CARS), entwickelt, die die Fette direkt untersucht und die Lipidtröpfchen bis ins kleinste Detail sichtbar macht. Um die Rab18-Markierung direkt auf den Tröpfchen zu beobachten, verwendete Adrian Rieck, ein Doktorand der Gruppe, eine DNA-Kopie des Rab18-Gens vom Menschen und fusionierte sie mit der DNA eines Proteins namens FusionRed, das aus der Blasenaneimone stammt. Dieses fusionierte fluoreszierende Rab18 leuchtet unter grünem Laserlicht rot, wenn es mit einem bildgebenden Verfahren, der konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM), betrachtet wird. Wir stellten auch eine Reihe von „Mutanten“ her – Versionen von Rab18, die auf bestimmte Weise „beschädigt“ sind, so dass sie nicht mehr an den Lipidtröpfchen binden.

Die Verarbeitung von Mikroskopiebildern wurde mit Hilfe eines Algorithmus des maschinellen Lernens automatisiert, um Tausende von Lipidtröpfchen in Mikroskopbildern zu identifizieren und zu quantifizieren. Diese Automatisierung ermöglichte die Messung von Lipidtröpfchenverteilungen mit beispielloser statistischer Robustheit.

Zelluläre Steatose

Da nun alle Instrumente zur Verfügung standen, führten wir eine RNA-Interferenz durch, bei der die Leberzellen daran gehindert wurden, das Rab18-Protein herzustellen. Die Zellen werden dann mit Fetten „gefüttert“ und unter dem Mikroskop sichtbar gemacht. In normalen Leberzellen mit intakter Rab18-Synthese wurde das Lipid wie üblich in Lipidtröpfchen verpackt, wobei die Zellen neue Lipidtröpfchen bildeten, um das überschüssige Fett zu speichern. In Zellen ohne Rab18-Markierung entstanden jedoch keine neuen Tröpfchen. Stattdessen vergrößerten sich die wenigen vorhandenen Tröpfchen über Nacht um das Vierfache, ähnlich wie bei MAFLD im Menschen.

Als wir diesen Zellen wieder Rab18 hinzufügten, wurden sie von der Entstehung großer Lipidtröpfchen bewahrt. Wenn wir stattdessen die defekten „Mutanten“ von Rab18 wieder hinzufügten, konnten die Zellen nicht vor der Bildung von großen Lipidtröpfchen geschützt werden. Diese Ergebnisse wurden auch mit Medikamenten reproduziert, die Rab18 daran hinderten, Lipidtröpfchen zu markieren. Immer dann, wenn sich kein Rab18 auf den Tröpfchen befand, wuchsen die Tröpfchen auf abnormale Größen an.

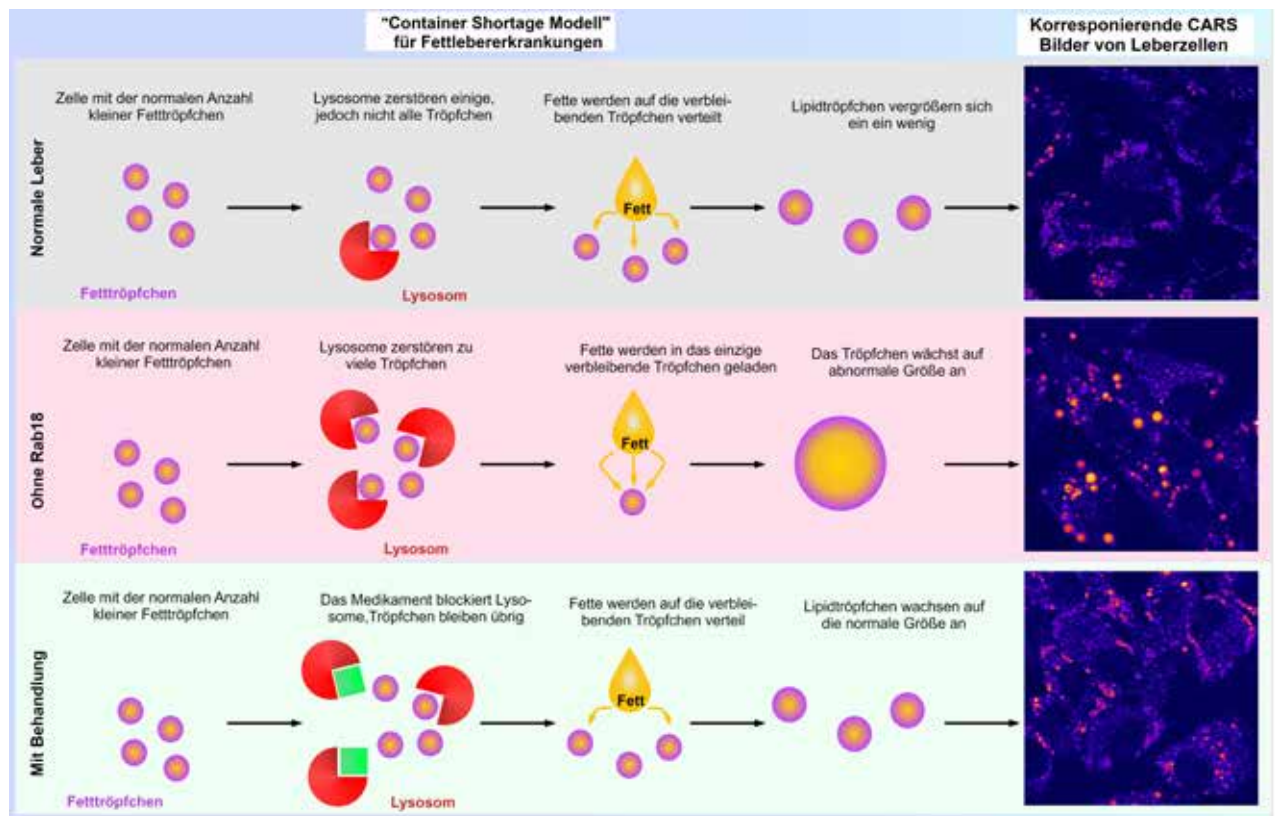


Abbildung 3: Ein konzeptionelles Modell der Leberphysiologie im Zusammenhang mit MAFLD. (Quelle: Nachiket Vartak, veröffentlicht unter Creative Commons Attribution 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Seltsamerweise führt das Entfernen genau der Markierung, die das Lipidtröpfchen identifiziert, dazu, dass die Tröpfchen noch größer werden. Sollte ein unmarkiertes Vesikel nicht ignoriert oder von der Zelle abgebaut werden, indem es mit dem Lysosom verschmolzen wird?

Containerknappheit

Es war klar, dass ein neues konzeptionelles Modell erforderlich war, um zu verstehen, was vor sich ging. Also gingen wir zurück ans Reißbrett und stellten eine neue Hypothese auf: Nehmen wir an, die Zelle wurde einem Überschuss an Fett ausgesetzt. Sie hat bereits einige Lipidtröpfchen, die durch die Rab18-Markierung eindeutig als solche gekennzeichnet sind. Wenn die Zelle nun mit Fett im Überschuss gefüttert wird, werden neue Vesikel gebildet und mit Rab18 markiert, um sie als Lipidtröpfchen zu identifizieren. Die Zelle verfügt nun über genügend Lipidtröpfchen, um das überschüssige Fett zu verteilen, so dass jedes einzelne Tröpfchen nur eine geringe Größenzunahme aufweist.

Ohne Rab18 hingegen könnte die Zelle neue Vesikel nicht zur Kennzeichnung als Lipidtröpfchen markieren. Stattdessen würden diese nicht identifizierten Vesikel tatsächlich zum Lysosom geschickt und dort entsorgt werden. Es gäbe einen Mangel an „Fettcontainern“ in den Zellen. Das gesamte Fett, mit dem die Zelle gefüttert wurde, würde in die wenigen Lipidtröpfchen gefüllt, die sie bereits hatte. Da diese wenigen Tröpfchen am Ende die gesamte Lipidladung aufnehmen, wachsen sie zu abnormalen Größen heran!

Dieses Modell der „Containerknappheit“ lässt eine überprüfbare Vorhersage zu: Wenn man Rab18 aus den Zellen entfernt, sollte es viel mehr Fusionen von entstehenden Vesikeln mit Lysosomen geben. Zur Testung dieser Vorhersage verfolgte das Team Tausende von Lysosomen und neu entstehenden Lipidtröpfchen in Zeitrafferaufnahmen von Zellen und quantifi-

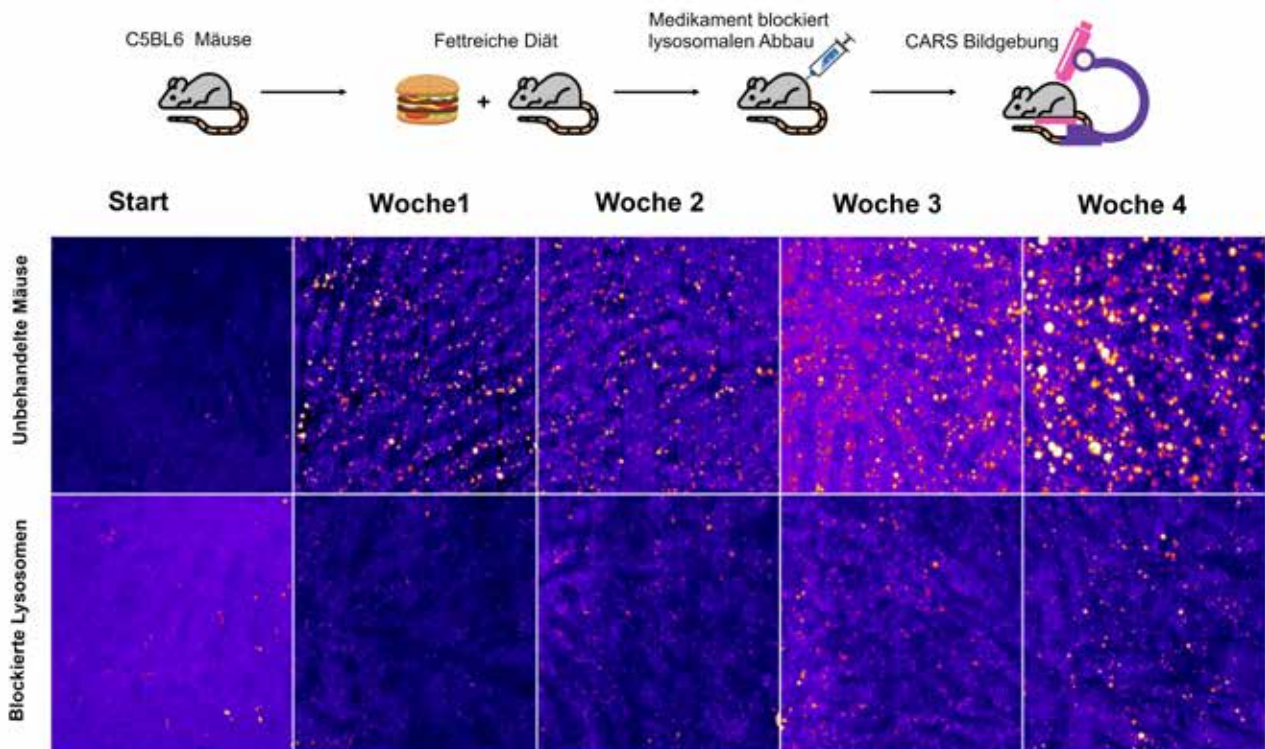


Abbildung 4: Mäuse auf einer fettreichen Diät entwickeln bereits in der ersten Woche vergrößerte Lipidtröpfchen, der Beginn einer Fettlebererkrankung, die sich bis zur vierten Woche verschlechtert. Mäuse, die ein Medikament zur Verhinderung des lysosomalen Abbaus von Lipidtröpfchen erhalten, zeigen fast keine vergrößerten Lipidtröpfchen – das Medikament schützt sie vor einer Fettlebererkrankung. (Quelle: Nachiket Vartak, veröffentlicht unter Creative Commons Attribution 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

zierte ihre Interaktion, wenn Rab18 vorhanden war oder nicht. In Zellkultur sowie in Leberzellen, die direkt von einer Maus entnommen wurden, und sogar in menschlichen Leberzellen, die von Patienten gespendet wurden, waren die Ergebnisse die gleichen. Tatsächlich fusionierten Lipidtröpfchen häufiger mit Lysosomen, wenn kein Rab18 in den Lipidtröpfchen der Zelle vorhanden war.

Eine verstärkte lysosomale Verdauung der neu gebildeten kleinen Lipidtröpfchen führte zu einem Mangel an Lipidtröpfchen in der Zelle. Diese wurden dann unweigerlich abnormal groß, wenn sie die gesamte Lipidladung aufnahmen. Auf der anderen Seite wurde durch die Verhinderung des lysosomalen Abbaus der Schutz der Lipidtröpfchen sichergestellt, so dass die Zelle nicht auf einen Mangel an „Containern“ für Fette reagieren musste. Die Lipidtröpfchen wurden also nicht abnormal groß!

Von der Maus zum Menschen

Der letzte Test wurde in einem Modell durchgeführt, das der „realen Situation“ am nächsten kommt und im Labor reproduziert werden kann. Georgia Guenther, eine erfahrene technische Mitarbeiterin im Nachwuchsgruppenprojekt „Molekulare Mechanismen der Steatose (MSIM)“, hielt Mäuse vier Wochen lang auf einer fettreichen Diät, die eine Überernährung wie bei der menschlichen Fettlebererkrankung nachahmt. Ein Teil der Mäuse erhielt jedoch zusätzlich eine tägliche Dosis eines Medikaments, das den lysosomalen Abbau verhindert. Die lebenden Mäuse wurden jede Woche mittels CARS Mikroskopie untersucht, um die Lipidtröpfchen zu beobachten. Die Mäuse, die keine medikamentöse Behandlung erhielten, entwickelten im Laufe der vier Wochen eine schwere Fettlebererkrankung, wobei die Lipidtröpfchen bereits in der ersten Woche auf die doppelte Größe anwuchsen.

Die Mäuse, die das Medikament erhielten, entwickelten jedoch überhaupt keine Fettlebererkrankung! Durch die Verhinderung des Abbaus durch die Lysosomen wurde sichergestellt, dass es in den Lebern dieser Mäuse nicht zu einem Mangel an „Containern“ kam.

Die Beantwortung grundlegender Fragen zur Zellbiologie einer Krankheit, die sich auf ein einzelnes Protein Rab18 konzentrierte, führte zu einer eindeutigen translationalen Strategie zur Vermeidung von Fettlebererkrankungen, die eines Tages Patienten helfen könnte. Aus Sicherheitsgründen ist der Weg vom Labor in die Klinik noch weit. In der Zwischenzeit gibt es noch viel zu erforschen – zum Beispiel, ob eine bestehende MAFLD mit diesem Ansatz rückgängig gemacht werden kann oder ob er rein prophylaktisch wirkt. Es gibt auch noch Spielraum die Medikamente, die den lysosomalen Abbau verhindern, weiter zu verbessern in dem man sie zielgenauer auf die Leber anpasst.

In jedem Fall sind die Hemmung des lysosomalen Abbaus oder die Beeinflussung der Lokalisierung von Rab18 in den Lipidtröpfchen nun neue Instrumente in unserem Arsenal zur Bekämpfung der Fettlebererkrankung.

Referenzen:

Pimpin, L. *et al.*, Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.* 69, 718–735 (2018).

Weigert, M., Schmidt, U., Haase, R., Sugawara, K. & Myers, G. Star-convex polyhedra for 3D object detection and segmentation in microscopy. *arXiv [cs.CV]* (2019).

Rieck, A. The small GTPase RAB18: Insights into cellular steatosis, lipophagy and the non-alcoholic fatty liver disease. (2021) doi:10.17877/DE290R-22423.

Kontakt:



Dr. Nachiket Vartak

Gruppenleiter ImageTox –
Systems Toxicology
IfADo – Leibniz-Institut für
Arbeitsforschung an der TU Dortmund
vartak@bioimaging.tech

news aus dem BIH

kraftwerke der zelle verraten den ursprung der blutzellen:

Leif S. Ludwig hat Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis erhalten

Der Biochemiker und Arzt Dr. Dr. Leif S. Ludwig (40) vom Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) und dem Max Delbrück Center hat den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis 2023 erhalten. Leif Ludwig hat ein Verfahren entwickelt, das die lebenslange Neubildung der Zellen des menschlichen Blutes bis zu 1.000-mal preiswerter, schneller und zuverlässiger analysieren kann als bisher möglich. Damit versetzt er die Medizin zum ersten Mal in die Lage, die Aktivität einzelner Blutstammzellen im Menschen mit vertretbarem Aufwand zu bestimmen.

Unser Blut erneuert sich ständig. In jeder Sekunde fließen ihm Millionen neuer Zellen zu, die absterbende Blutkörperchen ersetzen. Sie entspringen aus hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen im Knochenmark und reifen dann Schritt

für Schritt über mehrere Vorläuferstufen aus. Dabei werden traditionell vier große Entwicklungslinien unterschieden: Die erste Linie produziert die roten Blutkörperchen, die den Sauerstoff transportieren. Die zweite liefert die Thrombozyten, die Blutungen stoppen und Wunden heilen lassen. In der dritten Linie entwickeln sich die weißen Blutkörperchen, die die Zellen der angeborenen Immunabwehr bilden, wie beispielsweise die Granulozyten, und in der vierten Linie entstehen die B- und T-Zellen, auf deren Einsatz unsere im Infektionsfall erworbene Immunabwehr gründet. Je weiter die Forschung voranschritt, desto undeutlicher ließen sich diese Linien jedoch gegeneinander abgrenzen.

Leif Ludwig verlegte sich auf den Nachweis natürlicher Mutationen in den Zellkraftwerken der Blutzellen, den Mitochondrien. Diese verfügen über ein eigenes, viel kleineres Erbgut von rund 16.600 Basenpaaren. Leif Ludwig verknüpfte deren Analyse mit den neuesten Einzelzell-Sequenzierungstechnologien (Single Cell-Omics) und konnte dadurch gleichzeitig Aussagen über den aktuellen Gesundheitszustand der untersuchten Zellen treffen. Inzwischen haben er und sein Team die von ihnen entwickelte Methode so verfeinert, dass sie in Knochenmarks- und Blutproben eines Patienten viele zehntausende Zellen analysieren können. Leif Ludwigs Analyseverfahren eröffnet der Humanmedizin erstmals die Möglichkeit, solche Untersuchungen in Zukunft im klinischen Alltag vorzunehmen und daraus therapeutische Konsequenzen abzuleiten.



Auf dem YouTube Kanal des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) hat der Arzt Dr. Dr. Leif S. Ludwig passend zur Preisverleihung im Videoformat 3 plus 2 Fragen beantwortet. Foto: © BIH/Thomas Rafalzyk

Kernsaniert bietet der ehemalige Operations- und Intensivtrakt der Charité in der Luisenstraße 65 nun eine Nutzfläche von insgesamt 14.875 Quadratmetern. Rund 9.600 Quadratmeter sind für das BIH vorgesehen. Foto: © BIH



forschung und klinik unter einem dach:

Rahel Hirsch Center für Translationale Medizin von BIH und Charité eröffnet

Unmittelbar angrenzend an das Charité Bettenhaus Mitte wurde am 19. Januar 2023 das Rahel Hirsch Center für Translationale Medizin (RHC) im Beisein der Regierenden Bürgermeisterin von Berlin, Franziska Giffey, der Senatorin für Wissenschaft, Gesundheit, Pflege und Gleichstellung, Ulrike Gote, sowie der Staatssekretärin im Bundesministerium für Bildung und Forschung, Judith Pirscher, eröffnet. Das frühere Gebäude für Operation, Intensivmedizin und Notaufnahme der Charité war bis auf den Rohbau entkernt und umfangreich saniert worden. Es wird künftig gemeinsam vom Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) und der Charité – Universitätsmedizin Berlin für Forschung, Ambulanz und klinische Studien genutzt.

Seit etwas mehr als zwei Jahren sind BIH und Charité miteinander vereint: Das BIH hat als dritte Säule der Charité die Mission, die so genannte translationale Medizin voranzutreiben, bei der Ergebnisse aus dem Labor möglichst rasch in die Klinik zum Nutzen für Patientinnen und Patienten übertragen werden sollen. Nun sind die beiden Partner auch räumlich vereint: Nun arbeiten Ärzt*innen der Charité mit Wissenschaftler*innen des BIH im Rahel Hirsch Center für Translationale Medizin unter einem Dach zusammen.

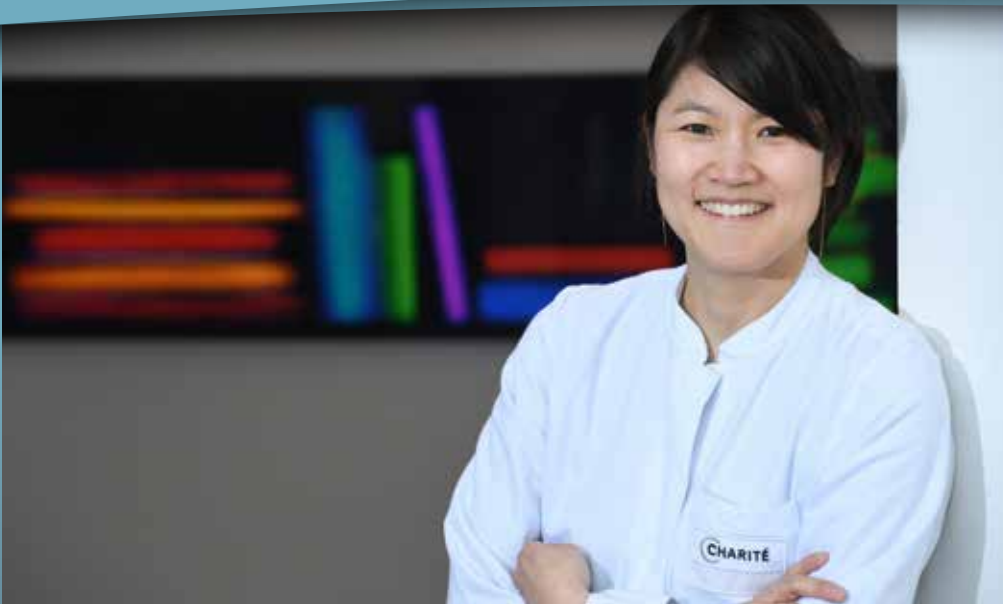
Ein voller Erfolg! Noch mehr Informationen zur Eröffnung des Rahel Hirsch Center für Translationale Medizin (RHC) sowie einen Kurzfilm gibt es auf der Website des BIH. Foto: © Konstantin Börner

Integration des BIH in die Charité wird greifbar

Die Vorstände von BIH und Charité dankten Bund und Land für die großzügige Finanzierung des Bauprojektes: Der ehemalige OP- und Intensivtrakt der Charité war kernsaniert und in ein modernes und großzügiges Forschungs-, Innovations- und Patient*innenzentrum verwandelt worden. Den größeren Anteil des rund 100 Millionen Euro teuren Umbaus übernahm mit 60 Prozent der Bund, 40 Prozent steuerte das Land Berlin bei.

Professor Christopher Baum, Vorsitzender des BIH Direktoriums und Vorstand für den Translationsforschungsbereich der Charité, sprach beiden Zuwendungsgebern seine große Dankbarkeit aus. „Wir freuen uns sehr, dass dem BIH mit dem Rahel Hirsch Center nun auf dem Campus Mitte ein echtes Innovationszentrum zur Verfügung steht. Wir fokussieren hier auf Datenwissenschaften und genomische Medizin. Durch die tägliche Begegnung mit Ärztinnen und Ärzten aus den klinischen und ambulanten Bereichen der Charité sowie auch mit Patientinnen und Patienten erhalten unsere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wertvolle Impulse für ihre Arbeit. Hier wird die Translationale Forschung gelebt, der Austausch zwischen Labor und Klinik ist jederzeit möglich. So wird das Rahel Hirsch Center dazu beitragen, dass aus Forschung Gesundheit wird.“





Mit Professorin Na übernimmt eine exzellent qualifizierte Kollegin die Leitung dieses wichtigen und gemeinsamen BIH-Charité Programmes. Foto: © David Ausserhofer

professorin Il-Kang Na wird neue direktorin des BIH charité clinician scientist programms

Prof. Dr. med. Il-Kang Na ist seit dem 1. Januar 2023 neue Direktorin des BIH Charité Clinician Scientist Programms (CSP). Die BIH Johanna Quandt-Professorin folgte auf Professorin Duška Dragun, die das Programm bis zu ihrem viel zu frühen Tod Ende 2020 als Programmdirektorin geleitet hatte. 2021 und 2022 hatten Prof. Britta Siegmund und Prof. Dominik N. Müller vom ECRC das Programm-direktorat übergangsweise ehrenamtlich übernommen. Das Clinician Scientist Programm des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) und der Charité – Universitätsmedizin Berlin bietet Ärzt*innen in der Weiterbildung während verschiedener Phasen ihrer Karriere die Möglichkeit, neben ihrer klinischen Tätigkeit zu forschen.

Im Laufe der letzten elf Jahre hat sich das BIH Charité Clinician Scientist Programm (CSP) stetig weiterentwickelt: So gibt es heute neben dem etablierten CSP auch das Junior-, Digital- und Advanced CSP und somit für jede Karrierestufe während und nach der Facharztweiterbildung ein maßgeschneidertes strukturiertes Förderprogramm. Aktuell sind die Berliner Programme mit rund 150 aktiven Fellows und rund 200 Alumni nicht nur der mit Abstand größte Clinician Scientist Standort in Deutschland, sondern sie setzen laut DFG auch bundesweit „best practice“-Standards – insbesondere auch durch Maßnahmen zur Qualitätssicherung.

Il-Kang Na als „role-model“ für Clinician Scientists

Die neue Programmdirektorin ist Inhaberin einer BIH Johanna Quandt Professur und Leiterin der Forschungsgruppe „Defekte und Dysfunktionen des Immunsystems in Tumorpatienten“ am BIH sowie einer Arbeitsgruppe am Experimental and Clinical Research Center (ECRC). Gleichzeitig ist sie Oberärztin an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormunologie am Campus Virchow Klinikum der Charité (Direktor Prof. Lars Bullinger) und hat zudem als langjähriges Mitglied des BIH Charité Clinician Scientist Boards und als Sprecherin der Berlin School of Integrative Oncology (BSIO) vielfältige Erfahrungen im Bereich der Nachwuchsförderung gesammelt. Sie möchte das CSP längerfristig weiterentwickeln und die Nachwuchsförderung von Mediziner*innen in der Universitätsmedizin der aktuellen Situation anpassen. „Die digitale Transformation und der medizinische Fortschritt einerseits, der akute Fachkräftemangel und die Pandemie andererseits, stellen die jungen Ärztinnen und Ärzte in der Universitätsmedizin heute vor besondere Herausforderungen“, sagt Na. „Wer neben der klinischen Tätigkeit ernsthaft Forschung betreiben möchte, braucht Unterstützung, insbesondere in dieser Situation. Die wollen wir bieten.“

TEF-Health trägt zum Gesamtziel des Programms „Digitales Europa“ bei.
Foto: © Petra Ritter/BIH



60 Millionen Euro, um KI und Robotik im Gesundheitswesen zu etablieren

Das EU-Projekt TEF-Health hat das Ziel, innovative Ansätze aus der Künstlichen Intelligenz (KI) und der Robotik im Gesundheitswesen zu prüfen und schneller zur Marktreife zu bringen. Geleitet wird es von Professorin Dr. Petra Ritter, Direktorin der Sektion Gehirnsimulation am Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) und an der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die 51 beteiligten Projektpartner aus neun europäischen Ländern erhalten eine Förderung der Europäischen Union von 60 Millionen Euro, zwei Millionen gehen davon an das BIH.

Der technische Fortschritt im Bereich KI und Robotik hat inzwischen eine atemberaubende Geschwindigkeit erreicht – und macht auch vor dem Gesundheitswesen nicht halt. Selbstredend müssen jedoch neue medizinische Geräte und Verfahren ihre Sicherheit und ihren Nutzen erst unter Beweis stellen, bevor sie zum Einsatz kommen. Speziell für die Bereiche KI und Robotik, die den Gesundheitssektor weitreichend verändern werden, gibt es in der Europäischen Union zwar hohe Qualitätsanforderungen, jedoch noch unzureichend Testinfrastrukturen, mit denen sich Standards entwickeln, Innovationen prüfen und neue Produkte zertifizieren lassen.

Genau hier soll TEF-Health (engl.: Testing and Experimentation Facility for Health AI and Robotics), Abhilfe schaffen. Das neue, von der EU geförderte Projekt mit einem Gesamtbudget von ca. 60 Millionen Euro hat zum Ziel, „die Validierung und Zertifizierung von KI und Robotik in medizinischen Geräten zu erleichtern und zu beschleunigen“, erklärt Professorin Petra

Ritter, die das Konsortium koordiniert und am Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) die Arbeitsgruppe „Gehirnsimulation“ leitet. Zwei Millionen der EU Förderung gehen direkt an das BIH in der Charité. Insgesamt sind an dem Projekt 51 akademische und private Partner aus neun europäischen Ländern beteiligt, die sowohl bestehende Infrastrukturen integrieren als auch neue aufbauen. Der offizielle Projektbeginn war am 1. Januar 2023.

Technologien genau unter die Lupe nehmen

„Mit TEF-Health wollen wir vor allem neuartige KI-Ansätze in realitätsgetreuen Umgebungen testen“, sagt Ritter. Das gilt für neue Software, die etwa in der Patient*innenbetreuung oder in der Diagnostik eingesetzt wird, genauso wie für Geräte, die von den intelligenten Programmen gesteuert und teilweise direkt am Menschen arbeiten – zum Beispiel Operations- oder Pflegeroboter. „Wir werden evaluieren, wie sich der Marktzugang und die Akzeptanz dieser intelligenten Technologien erleichtern lässt“, berichtet Ritter.

Kontakt:



Dr. Stefanie Seltmann

Leiterin Kommunikation und
Pressestelle

Berlin Institute of Health at Charité
stefanie.seltmann@bih-charite.de

www.bihealth.org

EpiBlok

entwickelt Gentherapie gegen Epilepsie

Firmenporträt EpiBlok Therapeutics GmbH

von Stefanie Seltmann

Wissenschaftler*innen von der Charité und der **Medizinischen Universität Innsbruck** haben im Mai 2022 die EpiBlok Therapeutics GmbH gegründet, die eine Gentherapie für Epilepsiepatient*innen entwickelt. Adeno-assoziierte Viren sollen das Gen für das Neuropeptid Dynorphin gezielt in Neurone der betroffenen Hirnregion bringen. Ziel ist es, Anfälle langfristig zu unterdrücken, indem die Nervenzellen Dynorphin auf Vorrat produzieren und bei Bedarf ausschütten. Charité BIH Innovation, der gemeinsame Technologietransfer der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH), unterstützte die Gründer dabei, die zugrunde liegende Erfindung zu patentieren.

„Gewitter im Kopf“ nennen Neurologen die Epilepsie: Schlagartig entladen sich ganze Nervenzellgruppen und verursachen damit ungewollte Bewegungen oder Befindensstörungen. Etwa fünf Prozent der Bevölkerung haben mindestens einmal im Leben einen solchen Anfall. Bei fokalen Epilepsien, bei denen der Anfall in einem bestimmten Bereich des Gehirns ausgelöst wird, versagen Medikamente häufig und haben starke Nebenwirkungen, die auch Lernen und Gedächtnis beeinträchtigen können. „Vielen Betroffenen können wir leider nicht wirklich gut helfen“, sagt Professorin Regine Heilbronn, Leiterin der Arbeitsgruppe Gentherapie an der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin und Mitgründerin der EpiBlok GmbH. „Selbst ein chirurgischer Eingriff garantiert keine dauerhafte Anfallsfreiheit. Deshalb haben wir einen völlig neuen Therapieansatz entwickelt.“

„Drug-on-Demand-Therapie“

Der neue Ansatz beruht auf einem so genannten Genvektor. Dieser enthält die Erbinformation für schützende Neuropepti-

de und wird direkt in den Fokus der Epilepsie eingebracht. Bei der fokalen Epilepsie ist häufig die Produktion eines kleinen Eiweißstoffes zu niedrig, des Neuropeptids Dynorphin. Die Wissenschaftler*innen schleusten daher das Dynorphin-Gen mithilfe des Genvektors in die betroffenen Nervenzellen ein. Diese begannen daraufhin, das Dynorphin-Peptid zu produzieren und zu speichern. Professor Christoph Schwarzer, Neuropharmakologe an der Medizinischen Universität Innsbruck, und Mitgründer von EpiBlok, erklärt das Besondere an der Therapie: „Es handelt sich in diesem Fall um eine „Drug on demand“-Therapie: Die Nervenzellen schütten das gespeicherte Peptid nur dann aus, wenn es gebraucht wird. Das ist der Fall, wenn die Nervenzellen in dauernder Erregung sind, wie zu Beginn eines epileptischen Anfalls. Das Dynorphin hemmt dann die Erregung, das Gewitter flaut ab.“

In Mäusen konnten die Wissenschaftler*innen bereits zeigen, dass die Gentherapie sicher ist und bereits nach einmaliger Anwendung epileptische Anfälle zuverlässig für mehrere Monate unterdrückt. Als Vehikel für das Dynorphin-Gen benutzen sie Adeno-assoziierte Virus (AAV)-Vektoren, die für die Gentherapie einiger Krankheiten bereits klinisch zugelassen sind. Für die präklinischen Studien an der AAV-basierten Gentherapie gegen fokale Epilepsie erhielt Regine Heilbronn bereits 3,3 Millionen Euro über das GO Bio Förderprogramm des Bundesforschungsministeriums.

Auch Professor Christopher Baum, Vorsitzender des Direktoriums des BIH und Vorstand des Translationsforschungsbereiches der Charité, begrüßt die Ausgründung: „Um neue Entwicklungen der Gentherapie für Patient*innen mit bislang unzureichend behandelbaren Krankheiten verfügbar zu machen, brauchen wir unbedingt die große Tatkraft von



AAV Vektor für Gentherapie

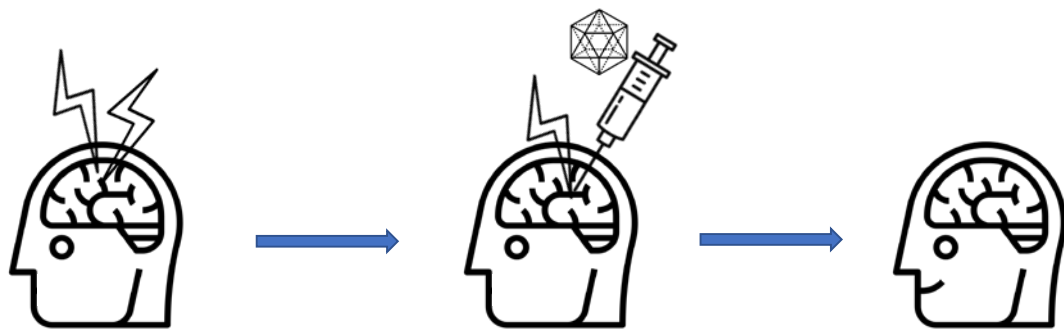


Abbildung 1: Neuropeptid-basierte Gentherapie für fokale Epilepsie (Grafik: Design by Regine Heilbronn and Sara Lazaro Petri from Charité and EpiBlok; Syringe by Sergey Demushkin; Pain by Anna Witt; Brain by monkik from the Noun Project).

Wissenschaftler*innen, die auch den Weg der Gründung gehen. In Berlin etablieren wir derzeit ein Ökosystem für Gen- und Zelltherapien, das die Startchancen für Gründer*innen weiter verbessern wird. EpiBlok entsteht zur richtigen Zeit am richtigen Ort. So kann aus Forschung Gesundheit werden.“

Nächster Schritt: Klinische Studie

Mit Hilfe der neu gegründeten Firma will das Team um Regine Heilbronn und Christoph Schwarzer nun den Sprung in die Klinik wagen. „Mit der EpiBlok Therapeutics GmbH wollen wir den AAV-Vektor in größeren Mengen und in der geforderten hohen Qualität herstellen, um eine erste klinische Studie auf den Weg zu bringen.“ Das SPARK-BIH-Programm hat das Team um Regine Heilbronn bei der Gründung der EpiBlok GmbH unterstützt. Dr. Tanja Rosenmund, die Leiterin des SPARK-BIH-Programms, freut sich über den gemeinsamen Erfolg: „Das Gründungsteam entwickelt die erste Gentherapie, die im Berliner SPARK-BIH-Programm mit Fördermitteln, Coaching, Mentoring und Netzwerk unterstützt wurde. Ziel von SPARK-BIH ist es, Erfindungen aus den Lebenswissenschaften zu fördern, damit mehr neue Produkte und Therapien Patient*innen zugute kommen. Wir freuen uns, dass dieses hochinnovative Projekt nun bei der EpiBlok GmbH weiter entwickelt wird“.

Das Team Patente und Lizenzen von Charité BIH Innovation hat im April 2022 einen exklusiven Lizenzvertrag mit EpiBlok zur Nutzung der von der Charité zum Patent angemeldeten Erfindung der Firmengründer abgeschlossen. Dr. Bettina Büttner, Technologiemanagerin des Teams Patente und Lizenzen bei Charité BIH Innovation, kommentiert: „Patente und der Erwerb einer exklusiven Nutzungserlaubnis sind für eine

Ausgründung eine wichtige Basis, gerade wenn sie eine kostenintensive Pharmaentwicklung anstrebt. Damit können Nachahmer abgeblockt und das exklusive Vermarktungsrecht gesichert werden. EpiBlok ist die erste Ausgründung und die erste Lizenzpartnerin der Charité, die einen gentherapeutischen Behandlungsansatz verfolgt. Wir sind sehr gespannt auf die weitere Entwicklung und Fortschritte in dieser spannenden Behandlungsoption für fokale Epilepsien.“

Mehr Informationen zum SPARK-BIH-Programm finden Sie hier:

www.bihealth.org/de/translation/innovationstreiber/charite-bih-innovation/spark-bih

Mehr Informationen zu EpiBlok finden Sie hier:

www.go-bio.de/gobio/de/gefoiderte-projekte/_documents/gentherapie-gegen-epilepsie.html

Kontakt:



Prof. Dr. Regine Heilbronn
Co-Gründerin EpiBlok
regine.heilbronn@charite.de

„vernetzung ist das modell der zukunft“

Interview mit Maike Sander, Max Delbrück Center

gesundhyte.de: Frau Prof. Sander, was hat Sie aus San Diego zurück nach Deutschland gelockt?

Maike Sander: Mich reizt die Aufgabe, dass wir hier etwas gemeinsam mit Partnern gestalten können. Ich sehe eine große Chance für die Forschung in Deutschland und in Europa. Aus US-Perspektive habe ich in den vergangenen Jahren beobachtet, dass die Forschung hier sehr vernetzt ist. Man versucht stärker, im Verbund zu arbeiten und große Themen durch gemeinsame Strukturen anzugehen. Genau das ist das Modell der Zukunft! Es ist heute unmöglich, dass ein einzelnes Labor, ein einzelner Professor oder eine Professorin das komplette Fachwissen entweder akquiriert oder selbst mitbringt, um wirkliche Fortschritte in der Biomedizin zu erzielen. In Kooperationen bringt jede*r eine andere Expertise mit, kommt aus unterschiedlichen Disziplinen.

In den USA ist diese Arbeitsweise teilweise schwieriger, weil sich die Förderung primär an einzelnen Forschungsgruppen orientiert und zeitlich zum Teil eng begrenzt ist. Dort sind die Institutionen per se nicht staatlich gefördert; Professor*innen finanzieren ihre Labore individuell über Drittmittel. Hier hingegen können Forschungszentren, wie zum Beispiel wir am Max Delbrück Center, gemeinsam mit anderen etwa aus der Helmholtz-Gemeinschaft oder von anderswo, die wirklich großen Fragen der Gesundheitsforschung angehen. Da sehe ich gerade in Berlin eine große Chance. Hier gibt es innovative Vorstöße in diese Richtung – auch dank der Zusammenarbeit von Charité – Universitätsmedizin Berlin, dem Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) und dem Max Delbrück Center. Wir drei können gemeinsam die Medizin der Zukunft gestalten. All das hat mich dazu bewogen, hierherzukommen.

gesundhyte.de: Wie leistungsfähig ist die deutsche Forschungswelt, wenn Sie das vergleichen mit den großen Zentren in den USA?

Maike Sander: In Boston, in der Bay Area oder in San Diego gibt es einen wirklich dynamischen Markt, da sind die USA klar im Vorteil. Es gibt diese lebendige Mischung von privaten Investoren, von Venture Capital und oft riesigen privaten Spenden, die bestimmte Forschungsfelder und frische Ideen vorwärts-treiben. So entstehen immer wieder neue Modelle, die Innovation ermöglichen. Da ist manches in Deutschland einen Tick langsamer. Es fließt hier nicht mal schnell und unbürokratisch Geld zur Anschubfinanzierung in einen neuen Bereich. Aber in Deutschland hat man dafür auch mehr Stabilität und Kontinuität, was für innovative Forschung sehr wichtig ist.

gesundhyte.de: Was wäre notwendig, um die Dynamik zu beschleunigen?

Maike Sander: Wünschenswert wäre, hier stärker über die Möglichkeiten von Mischpaketen von staatlicher und privater Finanzierung nachzudenken. Es sind klare Anreize nötig, damit man in Richtung Kommerzialisierung geht, damit Ergebnisse

„Es ist heute unmöglich, dass ein einzelnes Labor, ein einzelner Professor oder eine Professorin das komplette Fachwissen entweder akquiriert oder selbst mitbringt, um wirkliche Fortschritte in der Biomedizin zu erzielen.“



Prof. Maïke Sander leitet seit November 2022 das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (Max Delbrück Center) in Berlin als Wissenschaftliche Vorständin. Sie ist eine international tätige Stammzell- und Diabetesforscherin. Bekannt wurde Sander mit ihrer wegweisenden Forschung insbesondere zu den insulin-produzierenden Beta-Zellen, deren Entwicklung und Funktion sie mit ihrem Team analysiert.
(Foto: © Peter Himsel/Max Delbrück Center)

schnell in der Diagnostik und Therapie ankommen. Wir haben in Deutschland eine wirklich gute staatliche Förderung, hier arbeiten exzellente Wissenschaftler*innen, sie haben tolle Ideen. Aber damit wir diese Innovationen zur Anwendung bringen, dafür fehlt noch dieses Modul: Start-ups brauchen dynamische private Finanzierungsmöglichkeiten, einen großen Kapitalmarkt.

gesundhyte.de: *Wie ist das zu erreichen?*

Maïke Sander: Auch hier geht es um Netzwerke. Wir hatten beispielsweise in San Diego mehrmals im Jahr Veranstaltungen, bei denen Investoren praktisch gescoutet haben. Man ist in ständigem Austausch, es gibt in den USA enge Verbindungen zwischen Professor*innen und Kapitalgeber*innen. Und wenn Ideen entstehen, dann ist der Weg ganz kurz. Die große Frage ist, wie wir hier eine solche Kultur fördern und Investoren anlocken können. Wie wir ihnen zeigen können, dass hier Ideen entstehen, mit denen man irgendwann viel Geld verdienen kann. Das sehe ich als eine Aufgabe für uns als Verbund: Gemeinsam können wir zeigen, was Berlin zu bieten hat, und das Interesse für den Standort fördern, sodass mehr Begegnungen und Netzwerke auch mit Investoren entstehen.

DAS POTENZIAL DES TALENTS

gesundhyte.de: *Wie sollen sich aus Ihrer Sicht das Max Delbrück Center und die Lebenswissenschaften in der Hauptstadtregion entwickeln?*

Maïke Sander: Berlin hat enormes Potenzial. Wir haben drei große Universitäten, die schon als Berlin University Alliance kooperieren. Hinzu kommen die außeruniversitären Forschungseinrichtungen mit enormer Strahlkraft, die sich ebenfalls zusammengeschlossen haben in Berlin Research 50. Wir haben eine große Stärke und Dichte, die es international nicht so oft gibt. Es sind viele wichtige Bausteine vorhanden. Nicht nur, weil

„Das sehe ich als eine Aufgabe für uns als Verbund: Gemeinsam können wir zeigen, was Berlin zu bieten hat, und das Interesse für den Standort fördern, sodass mehr Begegnungen und Netzwerke auch mit Investoren entstehen.“

„In Berlin leben zehntausende Studentinnen und Studenten. Dieses Potenzial des Talents brauchen wir! Ideen, Vielfalt, Kreativität und Innovation müssen ja gelebt werden. Und Berlin ist international eine attraktive Stadt.“

es hier großartige Forschung gibt. In Berlin leben zehntausende Studentinnen und Studenten. Dieses Potenzial des Talents brauchen wir! Ideen, Vielfalt, Kreativität und Innovation müssen ja gelebt werden. Und Berlin ist international eine attraktive Stadt. Wir können also Talente und Fachleute aus der ganzen Welt anziehen. Im Dreieck Charité, BIH und Max Delbrück Center wiederum sehe ich uns als Innovationsmotor. Wir adaptieren neue Technologien und entwickeln sie weiter für Fragestellungen, die für menschliche Krankheiten relevant sind. In engster Zusammenarbeit mit den Kliniker*innen können wir

Neues anschieben. Nun gilt es zu überlegen, welche Stärken und Schwerpunkte es schon gibt, wie wir sie ausbauen und damit weltweit führend sein können.

gesundhyte.de: An was denken Sie konkret?

Maïke Sander: „From bench to bedside and back“ (vom Labor in die Klinik und zurück) wird hier auf dem Biotech-Campus Buch schon gelebt – im Experimental and Clinical Research Center (ECRC), das wir 2007 mit der Charité gegründet haben.

Biographie Prof. Maïke Sander

Prof. Maïke Sander ist eine international tätige Stammzell- und Diabetesforscherin. Seit November 2022 leitet sie das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (Max Delbrück Center) in Berlin als Wissenschaftliche Vorständin.

Sander hat an der Universität Heidelberg Medizin studiert und danach mehr als 25 Jahre in Kalifornien geforscht. Zuletzt leitete sie als Direktorin das Pediatric Diabetes Research Center an der University of California in San Diego. Bekannt wurde Sander mit ihrer wegweisenden Diabetes-Forschung insbesondere zu den insulin-produzierenden Beta-Zellen, deren Entwicklung und Funktion sie mit ihrem Team analysiert. Die Forscher*innen produzieren aus menschlichen pluripotenten Stammzellen Bauchspeicheldrüsen-Inseln. Diese Organoiden bilden die natürliche Mikroumgebung der Beta-Zellen in der Petrischale nach und erlauben detaillierte Analysen. Betazellen zu regenerieren oder mithilfe von menschlichen pluripotenten Stammzellen zu ersetzen, könnte für beide Formen von Diabetes ein Therapieansatz werden. „Noch ist nicht geklärt, wie man Menschen aus Stammzellen gewonnene Betazellen transplantieren und im Körper vor der Abstoßung schützen kann“, betont Sander. „Um Antworten auf diese Fragen zu finden, müssen Wissenschaft und Industrie intensiv zusammenarbeiten.“

Sie ist Preisträgerin des Grodsky-Preises der Juvenile Diabetes Research Foundation und des Forschungspreises der Alexander von Humboldt-Stiftung. Im Jahr 2022 erhielt sie von der European Society for the Study of Diabetes (EASD) den Albert-Renold-Preis.



Discovery for tomorrow's medicine: Das Max Delbrück Center gehört zu den international führenden biomedizinischen Forschungszentren. Rund 1700 Menschen aus mehr als 70 Ländern arbeiten hier in interdisziplinären Teams zusammen. Sie wollen die molekularen Grundlagen von Krankheit und Gesundheit verstehen und ihre Erkenntnisse möglichst rasch zu den Patient*innen bringen.

(Foto: © Katharina Böhm/Max Delbrück Center)

In die gleiche Richtung weist unsere Idee des Berlin Cell Hospitals. Gemeinsam wollen wir neue Technologien wie die Einzelzellanalyse oder auch die CRISPR-Methoden in die Klinik bringen. Die Technologien erlauben uns, ein viel detaillierteres, ein deutlich höher aufgelöstes Bild von Krankheitsprozessen zu erlangen. Das macht molekulare Prävention möglich: Krankheiten nicht erst zu diagnostizieren und zu behandeln, wenn der Patient oder die Patientin bereits Symptome hat und der Schaden im Körper angerichtet ist – sondern viel früher. Das geht nur in enger Vernetzung von Kliniker*innen und Forscher*innen, die große Datensätze interpretieren können.

gesundhyte.de: Gibt es andere Beispiele?

Maike Sander: Ich denke an Organoide. Diese Miniorgane, die wir aus Stammzellen herstellen und mit denen wir menschliche Krankheitsprozesse im Modell nachbilden können, werden für Forschung und Industrie immer wichtiger. Aber um sie wirklich in die Praxis zu bringen, muss das Anzüchten automatisiert passieren – der Prozess muss skalierbar sein. Denn wenn wir mit Hochdurchsatz-Screening-Methoden herausfinden wollen, wo die Schaltstellen für Krankheit und Gesundheit sind, welche Wirkstoffe dort eingreifen können, dann brauchen wir jeweils Tausende gleichermaßen hochwertige Organoide. Für diese

Skalierbarkeit müssen viele Disziplinen zusammenkommen, auch Bioengineering und Data Science. Da sehe ich nicht nur für uns am Max Delbrück Center eine Chance. Diese Möglichkeiten sollten wir in Berlin ausbauen, weiterentwickeln und noch enger kooperieren.

Das Gespräch führten Jutta Kramm und Jana Schlütter

Kontakt:

Prof. Dr. Maike Sander
Wissenschaftliche Vorständin
des Max Delbrück Center
MDC, Berlin
office.sander@mdc-berlin.de

<https://www.mdc-berlin.de/de>



mit system gegen suchterkrankungen

SysMedSUDs: Ein systemmedizinischer Ansatz zur Erforschung von Resilienz- und Pathomechanismen bei Substanzkonsumstörungen

von Lea Zillich, Eric Poisel und Rainer Spanagel

Im BMBF-geförderten e:Med Projekt SysMedSUDs geht es darum in einem systemmedizinischen Ansatz, in dem Expert*innen aus verschiedenen Bereichen der Medizin und Lebenswissenschaften zusammenkommen, die Erforschung der Grundlagen und möglichen Interventionsmöglichkeiten bei Suchterkrankungen voranzubringen. Hierbei liegt ein besonderer Fokus darauf herauszufinden, inwieweit zwischen den Substanzkonsumstörungen übergreifende Mechanismen bestehen und welche substanzspezifisch auftreten. Neben der Untersuchung von Patient*innenstichproben analysieren wir postmortales Hirngewebe von Patienten mit verschiedenen Substanzkonsumstörungen, während gleichzeitig Substanzkonsum und suchtnahe Verhaltensweisen in Tiermodellen und Hirnorganoiden, sogenannten Mini-Brains, modelliert werden.

Warum untersuchen wir Suchterkrankungen?

Suchterkrankungen werden heute als Störungen des Substanzgebrauchs (substance use disorders; SUDs) klassifiziert. SUDs sind Erkrankungen, die durch einen dauerhaften, unkontrollierten und zwanghaften Konsum und Rückfallverhalten von legalen und illegalen Substanzen („Drogen“) gekennzeichnet sind. Das bei SUDs auftretende Abhängigkeitssyndrom führt dazu, dass trotz negativer Auswirkungen auf die körperliche und psychische Gesundheit der Substanzkonsum aufrechterhalten wird. SUDs sind nicht nur mit den direkten Folgen des Substanzkonsums, sondern auch mit zahlreichen Folge- und Begleiterkrankungen assoziiert und tragen so auf nationaler

Ebene erheblich zur Krankheitslast bei (1). Neben negativen Auswirkungen auf die individuelle psychische und körperliche Gesundheit sind Personen mit SUDs häufig von Stigmatisierung und Problemen im sozialen Umfeld betroffen, was zu zunehmender Isolation der Betroffenen führt und den Substanzkonsum weiter verstärken kann (2). SUDs stellen damit eine erhebliche Herausforderung für das Gesundheits- und Sozialsystem dar.

Substanzkonsum ist in vielerlei Weise in Gesellschaften und Kulturen auf der Welt verbreitet. Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) trinken weltweit ca. zwei Milliarden Menschen Alkohol, 1,3 Milliarden Menschen rauchen Tabak und fast 250 Millionen Menschen konsumieren illegale Drogen¹. Während bei einer Vielzahl von Personen der Substanzkonsum im Sinne eines experimentellen Gebrauchs nur einmalig oder gelegentlich als Freizeitdroge (engl. „recreational drug use“) vorkommt, entwickelt ein nicht unerheblicher Anteil von Personen eine Substanzabhängigkeit. So ergaben epidemiologische Untersuchungen in Deutschland eine geschätzte Anzahl von 1,6 Millionen Personen mit Alkoholkonsumstörung und 4,4 Millionen Personen mit Tabakabhängigkeit (3). Hierbei ist zu erwähnen, dass das Risiko für die Entwicklung einer Substanzkonsumstörung in Abhängigkeit von der jeweilig konsumierten Substanz variiert. Die errechneten Wahrscheinlichkeiten für die Entwicklung einer Abhängigkeit betragen 22,7 % bei Alkoholkonsum, 67,5 % bei Tabakrauchen sowie 20,9 % bei Kokain- und 8,9 % bei Cannabiskonsum (4).

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die Frage, warum bestimmte Personen eine SUD entwickeln, während der Substanzkonsum bei anderen Personen nicht zu den diagnostischen

¹ <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

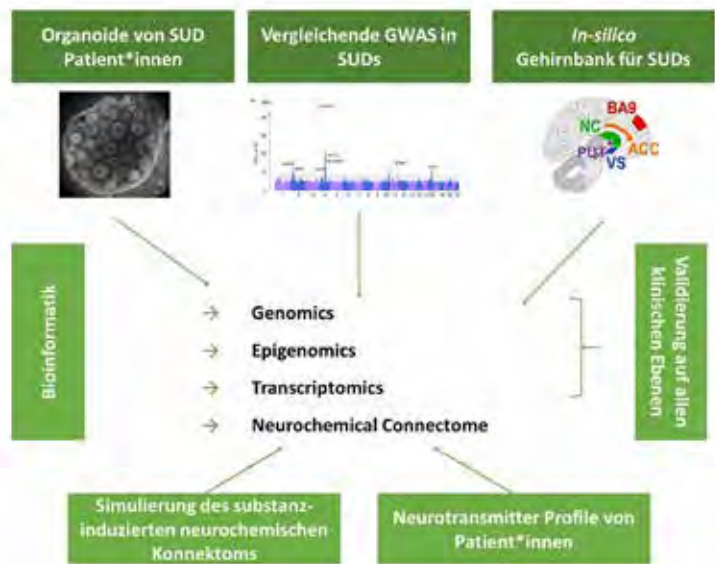


Abbildung 1: Aufbau des SysMedSUDs Konsortiums (Quelle: SysMedSUDs).

Kriterien eines Abhängigkeitssyndroms führt. Bisherige Untersuchungen deuteten darauf hin, dass sowohl Umweltfaktoren, wie ein soziales Umfeld in dem regelmäßig berauschende Substanzen konsumiert werden, als auch genetische Risikovarianten zum Erkrankungsrisiko für SUDs beitragen (5). Die Erblichkeit verschiedener SUDs liegt zwischen 0.39 bei Halluzinogenen und 0.72 bei Kokain (als 1.00 = vollständig vererblich, 0 = nicht vererblich zu interpretieren) (6). Dies lässt auf eine unterschiedlich starke Beteiligung von bestimmten genetischen Varianten schließen, die zwischen Generationen vererbt werden und so zu einem höheren Erkrankungsrisiko beitragen. Genetische Assoziationsstudien mit großen Fallzahlen führten in den letzten Jahren zur Identifikation von Risikogenen, die sich funktionell in einigen Fällen im Wirkungsmechanismus und Stoffwechsel der entsprechenden Substanzen verorten ließen (5).

Eine weitere grundlegende Frage in der Suchtforschung lautet, wie sich verschiedene SUDs unterscheiden und welche gemeinsamen pathologischen Phänomene bestehen. Systemmedizinische Ansätze stellen eine vielversprechende Methodik dar, um das Verständnis von Pathomechanismen bei SUDs zu erweitern und bieten gleichzeitig Möglichkeiten, um Diagnostik und Behandlungsoptionen zu verbessern. Zudem haben Erkenntnisse aus Studien zu SUDs hohe gesellschaftspolitische Relevanz, indem sie als Grundlagen für Entscheidungen hinsichtlich Legalisierung und Besteuerung von Substanzen dienen können.

Neurobiologische Mechanismen von SUDs

Als Grundlage der Suchtentwicklung werden Veränderungsprozesse auf molekularer, zellulärer und systemischer Ebene im Gehirn angesehen. Der wiederholte Substanzkonsum in-

duziert molekulare Veränderungen in bestimmten Gehirnregionen, insbesondere im erweiterten Belohnungssystem des Gehirns (7). Die wiederholte Exposition mit der Substanz führt in Neuronen zu Veränderungen der Epigenetik und der Genexpression, was sich vermittelt über Proteine auf die Kommunikation und Interaktion zwischen Neuronen auswirkt (7). So werden unter dauerhaftem Substanzkonsum bestehende neuronale Verbindungen geschwächt und neue Verbindungen zwischen Neuronen ausgebildet und verstärkt. Dieser Prozess bildet die Grundlage für das Konzept einer sogenannten „neurocircuitry of addiction“, auf dessen Basis das Vorliegen veränderter neuronaler Verbindungen und Aktivitäten zwischen Gehirnarealen bei SUDs postuliert wird. Weiterhin wird angenommen, dass die substanz-induzierten, dauerhaften Veränderungen der Gehirnfunktion für die lebenslangen Verhaltensanomalien bei Patient*innen mit SUDs verantwortlich sind (8). So kann beispielweise die Präsentation eines substanz-assoziierten Reizes, wie z.B. das Rauchen in einem Film, selbst nach längerer Abstinenz noch ein Verlangen nach dem Substanzkonsum hervorrufen, was zu einem erheblichen Rückfallrisiko auch noch nach Jahren beiträgt.

Das SysMedSUDs Konsortium

Das Ziel des SysMedSUDs Konsortiums (<https://www.sysmedsud.org>) ist die Identifikation von substanzübergreifenden und substanzspezifischen genetischen, epigenetischen, Genexpressions- und neurochemischen Veränderungen bei Alkohol-, Nikotin-, Heroin-, Cannabis-, und Kokainkonsumstörungen (siehe Abbildung 1). Hierfür werden große Kohortenstichproben von SUD-Patient*innen aus verschiedenen internationalen Konsor-

tien (z.B. dem Psychiatric Genomics Consortium und der UK Biobank) sowie postmortales Gehirngewebe von verstorbenen SUD-Patienten*innen und entsprechenden Kontrollstichproben untersucht. Diese Untersuchung folgt einem konvergenten Ansatz auf mehreren Systemebenen, wie dem Genom, Epigenom und Transkriptom.

Gleichzeitig werden in mit Substanzen exponierten Hirnorganoiden Transkriptionsveränderungen im sich entwickelnden Gehirn untersucht und vergleichend mit postmortalem humanen Gehirngewebe analysiert. In weiteren Subprojekten des Konsortiums wird mittels moderner *in-silico* Methoden das neurochemische Konnektom in SUDs modelliert, sowie eine MR-spektroskopische Analyse von Neurotransmitter-Profilen bei Patient*innen mit SUDs durchgeführt. Zur Validierung und Untersuchung der funktionellen Relevanz dieser Befunde werden Tiermodelle herangezogen, die im Bereich der SUDs eine hohe Augenschein-, Konstrukt-, und Vorhersagevalidität zeigen. Insgesamt tragen im SysMedSUDs Konsortium Forscher*innen in sechs Teilprojekten an drei verschiedenen Standorten (Mannheim, Berlin und Tübingen) zum wissenschaftlichen Fortschritt in der Erforschung von SUDs bei.

Multi-omics Analysen im SysMedSUDs Verbund

Einen besonderen Schwerpunkt im SysMedSUDs Konsortium bilden Multi-omics Analysen, die durch eine integrative Untersuchung von Datensätzen einzelner omics-Ebenen, z.B. dem Epigenom oder dem Transkriptom charakterisiert sind. Ziel dieser Methodik ist die Identifikation SUD-assoziiertes molekularer Mechanismen auf einzelnen omics-Ebenen sowie die Zusammenschau der Ergebnisse basierend aus den Verhältnissen verschiedener omics-Ebenen untereinander (siehe Abbildung 2).

Im Rahmen des SysMedSUDs Konsortiums führten wir bereits eine Multi-omics Studie durch, bei der sich differentielle DNA Methylierungs- und Genexpressionsmuster in postmortalem Gehirngewebe bei der Alkoholkonsumstörung identifizieren ließen (9, 10). Insbesondere auf der Netzwerkebene zeigten sich Übereinstimmungen zwischen DNA Methylierung und Genexpression im Bereich von Immunprozessen (10). Die gemeinsame Analyse von DNA-Methylierung und Genexpression stellt dabei nur ein mögliches Beispiel für Multi-omics Ansätze dar. Geplant sind kommende Untersuchungen und integrative Studien auf weiteren omics-Ebenen, um das Verständnis der molekularen Mechanismen bei SUDs zu vertiefen. Unter Berücksichtigung des molekularbiologischen Dogmas von der DNA zur

RNA zum Protein sind weitere regulatorische Ebenen wie small RNAs sowie die finale funktionelle Ebene, das Proteom, von besonderem Interesse. Zwar ist es noch nicht möglich alle molekularen Prozesse in der Zelle gleichzeitig abzubilden, jedoch kann eine Ausweitung der Analysen auf zusätzliche omics-Ebenen ein detaillierteres Bild des molekularen Zusammenspiels bei SUDs abgeben. Unsere experimentellen Bemühungen Multi-omics Analysen im Suchtbereich voranzubringen werden uns nicht nur neue Kandidatengene liefern, sondern auch neue molekulare Interventionsmöglichkeiten aufzeigen.

Ausblick

Neben der Erweiterung der Analyseebenen im Sinne von Multi-omics Studien ergeben sich durch die Fortschritte der letzten Jahre im Bereich der Einzelzellanalyse neue Möglichkeiten in der Suchtforschung. So lässt sich mittels der RNA-Sequenzierung auf Einzelzellebene (scRNA-Seq) das Genexpressionsprofil jeder einzelnen Zelle im postmortalen Gehirngewebe analysieren, was aufgrund der heterogenen Zusammensetzung des Gehirns (z.B. Neuronen, Gliazellen, Endothelzellen) die Befunde deutlich besser einzelnen Zelltypen zuordnenbar macht. Mittlerweile sind auch erste Multi-omics Untersuchungen auf Einzelzellebene möglich, so zum Beispiel die parallele Analyse des Genexpressionsprofils (scRNA-Seq) und des Chromatins (scATAC-Seq) in derselben Zelle. Dies eröffnet im Rahmen des SysMedSUDs Konsortiums die Möglichkeit, SUD-assoziierte Veränderungen der Genexpression z.B. in verschiedenen Arten von Neuronen mit Veränderungen des Chromatins zu assoziieren und erlaubt damit eine genauere Charakterisierung der molekularen Prozesse bei verschiedenen SUDs.

Da postmortales Gehirngewebe eine begrenzte Ressource darstellt und moderne molekularbiologische Methoden die Herstellung sogenannter „Mini-brains“ ermöglichen, kann aus einfach zu erhaltenden Gewebeprobe von Blut oder Haut ein komplexes Gehirn-Organoid mittels Reprogrammierung in der Zellkultur modelliert werden. Der Vorteil im Vergleich zu anderen Organoid-Modellen besteht bei Mini-brains in der Modellierbarkeit verschiedener Zellpopulationen, was der Originalsituation im Gehirn sehr nahekommt. Zudem können durch Reprogrammierungs-Experimente äußere Einflussgrößen auf molekulare Prozesse im Zellkultur-Experiment minimiert und systematisch ausgeschlossen werden. Solche Mini-brains sollen dann auf Einzelzellebene nach akuter und dauerhafter Substanzexposition in einem Multi-omics Ansatz auf Veränderungen des Chromatins und der Genexpression untersucht werden.

Systemmedizinische Ansätze wie im SysMedSUDs Konsortium sind vielversprechende Methoden, um die in anderen Feldern

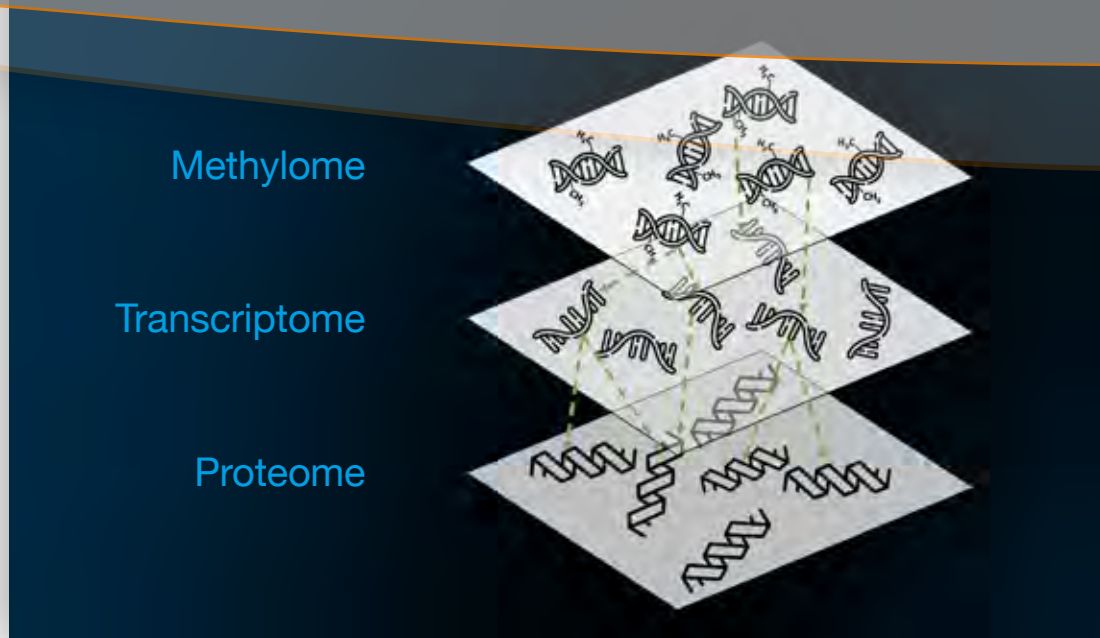


Abbildung 2: Modelhafte Darstellung einer Multi-omics Analyse von DNA-Methylierung (Methylome), Genexpression (Transcriptome) und Proteinexpression (Proteome) (Quelle: basierend auf Argelaguet *et al.* (2018)).

bereits etablierte Präzisionsmedizin auch für die Behandlung von SUDs zugänglich zu machen. Angesichts der momentan wenigen verfügbaren Therapien mit hoher Rückfallrate und einer enormen Krankheitslast kann die Systemmedizin bei SUDs einen enormen Gewinn sowohl für Patient*innen als auch für die Gesellschaft darstellen.

9. Zillich L, Frank J, Streit F, Friske MM, Foo JC, Sirignano L, *et al.* Epigenome-wide association study of alcohol use disorder in five brain regions. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(4):832-9.
10. Zillich L, Poisel E, Frank J, Foo JC, Friske MM, Streit F, *et al.* Multi-omics signatures of alcohol use disorder in the dorsal and ventral striatum. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):190.

Referenzen:

1. Effertz T, Mann K. The burden and cost of disorders of the brain in Europe with the inclusion of harmful alcohol use and nicotine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(7):742-8.
2. Zwick J, Appleseth H, Arndt S. Stigma: how it affects the substance use disorder patient. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2020;15(1):50.
3. Atzendorf J, Rauschert C, Seitz NN, Lochbühler K, Kraus L. The Use of Alcohol, Tobacco, Illegal Drugs and Medicines: An Estimate of Consumption and Substance-Related Disorders in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(35-36):577-84.
4. Lopez-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, *et al.* Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend*. 2011;115(1-2):120-30.
5. Deak JD, Johnson EC. Genetics of substance use disorders: a review. *Psychol Med*. 2021;51(13):2189-200.
6. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet*. 2005;6(7):521-32.
7. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217-38.
8. Hamilton PJ, Nestler EJ. Epigenetics and addiction. *Curr Opin Neurobiol*. 2019;59:128-36.

Kontakt:



Prof. Dr. Rainer Spanagel
Wissenschaftlicher Direktor
Institut für Psychopharmakologie
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Mannheim
rainer.spanagel@zi-mannheim.de

www.zi-mannheim.de



Lea Zillich
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Genetische Epidemiologie in der
Psychiatrie – ZI Mannheim
lea.zillich@zi-mannheim.de



Eric Poisel
Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Genetische Epidemiologie in der
Psychiatrie – ZI Mannheim
eric.poisel@zi-mannheim.de

begleiterkrankungen der schizophrenie mit maschinellen lernen auf der spur

Identifizierung multimodaler Komorbiditätssignaturen bei Psychosen: das COMMITMENT-Projekt

von Emanuel Schwarz und Andreas Meyer-Lindenberg

Patienten mit Schizophrenie haben ein deutlich erhöhtes Risiko für somatische Begleiterkrankungen, einschließlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen und metabolisches Syndrom. Die Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) liegen dabei zusätzlich zu dem primären Krankheitsbild vor. Sie tragen in hohem Maße zur geringeren Lebenserwartung bei Schizophrenie bei und wurden früher als sekundäre Folge von Medikamentenwirkungen und Unterschieden im Lebensstil angesehen. Tatsächlich ist das häufige Auftreten von metabolischen Nebenwirkungen einer der Hauptgründe für die Unterbrechung der Einnahme bestimmter antipsychotischer Medikation. In den letzten zehn Jahren haben sich jedoch die Hinweise verdichtet, dass die Biologie kardio-metabolischer Erkrankungen und der Schizophrenie untrennbar miteinander verbunden ist.

Die Entschlüsselung dieser gemeinsamen Mechanismen ist jedoch nicht einfach, da die Schizophrenie typischerweise zwischen dem Jugend- und frühen Erwachsenenalter beginnt, die

Betroffenen jedoch erst Jahre, wenn nicht Jahrzehnte später kardio-metabolische Komorbiditäten entwickeln. Die Fokussierung auf Patienten, die von diesen Komorbiditäten betroffen sind, würde also mit einer relativ langen Krankheitsdauer der Schizophrenie Hand in Hand gehen. Aufgrund von Medikamenten, Lebensstil und anderen Effekten wäre dies ungünstig für die Identifizierung der gemeinsamen Krankheitsbiologie. Der durch das BMBF geförderte e:Med Forschungsverbund „COMorbidity Modeling via Integrative Transfer machine learning in MENTAL illness (COMMITMENT)“ versucht, diese Herausforderung durch einen innovativen Ansatz aus dem Bereich der künstlichen Intelligenz anzugehen (Schwarz *et. al.*, 2021).

Wie kann maschinelles Lernen helfen?

Im Allgemeinen ermöglicht maschinelles Lernen die Identifizierung von Mustern in Daten, die ein bestimmtes (klinisches) Merkmal, wie etwa die Diagnose Schizophrenie, vorhersagen. Bei einem weiter fortgeschrittenen Ansatz, dem so genannten „Multi-Task-Lernen“, werden Muster erlernt, die gleichzeitig mehrere Merkmale vorhersagen, wie Schizophrenie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Abbildung 1). COMMITMENT baut auf der Hypothese auf, dass solche Muster die gemeinsame Biologie dieser Krankheiten erfassen. Unter dieser Hypothese können die Muster aus mehreren Patientenkohorten, die von einer der beiden Erkrankungen betroffen sind, gelernt werden, ohne

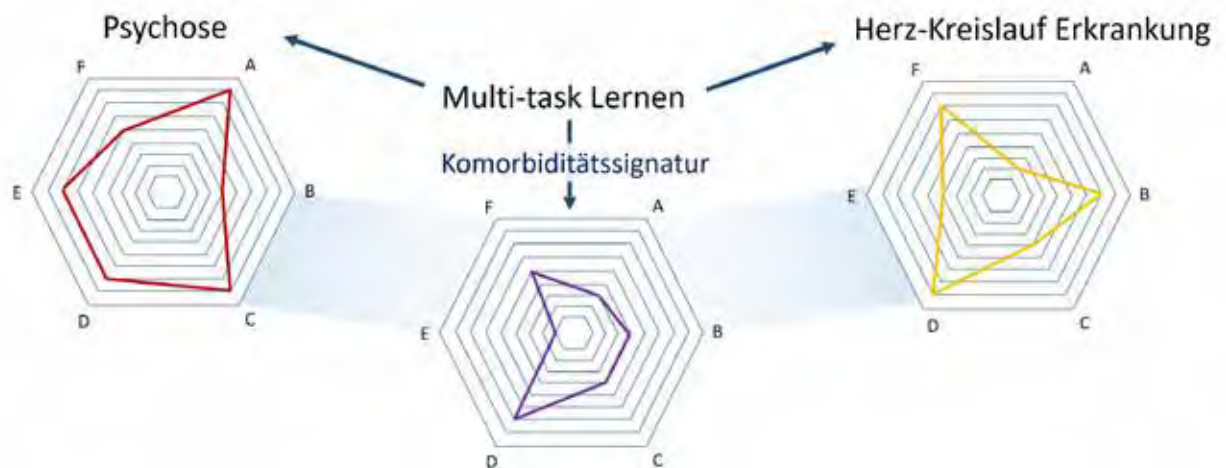


Abbildung 1: Schematische Darstellung, wie durch Multitasking-Lernen eine gemeinsame, für die Komorbidität relevante Signatur aus der gleichzeitigen Analyse verschiedener Patientengruppen abgeleitet wird. Die Komorbiditätssignatur wird dann bei Patienten, die von der Komorbidität betroffen sind, validiert (Grafik: Emanuel Schwarz, ZI Mannheim).

dass Daten von Patienten benötigt werden, die tatsächlich von der Komorbidität betroffen sind. Dies hat den großen Vorteil, dass die Daten weniger von krankheitsfremden Effekten beeinträchtigt werden und in weitaus größerem Umfang zur Verfügung stehen, was wiederum für den Aufbau von prädiktiven maschinellen Lernmodellen aus hochdimensionalen Daten wie der Bildgebung oder genetischen Daten sehr günstig ist.

COMMITMENT zielt also direkt auf die Stratifizierung ab, d. h. den Versuch, Patienten in Untergruppen einzuteilen, die gemeinsame wichtige biologische und klinische Eigenschaften aufweisen, sich darin aber von anderen Untergruppen unterscheiden. Die Hoffnung ist, dass solche Unterschiede mit unterschiedlichen Krankheitsmechanismen verbunden sind und neue Erkenntnisse darüber liefern, wie Patienten idealerweise behandelt werden sollten, und die so zur Entwicklung neuer, wirksamer Therapien oder Präventionsstrategien führen. So können beispielsweise Patienten mit Mustern, die auf eine ähnliche Krankheitsbiologie wie bei Stoffwechselerkrankungen hindeuten, ein erhöhtes Risiko für metabolische Nebenwirkungen bestimmter antipsychotischer Medikamente haben. Der in COMMITMENT verfolgte Ansatz des maschinellen Lernens geht davon aus, dass solche Stratifizierungsmuster „dimensional“ sind, was bedeutet, dass mit einer Komorbidität assoziierte Unterschiede sich nicht auf eine klar definierte

Untergruppe betroffener Patienten beziehen, sondern eine graduelle Repräsentation über das gesamte Spektrum von stark vorhanden bis völlig abwesend zeigen. Dies ermöglicht auch das gleichzeitige Auftreten verschiedener Krankheitsmechanismen innerhalb eines bestimmten Individuums und eine unterschiedliche relative Bedeutung dieser Mechanismen zwischen den Individuen.

Die Herausforderung der Dimensionalität

Eine der größten Herausforderungen bei der Identifizierung prädiktiver Muster ist die hohe Dimensionalität biologischer Datensätze, die beispielsweise interindividuelle Unterschiede im genetischen Code beschreiben. Die Herausforderung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Unterschiede, die mit klinischen Phänotypen in Verbindung gebracht werden, in der Regel klein und in einem riesigen Meer von Veränderungen verborgen sind, die jedoch für den Phänotyp nicht relevant sind. Diese Herausforderung wird noch deutlicher, wenn, wie bei COMMITMENT, verschiedene Datentypen kombiniert werden, um prädiktive Signaturen zu ermitteln und tiefere Einblicke in biologische Mechanismen zu gewinnen, die für die Komorbidität wichtig sind. Um die Suche nach prädiktiven Mustern zu erleichtern, kann es hilfreich sein, im Voraus zu wissen, welche Merkmale (etwa Gene) von potenzieller Bedeutung sein könnten. Diese kann dann durch die bereits in der



Literatur beschriebene Evidenz untermauert werden. Anstelle einer manuellen Suche wendet COMMITMENT jedoch automatisiertes Textmining an, um Beziehungen von wahrscheinlicher mechanistischer Relevanz für Schizophrenie aus der Literatur zu extrahieren. Diese Beziehungen, bei denen es sich beispielsweise um Protein-Protein-Interaktionen handeln kann, die bei betroffenen Personen verändert gefunden wurden, werden dann in Form eines „Wissensgraphen“ kodiert, der sie für Ansätze der künstlichen Intelligenz nutzbar macht (Abbildung 2). In einer einfachen Implementierung können die Beziehungen für die Filterung der biologischen Daten verwendet werden und so die Dimensionalität der Daten für die nachfolgende Anwendung von Ansätzen des maschinellen Lernens reduzieren. In einer weiter fortgeschrittenen Implementierung werden die „Wissensgraphen“ direkt als Teil solcher Lernansätze verwendet, um Signaturen zu identifizieren, die mit größerer Wahrscheinlichkeit von mechanistischer Relevanz für einen bestimmten klinischen Zustand sind. Dies kann auch die Perspektive eröffnen, spezifische mechanistische Hypothesen zu untersuchen, die durch in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Evidenz unterstützt werden. Die Verringerung der Komplexität ist jedoch nicht nur bei der Entwicklung von Modellen der künstlichen Intelligenz von entscheidender Bedeutung, sondern auch bei der Umsetzung solcher Modelle in die klinische Anwendung. Zentral wichtig ist Transparenz, so dass

Ärzte und Patienten verstehen können, wie ein bestimmtes Modell zu einer bestimmten Vorhersage kommt. Aber auch aus Sicht der Umsetzung sind einfachere Modelle wahrscheinlich vorzuziehen. Nicht nur, weil sie in der Regel besser reproduzierbar sind, sondern auch wegen der erhöhten Belastung für den Patienten und der Kosten, die mit dem Messen von Daten über mehrere Plattformen hinweg verbunden sind.

Die gesamte Lebensspanne im Fokus

Das COMMITMENT-Projekt ist speziell auf die Erforschung solcher mechanistischer Effekte über die gesamte Lebensspanne ausgerichtet. Einerseits soll verfolgt werden, wie sich die auf der Ebene der Patientengruppe identifizierten Biomarker-Muster über die Lebensspanne hinweg entwickeln. Dies kann dabei helfen, zwischen altersunabhängigen Elementen der Signatur („Trait-Marker“) und solchen, die sich mit dem Alter verändern („State-Marker“), zu unterscheiden. Zum anderen baut COMMITMENT auf dem Konzept der sogenannten „normativen Modellierung“ auf. Dieser Ansatz ist vergleichbar mit dem der Wachstumsdiagramme für Kinder, bei denen das Verhalten bestimmter Variablen, wie des Kopfumfangs, über die gesamte Lebensspanne hinweg mittels einer großen Referenzpopulation modelliert wird. Anhand der Wachstumskurven lässt sich dann der „Abstand“ eines bestimmten Individuums zu dieser Referenz in einem bestimmten Alter bewerten. In COMMITMENT wird dieses Konzept angewandt, um normative Verläufe und deren Abweichungen bei neuronalen und kognitiven Messgrößen zu untersuchen, die für Psychosen

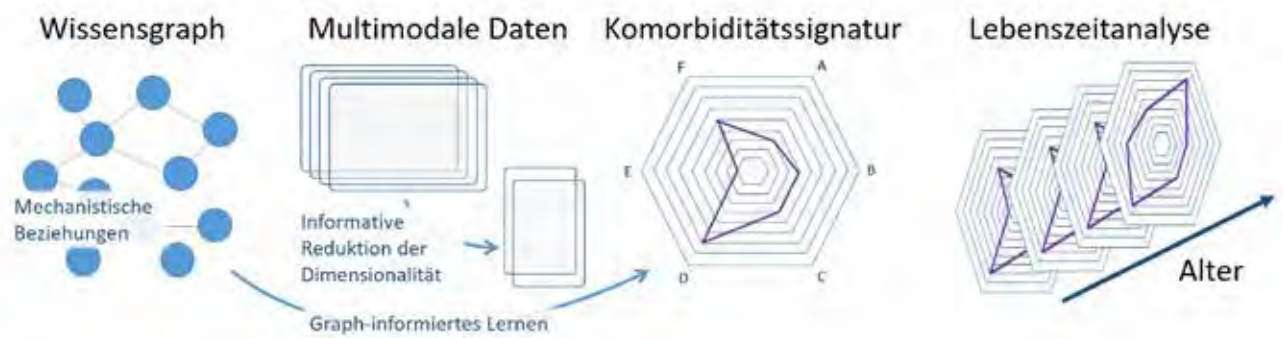


Abbildung 2: Schematische Darstellung der COMMITMENT-Analyseschritte. Wissensgraphen dienen der sinnvollen Reduzierung der Datendimensionalität und werden direkt als Teil von Ansätzen des maschinellen Lernens verwendet, um Komorbiditätssignaturen zu identifizieren. Diese werden dann über die Lebensspanne hinweg ausgewertet, um Risikoperioden zu identifizieren und Verlaufskurven (Trajektorien) krankheitsrelevanter Mechanismen zu charakterisieren (Grafik: Emanuel Schwarz, ZI Mannheim).

und kardio-metabolische Erkrankungen von Bedeutung sind. Durch die Messung der Abweichung eines Individuums von der erwarteten Verlaufskurve (Trajektorie) zielt das Projekt darauf ab, den Analysefokus von der Patientengruppe auf die Ebene des einzelnen Patienten zu verlagern und dadurch interindividuelle Heterogenität in den untersuchten Parametern zu entschlüsseln. Wenn Trajektorien identifiziert werden, die für die Komorbidität von mechanistischer Bedeutung sind, können spezifische Altersperioden bestimmt werden, in denen relevante biologische Veränderungen auftreten. Dies kann wiederum zur Entwicklung neuer Behandlungs- und Präventionsansätze beitragen. Wenn diese Informationen in die klinische Entscheidungsfindung einfließen, können die Interventionen von der Reduzierung oder Umstellung von Medikamenten auf der Grundlage von (metabolischen) Nebenwirkungsprofilen über Lebensstilmaßnahmen (Bewegung, Ernährung) bis hin zu gezielten kardiologischen Eingriffen reichen. Auf diese Weise hofft COMMITMENT, die stark erhöhte Sterblichkeit bei Schizophrenie zu senken, die die Patienten im Durchschnitt mehr als 15 Lebensjahre kostet.

Referenz:

Schwarz E. *et al.*, Identifying multimodal signatures underlying the somatic comorbidity of psychosis: the COMMITMENT roadmap. *Mol Psychiatry*, 2021. 26(3): p. 722-724 <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00915-z>.

Kontakt:



Dr. Emanuel Schwarz
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Medizinische Fakultät Mannheim,
Universität Heidelberg.
emanuel.schwarz@zi-mannheim.de



Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim,
Universität Heidelberg.
Andreas.Meyer-Lindenberg@zi-mannheim.de

www.zi-mannheim.de

<https://www.sys-med.de/de/verbuende/commitment/>

narben auf abwegen – mit KI und omics die fibrose ergründen

Der synergistische Einsatz von KI der Einzelzell-Sequenzierung und räumlicher Proteomik zeigt die Organfibrose in nie erreichtem Detail

von Ivan G. Costa, Rafael Kramann, Rebekka Schneider und Victor Puelles

Die Gewebefibrose oder Narbenbildung ist der gemeinsame Endzustand praktisch aller chronischen Krankheiten und betrifft fast alle Organe, einschließlich Niere, Herz, Lunge und Knochenmark. Sie beginnt oft nach einer Schädigung des Gewebes aufgrund einer Durchblutungsstörung oder einer Entzündungsreaktion.

Bekanntere Beispiele für Organfibrosen sind Leberzirrhose aufgrund von übermäßigem Alkoholkonsum oder Infektionen, Fibrose des Herzens oder der Nieren, etwa aufgrund von Bluthochdruck, oder Knochenmarksfibrose aufgrund genetischer Veranlagung. Fibrotische Erkrankungen stellen eine große und wachsende Belastung für das Gesundheitswesen dar. Obwohl sie für bis zu 45 % der Todesfälle in der Welt verantwortlich sind, wurden fibrotische Erkrankungen viele Jahre lang wenig beachtet, was zu einer großen therapeutischen Lücke geführt hat. Unter Wissenschaftlern ist anerkannt, dass Myofibroblasten Fibrose-*verursachende Zellen* sind. Sie füllen den Raum zwischen Zellen mit weit mehr Matrixmaterial als nötig, bedrängen so die sie umgebenden Zellen und beeinträchtigen die Organfunktion. Zwar ist dieses Prinzip bekannt, doch ihr zellulärer Ursprung und die mit ihrer Aktivierung verbundenen zellulären Mechanismen sind ein offenes Untersuchungsfeld und bleiben umstritten.

Um diese Fragen anzugehen, erforscht der e:Med Verbund Fibromap mit modernsten molekularen Technologien wie Einzelzellsequenzierung, genetische Rückverfolgung (*Tracing*) von

Mäusen und räumlicher Proteomik (Multiplex-Imaging) zusammen mit Computermodellen die Fibrose in mehreren Szenarien. Ein Hauptziel ist die Erstellung räumlicher Karten von fibrotischem Gewebe, um zelluläre und molekulare Interaktionen im Zusammenhang mit der Aktivierung von Myofibroblasten zu untersuchen. Zu diesem Zweck arbeiten in Fibromap Experten zusammen: Rafael Kramann bringt das medizinische Fachwissen über Nieren- und Herzfibrose ein und Rebekka Schneider das Wissen über Knochenmarksfibrose, Verbundleiter Ivan G. Costa Expertise über computergestützte Genomikmethoden und Victor Puelles über fortgeschrittene Bildgebungsverfahren.

Das Rechenmodell *CrosstalkR* enthüllt die mit Fibrose verbundene Signalübertragung

Ivan Costa und sein Team stellten die zentrale Frage: Wie kommunizieren die an einer Fibrose beteiligten Zellen miteinander? Sie nahmen an, dass die Kommunikation zwischen den verschiedenen Zelltypen (zellulärer „Crosstalk“), entscheidende Hinweise auf die Entstehung der Fibrose geben würde. Das Team untersuchte deshalb die Verwendung von Liganden-Rezeptor-Expressionsanalysen aus Einzelzell-Sequenzierungsexperimenten zur Modellierung der Kommunikation zwischen verschiedenen Zelltypen des zellulären *Crosstalk*. Sie entwickelten hierfür eigens das Rechenmodell „*CrosstalkR*“, das Ligand-Rezeptor- und Zell-Zell-Interaktionen als Netzwerke kodiert. Es verwendet Rechenkonzepte wie *Random Walks* und Messungen der Netzwerktopologie, um Zelltypen, Liganden oder Rezeptoren zu finden, deren Einfluss auf eine Krankheit zu- oder abnimmt (Nagai *et al.* 2021; Abbildung 1). In Zusammenarbeit mit Rebekka Schneider

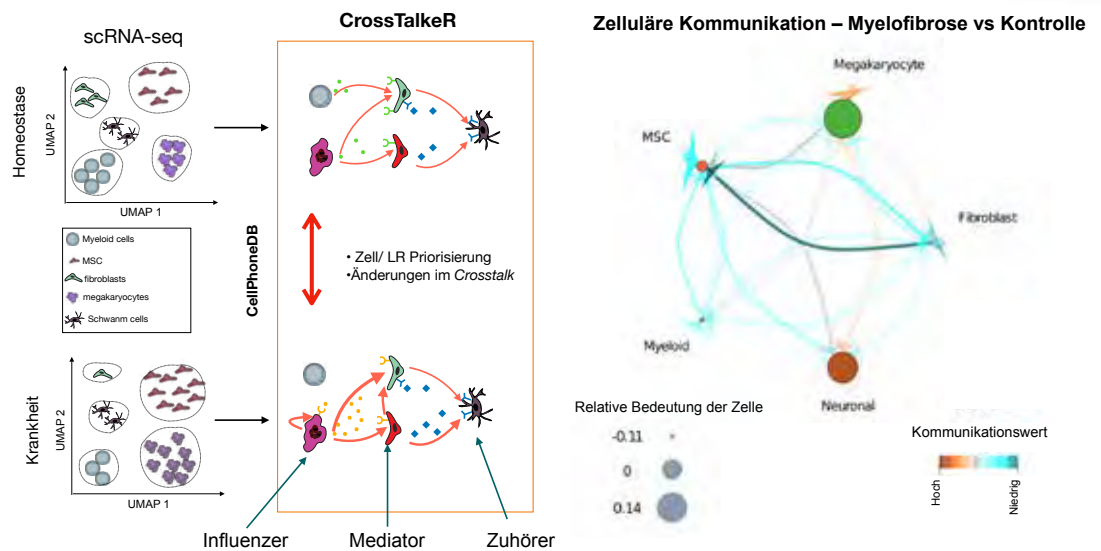


Abbildung 1: Schema zur Ermittlung von Zell-Zell-Kommunikationsnetzwerken aus der Einzelzellsequenzierung mit *Crosstalker* (links). Die Analyse von Myelofibrosezellen zeigt die Bedeutung von Megakaryozyten und eine Zunahme der Kommunikation mit Stromazellen (MSC) bei Myelofibrose (rechts). Angepasst von Nagai *et al.*, 2021.

analysierten sie mit dieser Methode die Zellkommunikation durch Einzelzell-Sequenzierung von Stromazellen bei Knochenmarksfibrose (Leimkühler *et al.* 2021).

In der Tat nahm der zelluläre Crosstalk deutlich zu, von dysplastischen Megakaryozyten zu Fibrose-verursachenden mesenchymalen Stromazellen mittels TGF β -Signalisierung. *Crosstalker* zeigte auch eine Zunahme der durch Alarmin (S100A8/S100A9) vermittelten Signalübertragung von Monozyten zu mesenchymalen Stromazellen.

So entdeckten die Forscher, dass zwei verschiedene Untergruppen von mesenchymalen Stromazellen pro-fibrotische Zellen sind. Diese wurden stadienabhängig funktionell umprogrammiert und leiteten im profibrotischen Stadium eine Differenzierung zur Fibrosebildung ein, im fibrotischen Stadium dagegen wurden sie profibrotisch und entzündlich.

Die Forscher ermittelten in der Folge am Mausmodell und an Patientenproben, dass die genannten Alarmine frühe Kennzeichen der Fibrose (sogenannte Fibrosemarker) sind. Ihr therapeutischer Einsatz von Tasquinimod, einem kleinen Molekül, das diese Alarmine hemmt, führte tatsächlich zu einer Verringerung der Knochenmarksfibrose in Mausmodellen (Leimkühler *et al.* 2021). Derzeit leitet Rebekka Schneider eine klinische Studie zur Übertragung dieser Erkenntnisse auf Patienten, die an Myelofibrose erkrankt sind. Mit diesem Ergebnis ist nicht nur ein Hinweis auf die Entstehung der Fibrose gefunden, sondern auch direkt ein Ansatzpunkt für ihre Therapie.

Die Mikroumgebung der Fibrose ist nach dem Herzinfarkt entscheidend

Der Ersatz abgestorbener Herzzellen durch Fibroblasten ist Teil des Heilungsprozesses nach einem Myokardinfarkt („Herzinfarkt“) und wichtig, um eine Herzruptur zu verhindern. Eine übermäßige Vernarbung (oder Fibrose) ist jedoch schädlich für die Herzfunktion. Um die Änderungen in der Mikroumgebung und die molekularen Mechanismen zu verstehen, die mit der Herzfibrose verbunden sind, hat Rafael Kramann durch Einzelzell-Sequenzierung und räumliche Transkriptomik an menschlichen Herzproben nach Myokardinfarkt eine einzigartige Ressource für weitere Untersuchungen geschaffen (Abbildung 2; Kuppe *et al.* 2022). Gemeinsam mit Ivan Costa entwickelte er einen computergestützten Ansatz, um Einzelzell-Transkriptomik- und Epigenomik-Informationen in räumliche Transkriptomikdaten zu übertragen. Diese Strategie beinhaltete auch die Ableitung eines genregulatorischen Netzwerks, das die Differenzierung von Vorläufer- (Progenitor) Fibroblasten zu Fibrose-verursachenden Myofibroblasten steuert (Li *et al.* 2023). Es gelang dem Team darüber hinaus, eine Makrophagen-Subpopulation zu charakterisieren, die in Geweberegionen mit Narbenbildung besonders häufig mit Myofibroblasten auftritt. Diese Arbeiten liefern eine integrative molekulare Karte des menschlichen Myokardinfarkts und sind somit eine wichtige Referenz für das Fachgebiet. Die therapeutische Modulation dieser Zellen zur Minderung der Fibrose wird derzeit untersucht. Insgesamt zeigt diese Kombination von räumlichen mit Einzelzell-Techniken am Beispiel des Myokardinfarktes, wie fibrotische Prozesse durch die Mikroumgebung des Gewebes beeinflusst werden.

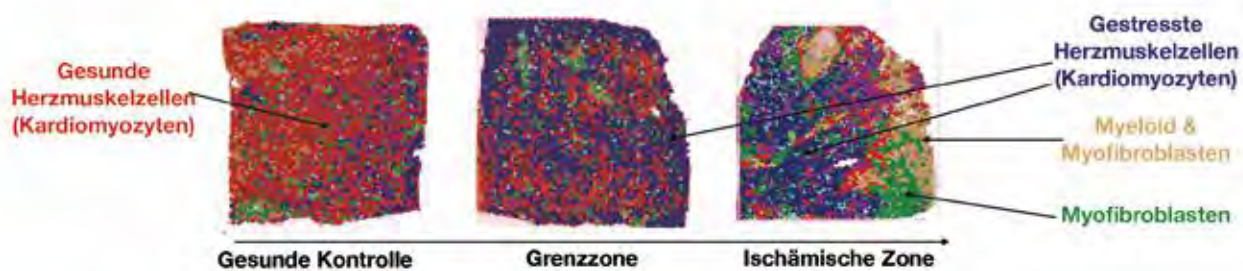


Abbildung 2: Beispiel für zelluläre Nischen, die beim Myokardinfarkt gefunden wurden. Wir konnten Mikroumgebungen erkennen, die mit der Immuninvasion und dem Beginn der Fibrose in Verbindung stehen. Angepasst von Kuppe *et al.*, 2022.

Deep Learning-basierte Analyse von Nieren-Biopsien

Die Fluoreszenzmikroskopie ist ein leistungsfähiges Instrument zur Messung sowohl molekularer als auch morphologischer Merkmale von Nierenstrukturen. Dabei ist sie besonders wichtig für das Erkennen pathologischer Anzeichen zum besseren Verständnis menschlicher Krankheiten. Im Fibromap Verbund entwickelten nun Victor Puelles und Rafael Kramann einen auf *Deep Learning* basierenden Algorithmus zur Identifizierung von Podozyten, jenen Nierenzellen mit begrenzter Regenerationsfähigkeit, deren Verlust eine direkte Ursache für die Nierenfibrose darstellt (Zimmermann *et al.* 2022; Abbildung 3). Für diese spezielle Untersuchung verwendeten sie Biopsien von Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die durch eine schwere Schädigung der Nierenfilter, die mit der Zeit fibrotisch werden, und irreversiblen Verlust der Nierenfunktion gekennzeichnet ist (die sogenannte Anti-Neutrophile Zytoplasmatische Autoantikörper (ANCA) Glomerulonephritis). Der neue Algorithmus generierte mehrere Ergebnisse, um den Grad des Podozytenverlustes zu quantifizieren. Dies wurde bereits direkt für *Proof-of-Principle*-Experimente zur Krankheitsdiagnose und -prognose verwendet. Diese Arbeit bietet eine Grundlage für das Verständnis der Ursachen von Organfibrose auf Einzelzell-Ebene in pathologischen

Proben und liefert neue Instrumente zur Stratifizierung von Patienten und zur Personalisierung von Therapien.

COVID-19 kann Nierenfibrose auslösen

Die Daten von Patienten, die eine COVID-19-Infektion durchgemacht haben, wiesen häufig auf einen Verlust der Nierenfunktion hin. Eine wichtige Frage ist, ob es sich dabei um eine direkte Auswirkung des Virus handelt, unabhängig von einer systemischen Reaktion, etwa aufgrund einer Infektion oder Blutdruckänderungen als Folge der Infektion. Rafael Kramann und Rebekka Schneider untersuchten durch RNA-Sequenzierung Einzelzellen von mit SARS-CoV-2 infizierten Nierenorganoiden und Biopsien von COVID-19 Patienten, um diese zu charakterisieren (Jansen *et al.* 2022). Organoiden sind wenige Millimeter große organähnliche Strukturen, die mit Methoden der Zellkultur erzeugt werden, um an ihnen außerhalb des Patienten Untersuchungen beispielsweise zu Funktionsstörungen durchzuführen. Die rechnerische Analyse von Ivan Costa und seinem Team zeigte dann, dass COVID-19 sowohl in Organoiden als auch in Patienten Epithelzellen der Niere, nicht aber Stromazellen infizierte. Die infizierten Epithelzellen auf den Organoiden aktivierten den Fibrose-induzierenden TGFbeta-Signalweg, was bei den Immunzellen nicht der Fall ist und die direkte Infektion bestätigt.

In diesem Zusammenhang beobachteten die Wissenschaftler auch, dass ein SARS-CoV-2- Proteaseblocker die Infektion von SARS-CoV-2 vermindern konnte. Bildgebende Experimente, die in Zusammenarbeit mit Victor Puelles durchgeführt wurden, bestätigten zudem das Vorliegen einer verstärkten tubulär-interstitiellen Nierenfibrose in Autopsieproben von Patienten. Diese Ergebnisse zeigen, dass SARS-CoV-2 Nierenzellen direkt infizieren und eine Zellschädigung auslösen kann, die zu einer

Durchflusszytometrische Analyse von COVID19-Nierenorganoiden durch die klinische Wissenschaftlerin Dr. Katharina Reimer und die technische Assistentin Susanne Schmitz im Labor von Professor Rebekka Schneider-Kramann. Foto: © RWTH Aachen Press/Photo Office



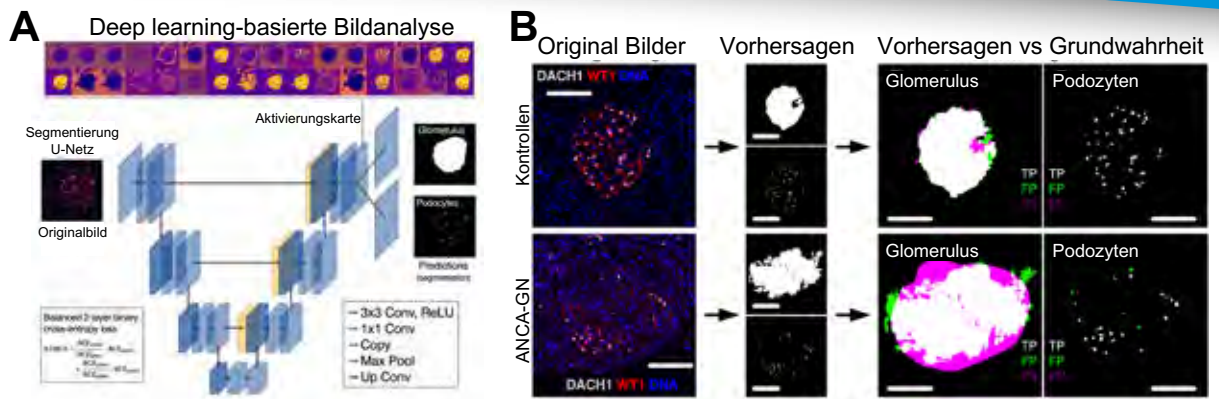


Abbildung 3: Schema des Deep-Learning-Algorithmus und Beispiel für Bilder mit Podozyten-Morphometrie. Angepasst von Zimmermann *et al.* 2022.

Fibrose führt. Sie erklären sowohl akute Nierenschädigungen bei COVID-19 Patienten, als auch die Entwicklung von chronischen Nierenerkrankungen als Folge von *long COVID*.

Bereits jetzt zeichnet sich ab, dass dem durch das BMBF geförderte e:Med Fibromap Verbund ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Fibrose gelingt.

Perspektivisch besonders wertvoll ist, dass die Wissenschaftler praktisch für alle von ihnen untersuchten Bereiche einen therapeutischen Ansatzpunkt gefunden haben oder diesem bereits in *proof-of-principle* Studien nachgehen. Fibromap ist ein gutes Beispiel für ein junges interdisziplinäres Team, das synergistisch modernste Methoden genomischer, bildgebender und computer-gestützter Modelle für eine krankheitsübergreifende Fragestellung einsetzt und damit bestehende und aufkommende klinische Herausforderungen bearbeitet.

Referenzen:

- Li, Z., *et al.*, 2023. scMEGA: Single-cell Multiomic Enhancer-based Gene Regulatory Network Inference. *Bioinformatics Advances* 3-1, 1-5. <https://doi.org/10.1093/bioadv/vbad003>
- Kuppe, C., *et al.*, 2022. Spatial multi-omic map of human myocardial infarction. *Nature* 608, 766-777. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05060-x>
- Leimkühler, N. B., *et al.*, 2021. Heterogeneous bone-marrow stromal progenitors drive myelofibrosis via a druggable alarmin axis. *Cell Stem Cell* 28(4): 637-652.e638. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.11.004>
- Nagai, J.S., *et al.*, 2021. CrossTalker: analysis and visualization of ligand-receptor networks. *Bioinformatics* 37, 4263-4265. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab370>
- Jansen, J., *et al.*, 2022. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell* 29, 217-231.e8. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.12.010>

Zimmermann, M., *et al.*, 2021. Deep learning-based molecular morphometrics for kidney biopsies. *JCI insight* 6. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.144779>

Publikationen e:Med Fibromap: <https://www.sys-med.de/de/juniorverbuende/fibromap/publikationen/>

Kontakt:



Prof. Dr. med. Rafael Kramann
Abt. für Nephrologie und
Klinische Immunologie
RWTH Aachen
kramann@ukaachen.de
www.kramannlab.com



Prof. Dr. Dr. Rebekka Schneider
RWTH Aachen
Institut für Zellbiologie
reschneider@ukaachen.de
www.schneiderlab.org



Prof. Dr. Ivan G. Costa
Institut für Computergestützte Genomik
RWTH Aachen
ivan.costa@rwth-aachen.de
www.costalab.org



Prof. Dr. med. Victor Puelles
Zentrum für Innere Medizin
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
(Nephrologie/Rheumatologie/
Endokrinologie)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
v.puelles@uke.de
<https://hckh.org/teams/pis2/victor-puelles>

ein starker Klinikverbund wächst

Wie der HiGHmed e.V. den digitalen Austausch von Gesundheitsdaten vorantreibt

von Eva König und Anna-Maria Zierenberg

Wie alles begann.

HiGHmed – entstanden im Rahmen der **Medizin-informatik-Initiative (MII)** – ist ein bundesweit angelegtes Medizininformatik-Projekt mit dem Ziel, durch den Aufbau von **Datenintegrationszentren (DIZ)** die digitale Zugänglichkeit medizinischer Patientendaten für die klinische Forschung, die Lehre und die Gesundheitsversorgung zu verbessern.

Schnell wurde deutlich, dass die im Verbund erarbeiteten Lösungen und die gebündelte Expertise der HiGHmed-Partner über das Ende der Bundesförderung hinaus genutzt werden sollen. Somit wurde 2019 der HiGHmed e.V. als eingetragener Verein gegründet, der von allen klinischen HiGHmed-Partnern getragen wird.

Die **Medizininformatik-Initiative (MII)** wurde 2015 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ins Leben gerufen. Das Förderprogramm zielt darauf ab, die Digitalisierung in der Medizin voranzutreiben, indem der Austausch und die gemeinsame Nutzung von Daten zwischen Forschungseinrichtungen und Gesundheitsdienstleistern durch innovative IT-Lösungen erleichtert werden.

Ein **Datenintegrationszentrum (DIZ)** ist eine Organisationseinheit einer Einrichtung/Institution, die Patientendaten und ggf. Biomaterialien (in Zusammenarbeit mit einer Biobank) zum Zwecke der medizinischen Forschung zur Verfügung stellt oder Analysemethoden und -routinen zur Ausführung bringt.

Von HiGHmed für HiGHmed.

Seit der MII-Konzeptphase (2016-2017) hat sich das HiGHmed-Konsortium von anfänglich drei Standorten der Universitätsmedizin auf aktuell 14 klinische – darunter auch internationale – Partner, die ein DIZ aufbauen, erweitert. Durch diesen Erfahrungsgewinn konnte sich der HiGHmed e.V. darauf spezialisieren, neue Partner effizient in die Prozesse des HiGHmed-Verbunds zu integrieren. Der Verein übernimmt nicht nur das administrative Onboarding des neuen Standorts inklusive der Einführung in die Governance- sowie Informations- und Dokumentenstrukturen, er unterstützt auch bei der technischen Beratung rund um den DIZ-Aufbau. Zudem leitet der HiGHmed e.V. die HiGHmed Arbeitsgruppe Rollout, die die inhaltliche Einführung der Standorte in die verschiedenen (MII) AGs und Use Cases zum Ziel hat und koordiniert einen Expertenaustausch zu anfallenden Themen und Fragen beim Aufbau des DIZ am neuen Standort.

Neben diesen – auf den DIZ-Aufbau fokussierten Leistungen – unterstützt der HiGHmed e.V. als zentraler Dienstleister seine Mitglieder in weiteren Belangen, zum Beispiel bei der Veröffentlichung von gemeinsamen Ausschreibungen oder bei der Öffentlichkeitsarbeit. Durch die Organisation von Symposien, Workshops oder Seminaren belebt er nicht nur den Wissenstransfer innerhalb seines Netzwerks, sondern ebnet auch den Weg für den Aufbau neuer Kooperationen mit Partnern aus der Industrie, Wissenschaft oder Politik sowie bürger- und patientennahen Organisationen – zur weiteren Förderung der Verbreitung und Verstetigung der HiGHmed-Ergebnisse auch außerhalb des Verbunds.

Team der HiGHmed e.V.-Geschäftsstelle
Foto: © HiGHmed e.V.



Übersicht über Projekte unter Beteiligung des HiGHmed e.V. (Auszug)

In **NUM-RDP** (Routine Data Platform) – einer Plattform zur Zusammenführung von COVID-19 Forschungsdaten – ist der HiGHmed e.V. hauptverantwortlich für den Betrieb der zentralen Routedatenplattform. Alle 34 Universitätsmedizinzentren in Deutschland sind erfolgreich angeschlossen und können Forschungsdaten übertragen. NUM-RDP wird ab 2023 mit zusätzlichen Fördermitteln über den originären Anwendungszweck COVID-19 hinaus erweitert.

TRANSIT (daTa pRovisioning And inFormaticS InitiaTive) ermöglicht die Bereitstellung einer Datenmanagementstelle für die MII als technischen Kern für eine übergreifende Koordination und Bereitstellung von Datensätzen aus den förderierten Datenintegrationszentren an die zentral anfragenden Forschenden. Der HiGHmed e.V. bringt dabei die im Projekt NUM/RDP gesammelte Expertise ein und vermeidet so Redundanzen bei der Gestaltung der nationalen MII/NUM-Forschungsdateninfrastruktur. Zusätzlich unterstützt HiGHmed e.V. u. a. die Nachhaltigkeit des Vorhabens, indem durch die Erarbeitung von Betriebs- und Geschäftsmodellen ein langfristig wirtschaftlich tragfähiger Betrieb ermöglicht werden soll.

HEALTH-X dataLOFT in GAIA-X fokussiert den Aufbau eines bürgerzentrierten Gesundheitsdatenraumes als eine Legitimierte, Offene und FörderierTe dataLOFT Plattform gemäß GAIA-X Standards. Die Bürgerinnen und Bürger stehen hierbei im Zentrum und sollen den Zugriff auf sowie die Kontrolle über ihre persönlichen Gesundheitsdaten, unabhängig von deren Herkunft, haben. Der HiGHmed e.V. unterstützt u.a. bei der Erarbeitung von Betreiber- und Geschäftsmodellen für den späteren, dauerhaften Betrieb der Plattform.

Der Digitale FortschrittsHub Gesundheit **CAEHR** (Cardiovascular diseases - Enhancing Healthcare through cross-sectoral Routine data integration) fokussiert durch eine Standardisierung und Strukturierung von ambulant sowie stationär erhobenen Gesundheitsdaten eine bessere Versorgung von Herz-Kreislauf-Erkrankten. Eine forschungskompatible elektronische Akte soll die Kommunikation und die zeitnahe Bereitstellung von relevanten Gesundheitsinformationen für alle Akteurinnen und Akteure entlang des Behandlungsprozesses ermöglichen. Der HiGHmed e.V. führt für das Projekt CAEHR die externen Kommunikationsaktivitäten durch und greift dabei auf das Know-how aus dem HiGHmed-Konsortium zurück. Der Verein ist zudem verantwortlich für die Koordinierung, Implementierung sowie Betreuung von Verwertungs- und Verbreitungsaktivitäten, um sicherzustellen, dass die Projektentwicklungen nach dem Ende der Förderung erhalten bleiben.

Partner seit:

2020 (Gründungsmitglieder)

2020

2022

BERLIN

Charité – Universitätsmedizin Berlin

COTTBUS

Carl-Thiem-Klinikum Cottbus

GÖTTINGEN

Universitätsmedizin Göttingen

HANNOVER

Medizinische Hochschule Hannover

HEIDELBERG

Universitätsklinikum Heidelberg

KIEL

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

KÖLN

Universitätsklinikum Köln

LÜBECK

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

MÜNSTER

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

WÜRZBURG

Universitätsklinikum Würzburg

BIELEFELD

Universität Bielefeld

OLDENBURG

Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

STUTTGART

Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH

LUXEMBURG

Luxembourg Institute of Health



Standortkarte mit allen e.V. Mitgliedern. Neben elf Standorten der Universitätsmedizin und dem Carl-Thiem-Klinikum, das zur Universitätsmedizin Cottbus ausgebaut wird, ist das Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart als erster nicht-universitärer Standort ein Vereinsmitglied. Das Luxembourg Institute of Health komplettiert als erster internationaler Partner diesen starken Verbund, während weitere Gespräche über eine Mitgliedschaft mit interessierten Institutionen aus Wissenschaft und Industrie sowie Vertretungen von Patientinnen und Patienten geführt werden. (Grafik: HiGHmed e.V.).

Was wir machen.

- Wir denken über die Förderperioden hinaus, um die in HiGHmed entwickelten Strukturen und Lösungen zu verstetigen.
- Wir entwickeln Konzepte zur Erweiterung der bestehenden Forschungsschwerpunkte unter der Nutzung von in HiGHmed entwickelten Konzepten, Methoden und Technologien.
- Wir erleichtern den Einstieg für neue Verbundpartner auf organisatorischer, rechtlicher sowie technischer Ebene.
- Wir gehen strategische Kooperationen mit Institutionen aus Wissenschaft, Politik und Industrie sowie bürger- und patientennahen Organisationen ein, um HiGHmed über die Universitätsmedizin hinaus zu vernetzen.
- Wir erbringen zentrale Dienstleistungen für das HiGHmed-Netzwerk, zum Beispiel in den Bereichen Öffentlichkeitsarbeit, Beschaffungen und Wissenstransfer.
- Wir unterstützen die Steuerung, Koordination und Umsetzung weiterer Forschungsinitiativen und Projekte innerhalb des HiGHmed-Ökosystems.
- Wir stehen beratend an der Seite unserer Mitglieder, sowohl bei operativen als auch bei strategischen Fragen.

Von HiGHmed für die Medizininformatik-Initiative.

Über das HiGHmed-Konsortium hinaus bringt der HiGHmed e.V. seine Projektkompetenz und Erfahrungen in diverse Förderprojekte ein. Beispielfähig kann hier das bundesweit agierende Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) genannt werden. Im Projekt NUM-CODEX wurde unter Nutzung von HiGHmed-Technologien eine sichere, erweiterbare und interoperable Plattform für die zentrale Haltung und Bereitstellung von COVID-19-Forschungsdaten entwickelt. In dem unmittelbaren Folgeprojekt NUM Routine Data Platform (NUM-RDP) ist der HiGHmed e.V. neben dem Betrieb für die Weiterentwicklung dieser zentralen Plattform zuständig. In enger Verzahnung mit der bereits bestehenden DIZ-Infrastruktur der MII konnten in kurzer Zeit alle 34 Universitätsmedizinzentren in Deutschland erfolgreich angeschlossen werden. Dieser aktive Beitrag von HiGHmed zur gemeinsamen NUM/MII-Infrastruktur wird es ermöglichen, starke Synergieeffekte zu generieren und redundante Konzeptentwürfe und -Entwicklungen zu vermeiden.

Innerhalb des Projekts TRANSIT verfolgt der HiGHmed e.V. das Ziel, die MII-Infrastruktur im Zuge der aktuellen Ausbauphase (2023-2026) um die Entwicklung und Integration einer sog. Datenmanagementstelle zu erweitern. Die Datenmanagementstelle wird als Baustein der förderierten MII-Infrastruktur zukünftig Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in ihrer Rolle als Datenkonsumentinnen und

„Ich bin stolz darauf, dass wir den HiGHmed e.V. 2019 gegründet haben, dieser seitdem kontinuierlich an Projekten und Mitarbeitenden wächst und sich als Ansprechpartner für alle zentralen Fragen zu HiGHmed etablieren konnte. Dies ist einzigartig innerhalb der Medizininformatik-Initiative. Der Verein macht damit einen echten Unterschied, wenn es darum geht, neue Partner und Anwendungsfelder zu erschließen, unsere innovativen Lösungen nachhaltig umzusetzen und langfristig weiterzuentwickeln.“



Prof. Dr. Roland Eils
Vorstandsvorsitzender HiGHmed e.V.

-konsumenten unterstützen und Funktionalitäten zur projektspezifischen, temporären Zusammenführung von gefördert gehaltenen Daten bieten. Eine enge Kooperation mit dem Deutschen Forschungsdatenportal Gesundheit (DFPG) ist hierfür eine immanente Voraussetzung. Der Verein engagiert sich somit für ein einheitliches Erscheinungsbild der MII sowie für eine optimierte Nutzerbeteiligung und -erfahrung.

Der HiGHmed e.V. – gegründet als Institution, um Förderprojektergebnisse zu verstetigen – setzt sich auch für nachhaltige Nutzungskonzepte für bereits erfolgreich eingesetzte Lösungen und Techniken ein. Er beteiligt sich daher in weiteren Projekten, wie dem Digitalen FortschrittsHub Gesundheit CAEHR oder HEALTH-X dataLOFT (Übersicht Seite 81). mit dem Auftrag der Definition und Evaluierung alternativer Geschäftsmodelle und Betreiberplattformen zum Aufbau und zur Bereitstellung von medizinischen Plattformen auf Basis der Expertise aus dem HiGHmed-Konsortium.

Unsere Vision.

All diesen Herausforderungen begegnet man am besten gemeinsam – mit progressiven Konzepten und mutigem Erfindertum. Wir als HiGHmed e.V. unterstützen unsere Mitglieder, das Netzwerk Universitätsmedizin und die Medizininformatik-Initiative dabei, innovative Lösungen zu entwickeln, um Krankenversorgung und Forschung in Zukunft noch besser zu verknüpfen – für ein zukunftsfähiges, datenbasiertes und patientenzentriertes Gesundheitssystem. Wir möchten einen starken Beitrag leisten, zeitnah und nachhaltig neue Technologien in der Gesundheitsversorgung zu etablieren – zum Wohle der Patientinnen und Patienten, zur Unterstützung des ärztlichen und pflegerischen Fachpersonals.

Steckbrief

Name: HiGHmed e.V.

Sitz: Heidelberg

Gegründet: 2019

Rechtsform: eingetragener Verein (e.V.)

Vorstand: Prof. Dr. Roland Eils (Vorsitzender), Prof. Dr. Dr.-Ing. Michael Marschollek (stv. Vorsitzender), Prof. Dr. Björn Bergh, Dr.-Ing. Steffen Ortmann, Prof. Dr. Ramin Yahyapour

Geschäftsführer: Stefan Becker

Mitglieder: 13 klinische Institutionen (Stand: März 2023)

Mitarbeitende: 6 (Stand: März 2023)

Ziel: Nachhaltige Nutzung der Projektergebnisse von HiGHmed für ein datenbasiertes und patientenzentriertes Gesundheitssystem

Wie man uns erreicht.

Haben Sie Fragen oder sind Sie interessiert daran, Teil unseres Netzwerks zu werden?

Dann wenden Sie sich gerne an uns:

HiGHmed e.V.

Langer Anger 7-9

69115 Heidelberg

geschaeftsstelle@highmed.org

www.highmed.org

mehr als ein künstliches netzwerk

Das Modellierungsnetz für schwere Infektionskrankheiten (MONID) stellt sich vor

von Jan Ole Berndt, Veronika Bierbaum, Tim Conrad, Jan Hasenauer, André Karch, Mirjam Kretzschmar, Martin Kühn, Alexander Kuhlmann, Berit Lange, Neele Leithäuser, Rafael Mikolajczyk, Kai Nagel, Viola Priesemann, Markus Scholz und André Calero Valdez

Modellierungen haben sich während der SARS-CoV-2-Pandemie als wichtiges Instrument der Pandemiekontrolle erwiesen, mit dem frühzeitig relevante Erkenntnisse zu Ausbreitungsdynamiken und Effekten von Verhaltensänderungen oder Eindämmungsmaßnahmen gewonnen werden konnten. Im Mai 2022 wurde das Modellierungsnetz für schwere Infektionskrankheiten (MONID) etabliert.

Ziele von MONID sind die Weiterentwicklung der Methoden auf diesem Gebiet und deren Anwendung zur quantitativen Erforschung der Ausbreitung bzw. Eindämmung von Infektionskrankheiten, die Stärkung des interdisziplinären Austauschs zwischen den beteiligten Modellierungsgruppen, Fachdisziplinen und Entscheidungsträgern sowie die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Tabelle 1a: Übersicht zu den Forschungsschwerpunkten von MONID

infoXpand

Die COVID-19-Pandemie wurde von einer „Infodemie“ begleitet, d.h. einem Übermaß an Informationen über das Virus, Schutzmaßnahmen und staatlicher Vorgaben. Insbesondere die im Internet verbreiteten Mis- und Desinformationen und Verschwörungstheorien wurden für die zunehmende Meinungspolarisierung, Radikalisierung und das sinkende Vertrauen in Institutionen verantwortlich gemacht. Hauptziel ist es, die Rückkopplungsschleife zwischen (Mis)Informationsausbreitung und Pandemie zu verstehen und daraus Strategien für zukünftige Krisen abzuleiten.

INSIDE

Entwicklung einer Simulationsplattform, welche sowohl testbasierte Infektionsdaten als auch Abwassermonitoring einbezieht, um ein genaues Bild der Infektionslage zu erhalten. Auf Seiten von Infektionsdynamik und Kanalnetzen werden hybride Modelle eingesetzt, die durch eine Multiskalenmodellierung detailliertere Betrachtungen im Point of Interest erlauben. Gleichzeitig sollen mit der geschaffenen Plattform mehrere Erreger gleichzeitig überwacht werden können.

MODUS

Betrieb und Weiterentwicklung eines agentenbasierten Simulationsmodells der Virusausbreitung basierend auf Mobilfunkdaten, insbesondere zur Vorhersage von Maßnahmenwirkungen. Entwicklung von mathematischen Methoden zur Modellreduktion und zur effizienten Modell-Simulation, wodurch eine deutliche Rechenzeitreduktion erreicht werden soll.

OptimAgent

Entwicklung einer agentenbasierten Simulationsplattform zur Unterstützung der Entscheidungsfindung bzgl. der Prävention bzw. Eindämmung von Infektionskrankheiten unter Berücksichtigung der Heterogenität in intra- und interindividuellen Kontaktmustern, der Mobilität, individuellen soziologischen und psychologischen Merkmalen sowie sozioökonomischen Faktoren.



Abbildung 1: Summer School 2022 (Foto: Universitätsmedizin Halle).

Ziele und Struktur des Modellierungsnetzes

Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte Modellierungsnetz für schwere Infektionskrankheiten (MONID; <https://webszh.uk-halle.de/monid/>) ist ein interdisziplinärer Zusammenschluss von über 30 universitären und außeruniversitären Einrichtungen in Deutschland, die in sieben Verbänden zu populationsbasierten Modellierungen des Infektionsgeschehens von übertragbaren Krankheitserregern forschen. Dabei zeigen die ersten verbundübergreifenden Aktivitäten (siehe unten) bereits den substantiellen Mehrwert, der durch die Vernetzung der Modellierungsgruppen und deren

Forschungsaktivitäten zur Stärkung der Modellierungskompetenz in Deutschland geschaffen wird.

Die in MONID beteiligten Modellierungsverbände vereinen Experten in einer großen interdisziplinären Breite, was sich in der Vielschichtigkeit der Forschungsschwerpunkte und -ziele (siehe hierzu Tabelle 1a und Tabelle 1b) sowie in dem breiten Spektrum der angewandten Modellierungsmethoden widerspiegelt. Zudem haben die Konsortien Zugang zu vielfältigen Datensätzen (z. B. Kontaktsurveys, GPS-Mobilfunkdaten, Daten aus populationsbasierten Kohorten, Social Media und Abwas-

Tabelle 1b: Übersicht zu den Forschungsschwerpunkten von MONID

PROGNOSIS

Entwicklung von Modellen zur Vorhersage der Krankenhausbelastung auf mehreren Versorgungsebenen während einer Epidemie, Bewertung der Auswirkungen auf das Gesundheitssystem, Versorgungsketten und Humanressourcen. Aufbau eines frei verfügbaren und erweiterbaren Modellierungsansatzes, um Vorhersagen zur Krankenhausbelastung zu liefern und die Wirksamkeit von Gegenstrategien zu bewerten.

RESPINOW

Das übergeordnete Ziel ist, die Kontrolle von pandemischen und inter pandemischer Atemwegsinfektionen zu unterstützen und die Dynamik dieser Infektionen und ihre Interaktion untereinander und mit nicht-pharmazeutischen Maßnahmen besser zu verstehen. Hierfür werden Evidenzsynthesen durchgeführt, Daten in populationsbasierten Kohorten zur Dynamik von RSV, Influenza und Pneumokokken während und nach der Pandemie erhoben, integrierte Modellierungen zu mittel- und langfristigen Auswirkungen von nicht-pharmazeutischen Maßnahmen etabliert und Plattformen mit Modellen zu kurzfristigen Vorhersagen zu diesen Pathogenen aufgebaut.

SEMSAI

Ziel von SEMSAI ist es, die Auswirkungen der Kommunikation von Vorhersagen auf wahrgenommene Risiken und das zukünftige Verhalten der Bevölkerung zu erforschen und in die Modellierung einzubeziehen. Das Konsortium besteht aus drei Partnern aus den Bereichen Psychologie und sozialwissenschaftliche Katastrophenforschung, mathematische Modellierung und Vorhersage sowie agentenbasierte Sozialsimulation.

sermonitoring, Krankenkassendaten) und werden zusätzlich neue Daten bspw. in Experimenten oder Panelbefragungen erheben, um die Modelle adäquat zu informieren. Wichtige Ziele von MONID sind in diesem Zusammenhang die Harmonisierung von Methoden zwischen den Modellierungsverbänden sowie die Entwicklung von gemeinsamen Plattformen zur internen Kommunikation, Datenaustausch und -management, um Synergiepotenziale optimal zu nutzen.

Zur Koordination und Durchführung der verbundübergreifenden Aktivitäten (z. B. gemeinsame Workshops, Tagungen, externe Kommunikation/Öffentlichkeitsarbeit, Data-Sharing) wurde eine Koordinierungsstelle eingerichtet. Zusätzlich wurde eine Steuerungsgruppe als gemeinsame Leitungsstruktur der Verbände etabliert, die für die übergeordnete strategische Ausrichtung und methodische Weiterentwicklung des Modellierungsnetzes verantwortlich ist. Die Steuerungsgruppe ist über die Koordinierungsstelle die zentrale Ansprechpartnerin des Modellierungsnetzes für wissenschaftliche Anfragen. Die geschaffenen Strukturen zielen darauf ab, die Kommunikation mit Entscheidungsträgern und der Öffentlichkeit zu harmonisieren und die Vernetzung mit umgebenden Fachdisziplinen und Forschungsinitiativen aktiv voranzutreiben. Die jeweiligen Forschungsschwerpunkte und -ziele der Modellierungsverbände sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Verbundübergreifende Aktivitäten des Modellierungsnetzes

Summer School

Die gemeinsamen MONID Summer Schools sind eine zentrale Aktivität zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Die erste Summer School, die vom 12.-16. September 2022 in Halle (Saale) stattfand, hatte insbesondere die Grundlagen der mathematischen Modellierung von Infektionskrankheiten zum Inhalt und stärkte die Vernetzung der insgesamt siebzehn teilnehmenden Doktorandinnen und Doktoranden aus unterschiedlichen Fachrichtungen (z. B. Mathematik, Physik, Epidemiologie, Psychologie, Ökonomie).

Die Inhalte umfassten epidemiologische Grundlagen, Modelltypen, Optimierung/Kalibrierung, Implementierung von Interventionen, gesundheitsökonomische Evaluationen sowie Visualisie-

rung und Kommunikation von Modellergebnissen. Die Summer School 2022 war in Einheiten mit Vorträgen und praktischen Hands-on Sessions, in denen eigene Programmcodes entwickelt wurden, gegliedert. Für die Präsentationen wurden nationale und internationale Experten eingeladen, z. B. von der London School of Hygiene & Tropical Medicine, University of Oxford, Has-selt University.

Für August 2023 ist eine Summer School zur Interaktion von Pandemie und Infodemie in Lübeck geplant.

Strukturierter wissenschaftlicher Austausch zum Kontaktverhalten und sozialen Netzwerken

Das individuelle Kontaktverhalten und die entsprechenden sozialen Netzwerkstrukturen sind wesentliche Einflussfaktoren der Übertragung von Infektionen und deshalb ein Kernelement der Modellierungen. Während der SARS-CoV-2-Pandemie konnten neue Daten zur Dynamik von individuellen Kontaktstrukturen und Verhaltensänderungen erhoben werden. Zudem wurden wichtige Erkenntnisse zur Rolle von Aerosolen bei der Übertragung von Atemwegserkrankungen gewonnen. GPS-Mobilfunkdaten rückten als zusätzliche Datenquelle zur Bewertung von Kontaktintensitäten und -netzwerken in den Fokus der Forschung.

Aufgrund der zentralen Bedeutung für die Modellierung wurde ein strukturierter wissenschaftlicher Austausch zur Datenlage und Modellierung des Kontaktverhaltens und der Bedeutung sozialer Netzwerke im Rahmen von MONID etabliert, um neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet zu gewinnen und die Methoden zur Implementierung von sozialen Netzwerkstrukturen in Modellen zur Infektionsausbreitung weiterzuentwickeln. Hierzu haben sich fünf Arbeitsgruppen gebildet, die sich mit den folgenden Themen beschäftigen: a) Integration von sozialen Kontakten und Aerosolausbreitung zur Modellierung von Übertragungsprozessen, b) Integration von Mobilitätsdaten, Kontaktraten und -dauern zur Modellierung von Übertragungsprozessen, c) Einfluss von Clusterstrukturen in den Kontakten auf die Ausbreitungsdynamik von Infektionen, d) Methoden zur Adjustierung von Kontaktnetzwerken hinsichtlich spezifischer Pathogencharakteristika, e) Methoden zur Berücksichtigung von Kontaktinformationen aus agentenbasierten Modellen in Differentialgleichungsmodellen.



Abbildung 2: Summer School 2022 (Foto: Universitätsmedizin Halle).

Workshops zur Modellierung von SARS-CoV-2-Szenarien für den Winter 2022/2023

Im Rahmen zweier Workshops wurden drei mögliche Szenarien für den weiteren Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie im Winter 2022/2023 in Deutschland simuliert. Insgesamt haben sich sieben Modellierungsgruppen des Netzwerks beteiligt. Im Vordergrund stand dabei der Vergleich der Modellierungsansätze, Parametrisierung und der Ergebnisse, da die entwickelten Modelle auf teilweise sehr verschiedenen Ansätzen beruhen und das Infektionsgeschehen unterschiedlich detailliert abbilden. Hierdurch sollte eine robustere Bewertung ermöglicht werden. In die Modellierungen wurden aktuelle Daten zum Schutz vor Infektion und schwerem Verlauf von SARS-Cov-2, die in der Studie IMMUNBRIDGE erhoben wurden, einbezogen. (Lange *et al.*, 2022)

- **Szenario 1:** Omikron-Varianten BA.4/BA.5, die die Sommerwelle 2022 in Deutschland verursachten, werden im Winter 2022/2023 weiter dominieren.
- **Szenario 2:** Eine neue Variante, die den bisher erworbenen Immunschutz in der Bevölkerung teilweise umgehen kann und dadurch das Infektionsrisiko (jedoch nicht das Risiko für schwere Krankheitsverläufe) erhöht, wird sich im Winter 2022/2023 durchsetzen.
- **Szenario 3:** Wie in Szenario 2 wird sich eine neue Variante durchsetzen, allerdings mit einem erhöhten Risiko für schwere Krankheitsverläufe: die Hospitalisierungswahrscheinlichkeit ist im Vergleich zu den Omikron-Varianten BA.4/BA.5 um den Faktor 2-3 höher.

Für die Szenarien 1 und 2 ergaben die meisten Simulationen jeweils eine Infektionswelle im Verlaufe des Winters, die wahr-

scheinlich zu keiner übermäßigen Belastung der Krankenhäuser führt, d. h. die Spitzenwerte der BA.1/2-Welle im Winter 2021/2022 würden nicht überschritten. In Szenario 3 würden die bisher erreichten Spitzenwerte der Krankenhausbelastung durch SARS-CoV-2 auch mit verstärkten Impfkampagnen wahrscheinlich deutlich überschritten. Dieses Szenario wurde jedoch als eher unwahrscheinlich eingeschätzt. Detailliertere Ergebnisse finden sich in der entsprechenden Stellungnahme des Modellierungsnetzes. (Berndt *et al.*, 2022)

Trotz sehr unterschiedlicher Modellierungsansätze und Variationen in der Parametrisierung – es wurden bewusst keine restriktiven Vorgaben zu Modellparametern gemacht, um ein gewisse Variabilität in den Ergebnissen zu erzielen – zeigten die Simulationen ein vergleichsweise einheitliches Bild. Sofern es zu substantiellen Abweichungen in den Ergebnissen kam, konnten diese durch die Parametrisierung erklärt werden. Bspw. führten Simulationen, in denen von einer sehr starken Saisonalität in Verbindung mit relativ hoher Abschwächung der in der Bevölkerung bestehenden Immunität ausgegangen wurde, auch in den Szenarien 1 und 2 zu deutlich höheren Krankenhausbelastungen.

Insgesamt hat sich die Zusammenführung der unterschiedlichen Modellansätze als sehr wertvoll erwiesen, da hierdurch eine externe Validierung der einzelnen Modellierungen ermöglicht wurde und somit belastbarere Aussagen zur epidemiologischen Lage von SARS-CoV-2 in Deutschland vor dem Hintergrund der komplexen und heterogenen Immunitätssituation in Deutschland gewonnen werden konnten.

Regelmäßige Meetings zur epidemiologischen Lage schwerer Atemwegserkrankungen

Aufbauend auf den beiden Workshops zur Modellierung von SARS-CoV-2-Szenarien für den Herbst/Winter 2022/2023 wurde ein zweiwöchig stattfindendes Online-Meeting etabliert, um die aktuelle epidemiologische Lage zu diskutieren, gemeinsame Modellierungsaktivitäten des Netzwerks zu planen, zu koordinieren und gemeinsame Stellungnahmen zu verfassen. Auch findet hier ein Review der durchgeführten Modellierungen statt.

Im Rahmen der Meetings wurden neue SARS-CoV-2-Szenarien für den Winter 2022/2023 simuliert, die die Aufhebung der Isolationspflicht und der Maskenpflicht im öffentlichen Personenverkehr betreffen. Die Ergebnisse der Modellrechnungen legten nahe, dass die Aufhebung von Isolations- und Maskenpflicht die Krankheitslast sowie die Belastung des Gesundheitssystems durch SARS-CoV-2 gegenüber dem Beibehalten dieser Maßnahmen unter ansonsten gleichbleibenden Rahmenbedingungen moderat erhöhen würde. In dieser weiteren Stellungnahme des Modellierungsnetzes (Bierbaum *et al.*, 2022) wurden die Ergebnisse der Modellierungen zur Aufhebung der Isolationspflicht und der Maskenpflicht im öffentlichen Personenverkehr zudem vor dem Hintergrund der epidemiologischen Lage schwerer Atemwegserkrankungen im November/Dezember 2022, insbesondere der außergewöhnlich hohen Krankenhausbelegungen bei Kindern verbunden mit einer angespannten Personalsituation in den Kinderkliniken, erörtert.

Referenzen:

Berndt, J.O., Conrad, T., Hasenauer, J., Karch, A., Kheifetz, Y., Kirsten, H., Krueger, T., Kühn, M.J., Kuhlmann, A., and Lange, B., *et al.* (2022). Szenarien für den Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie im Winter 2022/23 - Ergebnisse eines Workshops des Modellierungsnetzes für schwere Infektionskrankheiten (Modellierungsnetz) (Zenodo <https://zenodo.org/record/7126032#.ZD5R9LrP1aQ>).

Bierbaum, V., Calero Valdez, A., Conrad, T., Hasenauer, J., Karch, A., Kuhlmann, A., Krueger, T., Lange, B., Loeffler, M., and Mäs, M., *et al.* (2022). 2. Stellungnahme des Modellierungsnetzes für schwere Infektionskrankheiten (MONID) (Zenodo <https://zenodo.org/record/7440730#.ZD5RqLrP1aQ>).

Lange, B., Jäger, V.K., Rücker, V., Harries, M., Hassenstein, M.J., Dreier, M., Holt, I. von, Budde, A., Kurosinski, M.-A., and Armann, J., *et al.* (2022). 2. Interimsanalyse des IMMUNEBRIDGE-Projektes zur Kommunikation von vorläufigen Ergebnissen an das Modellierungsnetz für schwere Infektionskrankheiten (Zenodo <https://zenodo.org/record/7177592#.ZD5RZbrP1aQ>).

Kontakt:



Jun.-Prof. Dr. Alexander Kuhlmann

Leiter der Koordinierungsstelle des Modellierungsnetzes für schwere Infektionskrankheiten
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Dekanat der Medizinischen Fakultät
Halle (Saale)
Alexander.Kuhlmann@uk-halle.de



Dr. Berit Lange

Sprecherin der Steuerungsgruppe des Modellierungsnetzes für schwere Infektionskrankheiten
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig (HZI)
Abteilung für Epidemiologie
Braunschweig
Berit.Lange@helmholtz-hzi.de



Prof. Dr. Rafael Mikolajczyk

Sprecher der Steuerungsgruppe des Modellierungsnetzes für schwere Infektionskrankheiten
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
Halle (Saale)
Rafael.Mikolajczyk@uk-halle.de

<https://webszh.uk-halle.de/monid>

das de.NBI-netzwerk

Fortsetzung der Aktivitäten als verstetigte Bioinformatik-Infrastruktur

von Alfred Pühler, Alexander Sczyrba und Andreas Tauch

Das Deutsche Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur (de.NBI) wurde in den Jahren 2015 bis 2021 im Rahmen einer Fördermaßnahme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) mit Fördermitteln in Höhe von fast 100 Millionen Euro aufgebaut. Nach einer siebenjährigen Projektlaufzeit kam im Dezember 2020 die gute Nachricht, dass der Haushaltsausschuss des Deutschen Bundestages entschieden hat, die Verstetigung des Deutschen Netzwerks für Bioinformatik-Infrastruktur (de.NBI) in der Helmholtz-Gemeinschaft am Forschungszentrum Jülich durchzuführen. Der vorliegende Artikel beschäftigt sich nun mit den Auswirkungen dieser Entscheidung auf die Aktivitäten des de.NBI-Netzwerkes und mit den damit verbundenen Strukturen des deutschen ELIXIR-Knotens und der Rechner-Infrastruktur de.NBI-Cloud.

Das de.NBI-Netzwerk – Eine Infrastruktur zur Förderung der Bioinformatik-Aktivitäten in Deutschland

Seit jeher ist es die zentrale Aufgabe von de.NBI, experimentell arbeitende Forscher*innen aus den Lebenswissenschaften bei der Auswertung großer Datenmengen zu unterstützen. Dies geschieht durch die Bereitstellung von bewährten Bioinformatik-Tools und durch umfangreiche Trainingsangebote zum vertieften Kennenlernen der Auswerteprogramme. Aber auch „Cloud Computing“, „Internationale Zusammenarbeit“ und „Industrie-anbindung“ (Abbildung 1) stellen wichtige Arbeitsbereiche dar. Siehe dazu den Artikel in systembiologie.de (04/16).

Durch die seit 2022 jährlich zur Verfügung stehenden Bundesmittel in Höhe von 10 Mio. € ist sichergestellt, dass die Aktivitätsbereiche von de.NBI Bestand haben. Das Land NRW unterstützt de.NBI zusätzlich mit jährlich 1,1 Mio. € und auch die anderen Bundesländer mit de.NBI-Standorten wurden gebeten, sich finanziell an de.NBI zu beteiligen. Zurzeit wird ein Konsortialvertrag ausgearbeitet, der die Zusammenarbeit mit den de.NBI-Partnern, den beteiligten Bundesländern und dem Forschungszentrum Jülich als Koordinierungsstelle regeln soll. Ein weiteres Lebenszeichen des de.NBI-Netzwerkes wurde von seinen Mitgliedern durch die Gründung des de.NBI-Vereins gesetzt. Der de.NBI e.V. verfolgt das Ziel, die Aufgaben des de.NBI-Netzwerkes fortzuführen, um damit die erzielten Errungenschaften der vorausgegangenen BMBF-Fördermaßnahme zu erhalten. Auf der Arbeitsebene hat das verstetigte de.NBI-Netzwerk aber seine Aktivitäten fortgesetzt. So wird wie gewohnt eine große Anzahl von Trainingskursen angeboten und auch die Serie der de.NBI-Sommer-/Winter-Schulen wird mit aktuellen Themen fortgesetzt. Die herausragenden Aktivitäten von de.NBI liegen allerdings in der wissenschaftlichen Ausgestaltung des deutschen ELIXIR-Knotens und im Betrieb der förderierten de.NBI-Cloud.



Abbildung 1: Eckdaten für das de.NBI-Netzwerk, die de.NBI-Cloud und den deutschen ELIXIR-Knoten (Quelle: de.NBI-Geschäftsstelle).

Das de.NBI-Netzwerk – Ausgangspunkt für den erfolgreichen Aufbau des deutschen ELIXIR-Knotens

Seit 2016 ist Deutschland Mitglied der europäischen Bioinformatik-Infrastruktur ELIXIR, die als zwischenstaatliche Organisation lebenswissenschaftliche Ressourcen wie Datenbanken, Softwaretools, Trainings- und Schulungsmaterialien sowie Cloudspeicher aus ganz Europa zusammenführt. Das Ziel von ELIXIR ist es, diese Ressourcen in den Mitgliedsstaaten so zu koordinieren, dass sie eine einzige europäische Bioinformatik-Infrastruktur bilden. Auf diese Weise soll es Wissenschaftler*innen erleichtert werden, die riesigen Datenmengen, die gegenwärtig in den Biowissenschaften produziert werden, effizient zu nutzen und damit datengetriebene Forschung zu betreiben.

ELIXIR Germany ist der vom BMBF eingerichtete nationale Knoten Deutschlands in der europäischen ELIXIR-Infrastruktur und wird aufgrund der vergleichbaren Zielsetzung beider Infrastrukturen von 21 Partnern des de.NBI-Netzwerks betrieben (Abbildung 1). Die veränderte Finanzierung beeinflusst ELIXIR Germany nur unwesentlich, nach wie vor bietet ELIXIR Germany über 100 Bioinformatik-Tools für die Auswertung

lebenswissenschaftlicher Daten an. In begleitenden Trainingsveranstaltungen werden zukünftig Forscher*innen in der Datenauswertung geschult. Wie gewohnt beteiligen sich Wissenschaftler*innen von ELIXIR Germany an ELIXIR-internen Forschungsprojekten, um das nationale Serviceangebot mit den europäischen Partnern zu harmonisieren.

Das de.NBI-Netzwerk – Heimat der de.NBI-Cloud

Auch die seit 2016 sukzessiv aufgebaute de.NBI Cloud steht Wissenschaftler*innen nach der Verstetigung in gewohntem Umfang und gewohnter Qualität zur Verfügung. Die Nutzung der de.NBI-Cloud ist für Wissenschaftler*innen aus Deutschland kostenfrei, laufende Projekte werden weiter unterstützt, neue bewilligt. Der Bedarf und der Erfolg der de.NBI Cloud spiegeln sich an den stetig steigenden Nutzerzahlen wider: von den über 2,200 Nutzer*innen haben sich allein in 2022 über 600 registriert, die nun in über 730 Projekten aktiv sind. Für mehr als 500 Publikationen stellen die über 56.000 CPUs und über 100 Petabyte Speicher eine essenzielle Ressource für datengetriebene Lebenswissenschaften dar, so auch für viele Projekte der Nationalen Forschungsdaten Infrastrukturen (NFDI), wie z. B. NFDI4Microbiota, GHGA, NFDI4Biodiversity oder DataPLANT, die kaum eigene Compute-Infrastruktur besitzen und daher auf



die de.NBI Cloud angewiesen sind. Trotzdem ist die langfristige Finanzierung der meisten de.NBI Cloud Standorte noch nicht gesichert und stellt ein offenes Problem dar.

Weitere Informationen: www.denbi.de

Kontakt:



Prof. Dr. Alfred Pühler
 Gründungskoodinator des
 Deutschen Netzwerks für Bioinformatik-
 Infrastruktur (de.NBI)
 Centrum für Biotechnologie
 Universität Bielefeld
 puehler@cebitec.uni-bielefeld.de



Prof. Dr. Andreas Tauch
 Head of Node ELIXIR Germany
 Centrum für Biotechnologie
 Universität Bielefeld
 tauch@cebitec.uni-bielefeld.de



Prof. Dr. Alexander Sczyrba
 Sprecher der de.NBI Cloud
 Centrum für Biotechnologie
 Universität Bielefeld
 sczyrba@cebitec.uni-bielefeld.de

Fotos: © privat/Pühler, privat/Tauch, privat/Sczyrba

INTERVIEW MIT OLIVER STEGLE, MITBEGRÜNDER UND SPRECHER VON GHGA

GHGA – das deutsche humangenom-phänomarchiv

Eine nationale Dateninfrastruktur für die Nutzung von Omics-Daten im internationalen Kontext

von Ulrike Träger, Jan Eufinger und Nicole Schatlowski für das GHGA-Konsortium

Seit Ende 2020 arbeitet ein interdisziplinäres Team daran, das Deutsche Humangenom-Phänomarchiv (GHGA) als Teil der Nationalen Forschungsdateninfrastruktur (NFDI) aufzubauen. GHGA bündelt die Expertise von mehr als 20 Universitäten, Helmholtz-Zentren und anderen Forschungseinrichtungen, um eine Dateninfrastruktur für die gemeinsame Nutzung von humanen Genomdaten nach den „FAIR-Prinzipien“ zu entwickeln.

In diesem Interview erklärt Oliver Stegle, Mitbegründer und Sprecher von GHGA, warum der FAIRe Austausch von Omics-Daten ein so wichtiges Unterfangen ist. Stegle und sein Team am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) entwickeln neue statistische und maschinelle Lernmethoden zur Entschlüsselung der molekularen Variation über Individuen, Raum und Zeit hinweg.

gesundhyte.de: Vielen Dank, dass Sie heute bei uns sind, Herr Stegle. Lassen Sie uns mit Ihrer Motivation beginnen: Was treibt Sie in Ihrer Forschung an?

Prof. Dr. Oliver Stegle: Meine Leidenschaft ist es, wissenschaftliche Rätsel zu lösen. In meinem Labor entwickeln wir rechnergestützte Ansätze, um genomische Variationen zu verstehen und deren Konsequenzen zu entschlüsseln. Unsere Methoden leisten einen Beitrag, genetische Veränderungen zu entdecken, die unser Risiko für die Entwicklung bestimmter Krankheiten beeinflussen oder allgemein mit menschlichen Merkmalen verbunden sind.

Dieses wissenschaftliche Bestreben ist eng mit der Möglichkeit verbunden, vorhandene Genomdaten tatsächlich zu nutzen und Zugang zu Bevölkerungskohorten zu haben - einschließlich Studien zu Krebs oder anderen Krankheiten. Seit einigen Jahren setze ich mich daher parallel zu unserer Forschungstätigkeit dafür ein, Genomdaten für die Forschung besser nutzbar zu machen.

gesundhyte.de: Ist dieses Engagement auch der Geburtsort von GHGA?

Prof. Dr. Oliver Stegle: Ja. Eine wirklich fantastische Gemeinschaft von Forschenden und Kliniker:innen in Deutschland hat sich zusammengetan und das Deutsche Humangenom-Phänomarchiv ins Leben gerufen. Dies ist eine Bemühung, eine systematische und gut strukturierte Infrastruktur für Genomdaten zu schaffen, um mit humanen Omics-Daten spannende Forschungsprojekte zu ermöglichen.

Abbildung 1: Oliver Stegle in Diskussion beim GHGA Jahrestreffen 2022 in Tübingen (Foto: © Ulrike Träger).



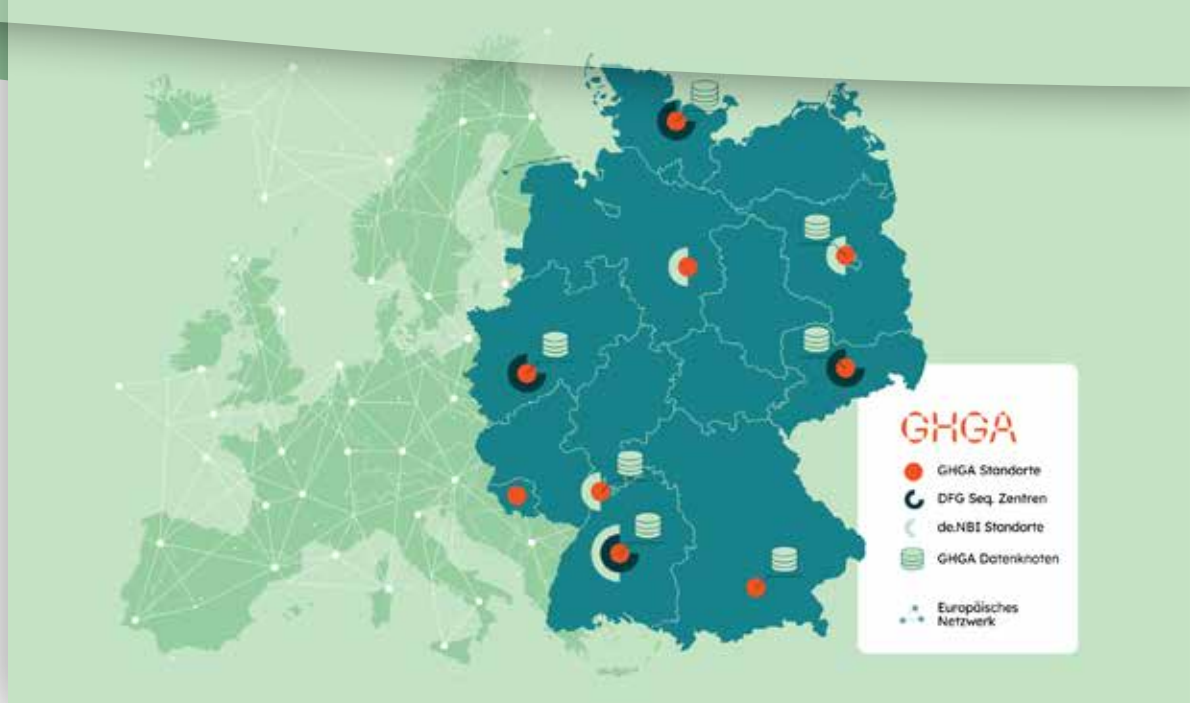


Abbildung 2: GHGA besteht aus vernetzten Datenknoten – verbunden mit führenden Einrichtungen der Genommedizin, großen Omics-Daten Produzenten, Hochleistungsrechenzentren und bestehenden Cloud-Infrastrukturen (z. B. innerhalb von de.NBI/ELIXIR-DE). GHGA ist Teil des föderalen Europäischen Genomarchivs (fEGA) und beteiligt an der 1+Million Genomes Initiative (Grafik Gestaltung: DIE KAVALLERIE GmbH, copyright: DKFZ/GHGA).

Daten sind der Treibstoff für die Wissenschaft und KI-Forschung. Wir brauchen Datensätze, um komplexe Algorithmen auf der Grundlage künstlicher Intelligenz zu trainieren, aber auch, um neue Verfahren zu validieren und zu testen, damit wir sagen können: „Ja, wir verstehen wirklich ein Puzzleteil des Genoms, und wie es sich auf die Gesundheit auswirkt“.

In anderen Ländern gibt es hier schon beeindruckende Ressourcen, so zum Beispiel die *UK Biobank*. Sie stellt Daten von einer halben Million Brit:innen für die Forschung bereit. Genomische und phänotypische Daten: alles von DNA-Sequenzen, Gesundheitsergebnissen, Ernährungspräferenzen bis hin zum COVID-Status. Genau hier wird es spannend, mit der Perspektive, ähnliche Ideen, ähnliche Strukturen in Deutschland zu replizieren.

gesundhyte.de: Wenn wir also in der Zeit zurückgehen, wie ist die Idee entstanden, eine Dateninfrastruktur in Deutschland aufzubauen?

Prof. Dr. Oliver Stegle: Das ist eine ziemlich lustige Geschichte. Wir waren eine Gruppe von Kolleg:innen, die alle

„Eine wirklich fantastische Gemeinschaft von Forschenden und Kliniker:innen in Deutschland hat sich zusammengetan und das Deutsche Humangenom-Phänomarchiv ins Leben gerufen.“

zur gleichen Zeit Cambridge verließen und nach Heidelberg zogen. Mein Kollege nebenan baute gerade eine Einrichtung für Mäuse auf - er schuf eine Kohorte von Mäusen in verschiedenen Altersstufen. Eine großartige Ressource, die er mit anderen lokalen Forschungsgruppen teilen wollte. Damals hatte ich das Gefühl, in der Omics-Forschung auch etwas für die Gemeinschaft tun zu müssen. Eine Anstrengung, um mehr als nur Wissenschaft zu betreiben, sondern auch langfristig neue Möglichkeiten zu eröffnen.

Die konkrete Idee entwickelte sich dann bei einem Abendessen mit Oliver Kohlbacher, mit dem ich GHGA mitbegründet habe. Wir waren der Meinung, dass wir diese Ideen, die andernorts, in Großbritannien und Spanien, wo das Europäische Genom-Phänomarchiv (EGA) betrieben und aufgebaut wird, bereits etabliert sind, nach Deutschland bringen müssen. Unsere Vision war es, sie für unser Land nutzbar zu machen und sie gemeinsam mit vielen Partnern noch zu verbessern.

gesundhyte.de: Die GHGA Infrastruktur auf nationaler Ebene zum Laufen bringen - was ist das Besondere an Deutschland?

Prof. Dr. Oliver Stegle: Viele europäische Länder stehen vor vergleichbaren Problemen, aber jedes hat seine eigene Geschichte. In Deutschland besteht eine der echten Chancen darin, dass viele Wissenschaftler:innen seit den letzten zwanzig Jahren auf dem Gebiet der Genomforschung führend sind.

Es gab fantastische Pionierarbeit z. B. in der Onkologie und der Beteiligung an großen internationalen Projekten - sowohl aus der Sicht der Datenanalyse als auch der Bereitstellung der generierten Daten. Es gibt eine hervorragende Ausgangsbasis und eine Erfolgsbilanz, auf die man bauen kann.

Die Herausforderungen in Deutschland sind, wie in den meisten Ländern, in gewissem Maße kulturell bedingt: Historisch gesehen ist die Einstellung, Daten zu teilen, in einigen angelsächsischen Ländern vielleicht stärker ausgeprägt.

Die andere große Herausforderung, und das überrascht nicht, ist die – im Vergleich zu anderen Ländern – restriktive Auslegung der EU-weiten Datenschutz-Grundverordnung in Deutschland. Dies wird durch unsere föderale Struktur und die damit verbundene bundeslandspezifische Umsetzung der Datenschutzgesetze weiter erschwert.

Es ist nicht so, dass wir nicht tun können, was andere tun. Es ist nur oft komplizierter, die entsprechende Rechtsgrundlage für eine bestimmte Datenverarbeitung zu begründen und zu erreichen, wegen der Vielfalt der Systeme und den damit verbundenen Prozessen und Papierkram.

gesundhyte.de: Die Arbeiten an GHGA begannen Ende 2020, wie ist der aktuelle Stand?

Prof. Dr. Oliver Stegle: Das Projekt läuft nun seit gut zwei Jahren, und man muss sich darüber im Klaren sein, dass der Aufbau dieser Infrastrukturen eher ein Marathon als ein Sprint ist. Wir haben in einer Reihe von Bereichen spannende Fortschritte gemacht, aber es braucht Zeit.

Eine Dimension, die für viele Nutzer von zentraler Bedeutung ist, ist die Archivfunktion. Also die Möglichkeit, Daten auf sichere Weise zu hinterlegen, damit sie gemeinsam genutzt werden

können. Wir haben gerade den ersten Dienst der Infrastruktur gestartet, der helfen soll, Daten aus Deutschland auffindbar zu machen: den GHGA-Metadatenkatalog (<http://catalog.ghga.de>). Bis Ende 2023 planen wir, die erste voll funktionsfähige Instanz mit GHGA-Archivfunktionalität zu starten und Forschenden auf nationaler Ebene eine sichere Möglichkeit zur Hinterlegung und zum Austausch von Daten anzubieten.

Wichtig ist, dass GHGA neutral ist, wenn es um die Verwaltung des Zugangs zu den eingereichten Daten geht. Die einreichenden Personen können aus ganz Deutschland kommen. Wir können auch ein breites Spektrum an unterschiedlichen *Data-Governance*-Modellen berücksichtigen, die durch verschiedene Studien oder Forschungsprojekte entstanden sind. Das ist ein sehr wichtiges praktisches Detail und wird hoffentlich dazu beitragen, die Akzeptanz zu erhöhen.

gesundhyte.de: Zusätzlich zu den Softwareentwickler:innen verfügt GHGA über ein großes interdisziplinäres Team. Was sind einige der ergänzenden Maßnahmen, in die GHGA investiert?

Prof. Dr. Oliver Stegle: Der Aufbau einer solchen Infrastruktur ist weit mehr als nur ein Stück Software, viele andere bewegliche Teile sind damit verbunden. Wir haben eine ELSI-Arbeitsgruppe (ethische, rechtliche und soziale Implikationen), die Standards und Verfahren dazu entwickelt hat, wie man über Einwilligungen nachdenkt und wie sie strukturiert werden können. Damit haben wir die Rechtsgrundlage für den Umgang mit Datensätzen, die in Archiven (wie GHGA oder anderen verwandten Aktivitäten) hinterlegt sind, und für die Bereitstellung dieser Daten für die Sekundärforschung.

Wir denken auch intensiv über Analyse-Workflows und deren Standardisierung nach. Bei GHGA geht es nicht nur um die Bereitstellung von Daten, sondern auch um strukturierte und standardisierte Ansätze für deren Analyse. Es geht darum, die

GHGA-Ressourcen:

- Dateninfrastruktur für die DSGVO-konforme Weitergabe humaner Omics-Daten zur Sekundärnutzung
- Standardisierte, interoperable und reproduzierbare Omics-Workflows für die Forschungsgemeinschaft
- Rechtliche und ethische Grundlagen für die Genomforschung
- Metadatenmodell zur Bereitstellung standardisierter Informationen über eingereichte Genomdaten und zur Erleichterung der Auffindbarkeit von Daten
- Schulungsmaterial für und über Genomforschung und deren gesellschaftliche Relevanz

weitere Informationen unter <https://www.ghga.de>

Kann KI die Gesundheitsversorgung revolutionieren?
Wie entstand das Leben auf der Erde?
Wie viel Neandertaler steckt in uns?

DER CODE DES LEBENS

Diese und weitere Fragen
beantwortet unser Podcast!



GHGA

Community zusammenzubringen und Standards für die Zukunft zu schaffen.

gesundhyte.de: Lassen Sie uns abschließend einen Blick in die Zukunft wagen: Wo sehen Sie GHGA in 10 Jahren?

Prof. Dr. Oliver Stegle: Die spannende Frage ist, wie wir Ergebnisse aus der Forschung mit der klinischen Versorgung noch besser verknüpfen und integrieren können.

Wie können wir einen noch aktiveren Austausch schaffen? Wie können wir mehr Ideen aus der Forschung in die Umsetzung in der Versorgung bringen?

Ein Beispiel ist die Verwendung genomischer Daten als Grundlage für therapeutische Entscheidungen, z. B. in molekularen Tumorboards. Sequenzierungsdaten können entscheidende Anhaltspunkte für die Auswahl personalisierter Behandlungsstrategien liefern. Im Gegenzug können die Daten - mit Zustimmung der Patient:innen - für die Forschung weiterverwendet werden. Die Integration dieser Datensätze wird wiederum dazu beitragen, neue Behandlungsmöglichkeiten zu schaffen, von denen zukünftige Patient:innen profitieren werden. Dieser Ansatz wird auch zentraler Bestandteil der bald startenden nationalen Genominitiative genomDE sein, an der GHGA auch beteiligt ist.

Wir sind überzeugt davon, dass GHGA einen wichtigen Beitrag leisten und ein Puzzleteil sein kann, um diese beiden Welten, die Patientenbehandlung und die Forschung, noch enger miteinander zu verbinden. Wir freuen uns schon darauf, in Kürze die ersten Daten aus spannenden Studien aufnehmen zu können und so für die Erforschung neuer Therapien und Diagnostika nutzbar zu machen.

Referenzen:

1. <https://www.ghga.de>
2. <http://catalog.ghga.de>
3. Mark D Wilkinson, Michel Dumontier, IJsbrand Jan Aalbersberg, Gabrielle Appleton, Myles Axton, Arie Baak, Niklas Blomberg, Jan-Willem Boiten, et al.: The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. 1996, doi:10.1038/sdata.2016.18
<https://www.nature.com/articles/sdata201618>

Kontakt:

GHGA Office

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) – W620
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
contact@ghga.de
www.ghga.de

von der KI-forschung in die KI-versorgung

Gesundheit und Wertschöpfung durch Künstliche Intelligenz

von Karsten Hiltawsky und Susanne Boll

Ob in der Pflege, der Rehabilitation oder in der ambulanten medizinischen Versorgung – Künstliche Intelligenz (KI) verspricht enorme Potenziale, um die Gesundheitsversorgung zu verbessern. Damit Patientinnen und Patienten diese Potenziale nutzen können, braucht es neuartige Innovationsprozesse und innovative Geschäftsmodelle. Dazu gilt es, technische, ethische, regulatorische und wirtschaftliche Herausforderungen zu bewältigen. Wirtschaftlich tragfähige Geschäftsmodelle helfen dabei, KI-basierte Innovationen in die Breite des Gesundheitswesens zu bringen und die dafür notwendige Digitalisierung zu beschleunigen.

Expertinnen und Experten der Arbeitsgruppe Gesundheit, Medizintechnik, Pflege sowie der Arbeitsgruppe Geschäftsmodellinnovationen der Plattform Lernende Systeme geben einen



Überblick, wie KI-basierte Geschäftsmodelle im Gesundheitswesen auch in Deutschland erfolgreich implementiert werden können. Dabei werden vor allem Chancen, Herausforderungen und regulatorischen Rahmenbedingungen in Deutschland in den Blick genommen.

KI als Chance für Gesundheitsunternehmen

Bei der Analyse der Chancen von KI-Anwendungen für Gesundheitsunternehmen gilt es zu beachten, dass die Medizintechnikbranche in Deutschland stark mittelständisch geprägt ist. Gerade viele kleine und mittlere Unternehmen (KMU) und Start-ups stellt die Finanzierung und Zulassung von KI-Medizinprodukten im Gesundheitswesen aber vor große Herausforderungen. Spezifische Herausforderungen betreffen etwa das Fehlen geeigneter Trainingsdaten, Probleme der Datensicherheit, fehlende KI-Expertise, fehlendes Vertrauen in KI-Technologien oder die unklare Aussicht auf Erstattung. Auch eine Vorfinanzierung durch die Hoffnung auf eine Erhöhung der Marktanteile erscheint teilweise risikoreich. Dies gilt insbesondere für vergleichsweise kleine Unternehmen, da die KI-Wirtschaft stark von der Plattformökonomie mit großen Hyperscalern geprägt ist. Für den langfristigen Erfolg von KI-basierten Geschäftsmodellen wären daher die Aussicht auf Erstattung sowie spezialisierte Förderprogramme hilfreich.

Sowohl im Ersten als auch im Zweiten Gesundheitsmarkt bieten KI-basierte Geschäftsmodelle dennoch große Potenziale. Der Zweite Gesundheitsmarkt gewinnt zunehmend an Relevanz, wel-

Der Input entstand auf Grundlage des Whitepapers **KI-Geschäftsmodelle für die Gesundheit – Innovation stärken, Finanzierung gestalten**. München, 2022. Es wurde erstellt von Mitgliedern der Arbeitsgruppe Gesundheit, Medizintechnik, Pflege sowie der Arbeitsgruppe Geschäftsmodellinnovationen.
https://doi.org/10.48669/pls_2022-3

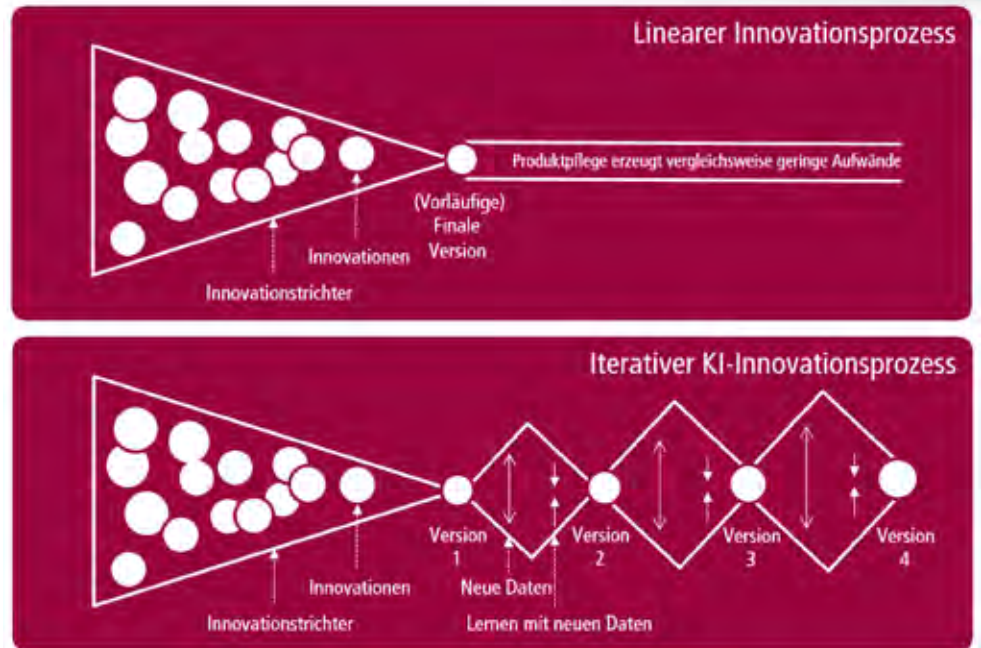


Abbildung 1: Linearer Innovationsprozess und iterativer KI-Innovationsprozess (Quelle: Plattform Lernende Systeme, vgl. Chesbrough, H. W. (2003): Open innovation: The new imperative for creating and profiting from technology. Harvard Business School Press).

cher mit sinnvollen, qualitativ hochwertigen KI-Anwendungen großes Potenzial im Hinblick auf die Monetarisierung als auch für die persönliche Gesundheit und Gesunderhaltung hat. Vielversprechende Anwendungen für neue KI-Geschäftsmodelle für Gesundheitsunternehmen im Zweiten Gesundheitsmarkt sind etwa persönliche, KI-basierte Gesundheitsanwendungen wie die Auswertung von Wearables sowie Anwendungen im Bereich Pflege und Rehabilitation. Für Gesundheitsunternehmen bieten KI-Anwendungen zudem die Möglichkeit, ihre Geschäftsmodelle durch die Optimierung bestehende und die Entwicklung neuartiger Angebote mit KI zu erweitern.

Den Anwendungen liegen dabei technologisch komplexe KI-Modelle und aufwändige Trainings-Prozeduren unter Verwendung zahlreicher, realer klinischer Daten zugrunde, die über Erlösmodelle refinanziert werden müssen. Zu nennen sind hier vor allem die beiden folgenden Erlösmodelle:

➤ **Gleiches Erlösmodell bei KI-basierter Verbesserung eines bestehenden Angebots:** Es gibt Anwendungen, mit denen ein bestehendes Angebot mit KI verbessert, erleichtert und automatisiert werden kann. Durch KI werden Arbeits- und Prozessschritte aufgewertet, diese werden aber nicht grundlegend verändert. Typischerweise verwenden Unternehmen derartige Verbesserungen zur Differenzierung ihrer Produkte. Das bestehende Geschäftsmodell – etwa der Verkauf eines Investitionsgutes mit Geräteservice – bleibt jedoch unverändert.

➤ **Möglichkeit neuer Erlösmodelle bei neuartigen KI-Angeboten:** Anders verhält es sich etwa bei Entscheidungsunterstützungssystemen (z. B. bei der Befundung radiologischer Bilddaten): Hier wird durch den KI-Einsatz eine neuartige Dienstleistung ermöglicht. Um diese zu monetarisieren, können unterschiedliche Geschäftsmodelle geprüft werden – weg vom Lizenzgeschäft mit einmaligen Zahlungen hin zum „Software-as-a-Service“-Geschäft, Mietmodell oder nutzungsabhängigen Zahlungen. Auf den ersten Blick ist klar ersichtlich, dass dies den Anbietern derartiger Lösungen nutzt, denn sie können deutlich konkreter den Umsatz anhand ihrer Nutzerzahlen über einen längeren Zeitraum prognostizieren. Auch Anwender profitieren von derartigen Dienstangeboten durch reduzierte Kosten für die Wartung und Konfiguration der Software, etwa durch die automatische Bereitstellung und Aktualisierung der Dienstleistung über das Internet oder Cloud-Anwendungen. Darüber hinaus werden die Aufwendungen für die Dienstleistungen, die hohe Einmalfinanzierungen ablösen, zeitlich über die gesamte Laufzeit verteilt. Sehr oft werden die Geschäftsmodelle auch durch kontinuierliche Produktpflege und inkludierten Service wie Schutz vor Cyberangriffen und Datenverlust ergänzt. So können Kundinnen und Kunden auch auf kontinuierlich hohe Qualität drängen, da offensichtlich für eine momentane Leistung kontinuierlich gezahlt wird.

KI-spezifische Innovationsprobleme:

Das Kausalitätsdilemma

Ein KI-spezifisches Innovationsproblem ist das sogenannte Kausalitätsdilemma: Die Qualität des Ergebnisses hängt stark von der Qualität und der Anzahl der Datenmengen ab, sodass der Nutzen oft erst langfristig nachgewiesen werden kann. Da der Nutznachweis aufwändig ist, können sich viele Unternehmen den beachtlichen Validierungsaufwand nicht leisten. Um einen ökonomischen Anreiz zu setzen, sollten befristete Kostenübernahmen diskutiert werden, bis der Nutzen nachgewiesen wurde. Aus Erfahrungen der Innovationsförderung von Medizintechnik und Pharmazeutika kann die **Digitale Gesundheitsanwendung (DiGA)** als befristete Erstattungsmöglichkeit als Vorbild dienen, um die Zeit von der Potenzialerkennung bis zum sicheren Nutznachweis zu überbrücken.

Gestaltungsfeld: Kostenübernahme und Förderung

Anhand der Auswertung der Wege in die Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) kann diskutiert werden, ob die bisherigen Rahmenbedingungen bereits ausreichend auf KI-basierte Innovationen zugeschnitten sind. Kurze Innovationszyklen, die große Heterogenität der Anwendungen und die potenzielle Veränderbarkeit der Funktionsweise sind nur einige der Besonderheiten. Unklar ist auch, ob die bisherigen Bewertungsprozesse für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) oder Hilfsmittel die Potenziale der KI ausreichend berücksichtigen. Insbesondere anhand der Problematik des Kausalitätsdilemmas zeigt sich, dass die Qualität der Technologie mit mehr Daten und Training zunehmen kann und so zu Beginn der Entwicklung der eigentliche Nutzen eventuell noch nicht ausreichend nachweisbar ist. Die Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) gehen dieses Problem bereits mit einer Erprobungsphase von einem Jahr bei Erkennung des Nutzenpotenzials an, dies könnte auch für digitale Medizinprodukte hoher Risikoklasse erweitert werden. Auch der Zweite Gesundheitsmarkt bietet viele Potenziale. Gleichwohl gilt, dass KI-basierte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, für die der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nachgewiesen wurde, in den Ersten Gesundheitsmarkt integriert werden sollten. Nur so können alle Bürgerinnen und Bürger von einer ganzheitlichen, personalisierten, patientenzentrierten Gesundheitsvorsorge profitieren. Für diese enge Kopplung zwischen Erstem und Zweitem Gesundheitsmarkt ist unter anderem eine hohe Qualitätssicherung auch im Zweiten Gesundheitsmarkt notwendig.

Gestaltungsfeld: Daten

Die Verfügbarkeit von Daten, insbesondere Trainings- und Validierungsdaten für KI, zählt zu den zentralen Voraussetzungen für erfolgreiche KI-Geschäftsmodelle in der Gesundheit. In diesem Handlungsfeld wurde in den vergangenen Jahren viel vorangetrieben. Unter anderem werden Behandlungsdaten mithilfe abgestimmter Patienteneinwilligungen für die Forschung nutzbar gemacht und Möglichkeiten des intersektoralen Datenaustauschs erprobt. Im Rahmen von GAIA-X entsteht eine europäische föderierte Dateninfrastruktur, in der Gesundheitsdaten perspektivisch sicher und für verteilte KI-Anwendungen länderübergreifend ausgewertet werden können. Diese sicheren und interoperablen Möglichkeiten der Datenspeicherung und Datennutzung schaffen nicht nur Vorteile für die individuelle Behandlung und die Patientensouveränität. Auch werden dadurch neue Anwendungen auf Bevölkerungsebene möglich, etwa bei epidemiologischen Fragestellungen.

Gestaltungsfeld: Start-up-Finanzierung und Zweiter Gesundheitsmarkt

Trotz einiger erfolgreicher Beispiele von deutschen KI-Gesundheits-Start-ups zeigt sich, dass die in Deutschland generierten Funding-Summen im internationalen Vergleich eher gering ausfallen. In diesem Zusammenhang stellen sich unter anderem die hohen **Investitionssummen und langen Wartezeiten** als Herausforderungen für **KMU und Start-ups** dar: Bei digitalen Geschäftsmodellen muss häufig viel Geld investiert werden, um Plattformen aufzubauen und zu etablieren. Dies kann gerade für Start-ups oder KMU schwierig werden. Aus europäischer bzw. deutscher Sicht sollten daher Wege eingeschlagen werden, um KI in die Breite zu bringen und finanzierbar zu machen. Hier geht es vor allem darum, regulatorische Rahmenbedingungen zu schaffen, die eine leichtere Beteiligung an KI-Gesundheits-Start-ups mit Venture Capital/Corporate Venture Capital ermöglichen. Wichtig wäre etwa, dass es großen institutionellen Investoren erleichtert wird, in Start-ups zu investieren.

Gestaltungsfeld: Innovations- und Wertschöpfungsnetzwerke

Wie auch in anderen Anwendungsfeldern der digitalen Transformation, hat auch für den Gesundheitssektor der Aspekt der Vernetzung eine zentrale Bedeutung. Ein großer Mehrwert der Digitalisierung im Gesundheitswesen könnte die Vielzahl von Datenpunkten aus unterschiedlichen Quellen sein (mehrere Geräte, verschiedene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, unterschiedliche Abläufe in einer Wertschöpfungskette), die zueinander in Bezug gesetzt und dadurch zur Grundlage eines

höheren Erkenntnisgrads werden können. Darüber hinaus sind die Daten zum Gesundheitszustand einer Person (ganzheitlich oder teilweise) besonders relevant. Sie können die Grundlage für einen digitalen Gesundheits-Zwilling eines Menschen werden, der, angereichert mit Informationen etwa zu Ernährung, Aktivitäten, Belastung, eine Simulation auch des zukünftigen Zustands ermöglichen kann.

Gestaltungsfeld: Zertifizierung und Haftung

Wenn KI als Medizinprodukt oder Diagnostik-Verfahren zertifiziert wird, geschieht dies derzeit als eigenständige Software oder vor allem als Teil eines Gesamtprodukts. Für das Inverkehrbringen eines Medizinprodukts muss es mit einer europaweit einheitlich geregelten CE-Kennzeichnung versehen werden, die ein Konformitätsbewertungsverfahren zum Nachweis insbesondere von festgelegten Sicherheits-, Qualitäts- und Leistungsanforderungen voraussetzt. Je nach Risikoklasse unterscheiden sich dabei das jeweilige Konformitätsverfahren und die Einbindung einer benannten Stelle, um das Medizinprodukt unabhängig zu prüfen und zu zertifizieren.

Das **Weißbuch zur Künstlichen Intelligenz der Europäischen Kommission** weist auf die Gefahr unklarer Vorschriften zu Risiken hin, die zu einer Rechtsunsicherheit für Unternehmen führen können und letztendlich die Wettbewerbsfähigkeit der Unternehmen senken könnten. Ebenso dürfen nicht Anwenderinnen und Anwender, Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten das gesamte Risiko tragen. Bei einem ausgelerten KI-System, das nicht während des Einsatzes weiterlernt, gibt es keine wesentlichen Unterschiede der Haftung zu Medizinprodukten.

Haftungsfragen könnten sich in fernerer Zukunft bei weiter lernenden KI-Systemen ergeben. Daraus resultiert die Frage, ob das Haftungssystem mindestens bei KI-Technologien hoher Risikoklassen angepasst werden muss. Die Haftung zu KI-Systemen im Gesundheitswesen sollte daher eindeutig die Besonderheiten von KI-Systemen berücksichtigen, wie Schad-Software, Fehler in den Algorithmen oder dass KI-Systeme auf Basis von Versuch und Irrtum oder Fehlern lernen können.

Gestaltungsfeld: Digitale Ethik und Patientenperspektive

Damit sich diese KI-Technologien am Markt etablieren, ist die Akzeptanz durch Patientinnen und Patienten sowie Anwenderinnen und Anwender notwendig. Wichtige Grundlagen, um das für die Akzeptanz von KI im Gesundheitswesen zwingend

notwendige Vertrauen zu schaffen, sind die Etablierung digital-ethischer Prinzipien und deren Berücksichtigung bei der Entwicklung und Anwendung neuer digitaler Gesundheitslösungen sowie die Berücksichtigung der Patientenperspektive entlang der gesamten digitalen Wertschöpfungskette. Das gilt insbesondere für Anwendungen, die Patientinnen und Patienten direkt betreffen oder von ihnen genutzt werden. Dieses Vertrauen muss von allen Akteuren im Gesundheitswesen, inklusive privatwirtschaftlicher Marktteilnehmer, befördert und aufrechterhalten werden. Nur so kann es zu langfristiger Akzeptanz (und Erfolg) dieser Innovationen kommen. Vertrauen wird geschaffen, wenn das technisch Machbare an rechtlichen und ethischen Standards gemessen wird. Dies kann durch Standards, Richtlinien oder Gütesiegel, vor allem aber durch nachgewiesenes, transparentes Handeln erreicht werden. Akteure im Gesundheitswesen sollten sich proaktiv und offen zur Berücksichtigung dieser Prinzipien verpflichten, um die Akzeptanz und das Vertrauen in KI-basierte Innovationen zu fördern. Damit dieses Vertrauen erhalten bleibt, müssen KI-basierte Geschäftsmodelle immer und zuerst vor dem Hintergrund des medizinischen Nutzens sowie an allgemeinen ethischen und gesellschaftlichen Kriterien bewertet werden.

Kontakt:



Prof. Dr. Susanne Boll

Professorin für Medieninformatik und Multimedia-Systeme, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Leiterin der Arbeitsgruppe Innovation, Geschäftsmodelle und -prozesse, Plattform Lernende Systeme

susanne.boll@uni-oldenburg.de



Prof. Dr.-Ing. Dr. med. Karsten Hiltawsky

Leiter des Bereichs Corporate Technology und Innovation, Drägerwerk AG & Co. KGaA
Leiter der Arbeitsgruppe Gesundheit, Medizintechnik, Pflege, Plattform Lernende Systeme

karsten.hiltawsky@draeger.com

events

NephroCAGE

Wie Künstliche Intelligenz bei Nierenversagen unterstützen kann

von Matthieu-P. Schapranow

Das deutsch-kanadische Konsortium NephroCAGE wird seit 2021 durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz als Leuchtturmvorhaben gefördert. Ziel des Konsortiums ist es den Mehrwert der Künstlichen Intelligenz (KI) am konkreten klinischen Beispiel der Nierentransplantation zu demonstrieren. Bei unzureichender Nierenfunktion ist eine regelmäßige Dialyse nötig: in Deutschland gibt es derzeit ca. 100.000, in Kanada etwa halb so viele Dialysepatient*innen. Im Jahr 2021 wurden in Deutschland 1.992 (Deutsche Stiftung Organtransplantation) und in Kanada 1.673 (Canadian Institute for Health in Canada) Nierentransplantationen durchgeführt. Passende Spenderorgane sind aber rar: so stehen in Deutschland 6.593, in Kanada 3.060 Patient*innen in demselben Jahr auf einer Warteliste. Selbst nach einer Transplantation besteht das Risiko von Komplikationen, die zu starken Einschränkungen der Nierenfunktion oder im schlimmsten Fall sogar zum Totalverlust des Organs führen können.

Das NephroCAGE-Konsortium erprobt den Einsatz von KI-Verfahren zur Analyse von multimodalen Transplantationsdaten. Sie sollen dabei helfen, eventuelle Komplikationen

nach einer Transplantation frühzeitiger zu erkennen und Nephrolog*innen bei ihrer Arbeit zu unterstützen. Dazu stellen die klinischen Partner aus Deutschland und Kanada umfangreiche Transplantationsdaten über einen Zeitraum bis zu zehn Jahre bereit. Hierbei handelt es sich um Gesundheitsdaten, die besonders schützenswert sind. Dazu entwickelt das Konsortium eine speziell auf die Anforderungen zugeschnittene föderierte Lerninfrastruktur. Sie ermöglicht es erstmals, dass die Gesundheitsdaten an ihrem geschützten Ort verbleiben und stattdessen KI-Algorithmen zu den Daten gesandt werden. Dies eröffnet erstmals die Möglichkeit Gesundheitsdaten sogar über Landesgrenzen hinweg als Grundlage für die Entwicklung von KI-Verfahren zu verwenden. So können deutsche und kanadische Transplantationsdaten in einer geschützten Umgebung als Grundlage für das Training zuverlässiger, klinischer KI-Prognosemodelle dienen. Gesundheitsdaten sind für die KI-Forschung von großer Bedeutung, da es sich dabei um qualitativ gesicherte Daten handelt, die bereits routinemäßig über einen langen Zeitraum erhoben wurden. Sie sind für die Erstellung zuverlässiger Prognosemodelle Voraussetzung, die bislang jedoch kaum für die KI-Forschung zugänglich waren.



Mitglieder des deutsch-kanadischen NephroCAGE-Konsortiums vor dem CHUM in Montréal, QC (v.l.n.r.: Andreas Schimanski, Klemens Budde, Héloïse Cardinal, Marcel Naik, Verena Graf, Konstantin Pandl, Matthias Niemann, Ruth Sapir-Pichhadze, and Matthieu-P. Schapranow). Foto: M. Schapranow/NephroCAGE



Mitglieder des NephroCAGE-Teams beim Besuch des HLA-Labors im McGill University Health Centre – Research Center. Foto: M. Schapranow/NephroCAGE



Prof. Dr. Klemens Budde bei einem Vortrag vor Auszubildenden der Medizin im MUHC-RC. Foto: M. Schapranow/NephroCAGE

Im August 2022 besuchten Vertreter*innen der deutschen Partner des NephroCAGE-Konsortiums die kanadischen Kooperationspartner. Aufgrund der Ausbreitung der COVID-19-Pandemie haben die NephroCAGE-Partner von Anfang an mit Online-Tools zusammengearbeitet. Doch nach monatelangen Einschränkungen durch die anhaltende COVID-19-Pandemie war es für die meisten die erste Gelegenheit, sich persönlich zu treffen. Im Folgenden finden Sie eine kurze Zusammenfassung des Besuchs und ausgewählte Tagesordnungspunkte.

Die Reise beginnt an der kanadischen Ostküste mit einem Besuch in Montréal in der kanadischen Provinz Québec.

Montag, den 15. Aug. 2022

NephroCAGE in Montréal, Québec, CA:

Die Mitglieder aller Kooperationspartner trafen sich zu ihrem jährlichen Konsortialtreffen. Dieses projektinterne Treffen diente dazu, gegenseitig über den Fortschritt der einzelnen Arbeitspakete, anstehende Projektmeilensteine und übergreifende Projektentscheidungen auszutauschen. Hierzu durften wir dankenswerterweise beim NephroCAGE-Partner Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) zu Gast sein.

Dienstag, den 16. Aug. 2022

2. Internationales NephroCAGE-Symposium:

Das NephroCAGE-Konsortium präsentiert sich auf internationalen Veranstaltungen, um über neueste Projektergebnisse und -erkenntnisse über die Anwendung von KI zur Unterstützung von Nephrologen bei Nierentransplantationen zu berichten. Eigens dafür wurde das NephroCAGE-Symposium ins Leben gerufen, um einen einzigartigen, multidisziplinären Austausch zwischen Expert*innen aus

verschiedenen Disziplinen zu ermöglichen, z. B. Nephrologen, Datenwissenschaftlern, Informatikern und Statistikern. Das NephroCAGE-Symposium startete im Jahr 2021 – im 50. Jahr der deutsch-kanadischen Forschungspartnerschaft – als es als ausgewählte Veranstaltung internationale Aufmerksamkeit erlangte. Das 2. Internationale NephroCAGE-Symposium im Jahr 2022 wurde als hybrides Format konzipiert, d. h. in Montréal konnten Teilnehmende persönlich vor Ort dabei sein, während alle anderen Teilnehmenden per Videokonferenz zugeschaltet wurden. Das Programm startete mit Grußworten von Herrn Dr. Matthieu-P. Schapranow, Leiter des NephroCAGE-Konsortium, sowie Herrn Kai Sandmann vom Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz. Es folgten zwei Tracks: a) Klinische Implikationen durch den Einsatz von KI auf Nierentransplantationen und b) Auswirkungen der digitalen Transformation und Anwendung von KI auf Nierentransplantationen. Beide Tracks wurden durch Kurzvorträge deutscher und kanadischer Partner und Gäste nebst anschließender Diskussion bereichert.

Wir sind dankbar, dass viele Menschen die Vision von NephroCAGE teilen. Die Zahl der registrierten Teilnehmer ist im Vergleich zum Vorjahr um mehr als ein Drittel gestiegen und wir haben ein überwältigend positives Feedback aus aller Welt erhalten. Am Nachmittag wurden Fachexperten aus den NephroCAGE-Teams und den teilnehmenden Instituten zu speziellen Workshops eingeladen, in denen technische, wirtschaftliche und regulatorische Themen behandelt wurden. Außerdem stand ein Besuch des Forschungszentrums am McGill University Health Centre mit einer Laborbesichtigung auf dem Programm, um die bestehenden Prozesse und die heutige Datenerfassung bei Nierentransplantationen besser zu verstehen.



Besuch des HLA-Labors am Vancouver General Hospital.
Foto: M. Schapranow/NephroCAGE

Mittwoch, den 17. Aug. 2022

Research Deep Dives:

Prof. Dr. Klemens Budde (Charité) vermittelte dem medizinischen Personal am McGill University Health Centre (MUHC) einen Einblick in die neuesten klinischen Ergebnisse von Europas größter Universitätsklinik Charité. Darüber hinaus stellten die kanadischen Gastgeber den deutschen Besuchern aktuelle Forschungsprojekte am CHUM und MUHC vor.

Nach dem Besuch der kanadischen Ostküste reiste das NephroCAGE-Team weiter an die kanadische Westküste nach Vancouver in der kanadischen Provinz British Columbia.

Donnerstag, den 18. Aug. 2022

NephroCAGE-Workshops an der University of British Columbia (UBC):

Gemeinsam mit den kanadischen Partnern folgten zwei interne Workshoptage. Der Fokus lag dabei u.a. auf der Harmonisierung, Integration und Analyse von Transplantationsdaten sowie der Anpassung der klinischen Prognosemodelle. Darüber hinaus war die Implementierung der förderierten NephroCAGE-Lerninfrastruktur ein wichtiges Thema. Sie soll das Training

von KI-Modellen unter Wahrung der Privatsphäre gewährleisten. Außerdem durften die Teilnehmer an einer Führung über den UBC-Campus und dem Herzstück – das HLA-Labor im Vancouver General Hospital – teilnehmen. Trotz des vollen Programms blieb auch Möglichkeit für den persönliche Austausch mit den UBC-Kolleg*innen.

Kontakt:



Dr.-Ing. Matthieu-P. Schapranow

Leiter der Arbeitsgruppe „In-Memory Computing for Digital Health“ und Scientific Manager Digital Health Innovations, Hasso-Plattner-Institut für Digital Engineering gGmbH, Universität Potsdam
schapranow@hpi.de

<https://hpi.de/digital-health-center/members/working-group-in-memory-computing-for-digital-health/dr-ing-matthieu-p-schapranow.html>

Foto: © privat/Schapranow



Mitglieder des NephroCAGE-Teams treffen sich vor der UBC in Vancouver, BC (v.l.n.r.: Aadil Rasheed, Matthieu-P. Schapranow, Matthias Niemann, Marcel Naik, Andreas Schimanski, Verena Graf, Konstantin Pandl, Sabina Dobrer, Klemens Budde, Karen Sherwood, Paul Keown, Franz Fenninger).

Foto: M. Schapranow/NephroCAGE

events

SBHD 2022

Der Geist der Music City beflügelt wissenschaftlichen Austausch

von Jessica Kimber und Eann Malabanan

Forscher:innen und Nachwuchswissenschaftler:innen aus der ganzen Welt brachten ihr Fachwissen und ihre Tanzschuhe zur jährlich ausgerichteten 14. SYSTEMS BIOLOGY OF HUMAN DISEASE mit, die zum ersten Mal in der „Music City“ Nashville, Tennessee (USA), stattfand. Die Vanderbilt University, die nur wenige Minuten von der musikgeschichtsreichen Innenstadt von Nashville entfernt liegt, war Mitte Juni 2022 Gastgeber der Veranstaltung. Nach einem phänomenalen Hybridtreffen in Deutschland im Jahr 2021 freuten sich die Teilnehmer:innen darauf, wieder persönlich zusammenzuarbeiten und Kontakte zu knüpfen.

Die Teilnehmer:innen trafen sich in der „Vanderbilt Commodore Bar and Grille“ zum Konferenzauftakt und Networking mit Live-Musik und lokalen Gerichten. Die vielseitigen Talente unserer 90 Teilnehmer:innen kamen gut zur Geltung, etwa als einer von ihnen während des Empfangs vor der Konferenz einen Song vortrug. Die pulsierende Atmosphäre von Nashville belebte die internationale Gemein-

schaft, die sich am nächsten Tag im „Vanderbilt Student Life Center“ versammelte.

Das Planungsteam unter der Leitung des Quantitative System Biology Center (QSBC) der Vanderbilt University, des Vanderbilt Diabetes Research and Training Center (DRTC) und des Berlin Institute of Health (BIH) an der Charité gliederte die einzelnen Symposien nach aktuellen Themen zur Erforschung menschlicher Krankheiten wie Diabetes, Krebs, altersbedingte Krankheiten und neurodegenerative Krankheiten. Themen wurden in 2022 auch vor dem Hintergrund ihrer Beziehung zur COVID-19-Forschung ausgewählt. Die fünf breit gefächerten Symposien wurden durch zahlreiche hochkarätige Redner:innen bereichert, darunter Ioannis Zervantonakis (Universität Pittsburgh), Marco Binder (Deutsches Krebsforschungszentrum), Alan Attie (Universität Wisconsin-Madison), Steven Altschuler (Universität von Kalifornien San Francisco) und Yuval Dor (Hebräische Universität Jerusalem). Obwohl einige von ihnen aufgrund der anhaltenden COVID-Reisebeschränkungen nicht nach Nashville kommen

Der jährlich auf der SBHD vergebene Anne-Heidenthal-Preis für Fluoreszenzforschung, verliehen von Chroma Technology Corp., ging dieses Jahr an Dr. Artem Sokolov von der Harvard University. Seine Arbeit stellte er in seinem Vortrag „Getting the Most out of Highly-multiplexed Images of Tissues and Tumors“ vor. Dieser beinhaltete bioinformatische Methoden und Workflows, die für die End-to-End-Analyse von hochmultiplexen Bildern entwickelt wurden. Von links nach rechts: Georg Draude (Chroma), Artem Sokolov (Harvard), Newell Lessell, (CEO Chroma) und Roland Eils (Chair SBHD). (Copyright: Jessica Kimber)



„Die Konferenz ist eine sehr unterhaltsame und erbauliche Erfahrung. Es war meine erste in Person stattfindende Konferenz, und sie hätte nicht besser sein können.“

konnten, gab es dennoch die Möglichkeit, sich mit den rund 90 Teilnehmer:innen auszutauschen und wissenschaftliche Erkenntnisse in einem virtuellen Format zu präsentieren. Im Einklang mit der SBHD-Tradition, junge Forschende zu unterstützen, wurde jedes Symposium so gestaltet, dass sowohl Erfahrene als auch Nachwuchswissenschaftler:innen in einer Reihe von Kurzvorträgen zu Wort kamen.

Forscher:innen aller Karrierestufen nahmen an zwei Poster Sessions teil, die während der dreitägigen Veranstaltung stattfanden, um aktuelle Trends in der systembiologischen Forschung zu diskutieren. Die Referent:innen stellten Hypothesen zu Krebstherapien und Immunologie, Insulinresistenz und Fettleibigkeit, genetischem Krankheitsrisiko und neurodegenerativen Erkrankungen vor. Besonders hervorstechende Abstracts wurden von den Organisatoren ausgewählt, um in einem zehnjährigen Kurzvortrag vorgestellt und diskutiert zu werden.

Die Postersessions boten eine weitere Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und Ideen zwischen erfahrenen und jungen Forscher:innen auszutauschen. Ein Teilnehmer sagte, die Konferenz sei „eine sehr unterhaltsame und erbauliche Erfahrung. Es war meine erste in Person stattfindende Konferenz, und sie hätte

te nicht besser sein können“. Die Konferenzteilnehmer:innen stimmten außerdem über die besten Posterpräsentationen und Kurzvorträge der Nachwuchswissenschaftler:innen ab.

Weitere Preise wurden an vier herausragende junge Forschende vergeben:

Beste Short Talk – \$500

Daria Doncevic, Health Data Science Unit, Medical Faculty and BioQuant, Heidelberg

Titel: From Black Box to Grey Box - How to improve the biological interpretability of VAE models

Beste Short Talk (2. Platz) – \$250

Rishabh Kapoor, Harvard University

Titel: Modeling a tradeoff in IFN-mediated viral defense reveals optimal dynamics and treatment strategies

Bestes Poster – \$300

Julius Upmeyer zu Belzen, Berlin Institute of Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Titel: Domain knowledge driven machine learning of genetic disease risk

Bestes Poster (2. Platz) – \$150

Samantha Beik, Vanderbilt University

Titel: Exploring hypotheses of small cell lung cancer growth mechanisms using Bayesian multimodel inference

Die Vanderbilt University freut sich darauf, die Teilnehmenden im Sommer 2024 mit demselben Music City Spirit und wissenschaftlichem Engagement begrüßen zu dürfen.

Kontakt:

Jessica Kimber

Vanderbilt Diabetes Center

Nashville

jessica.kimber@vumc.org

Zwei Postersessions boten den Teilnehmer:innen der Konferenz die Gelegenheit ihre Arbeiten vorzustellen und zu diskutieren.

(Copyright: Jessica Kimber)



events

e:Med Meeting 2022 in Heidelberg

Finally face to face – für die Systemmedizin

von Lioba Courth und Silke Argo

Über 230 Systemmedizin-Enthusiast:innen diskutieren drei Tage lang ihre neuesten Forschungsergebnisse mit Gleichgesinnten, knüpfen neue Verbindungen und erneuern bestehende. Eine angeregte Stimmung liegt in dem hohen sonnendurchfluteten Foyer, Gesprächsfetzen und Lachen der Wiedersehensfreude schallen herüber. Hier trifft sich die e:Med-Community zum 8. Meeting on Systems Medicine nach Jahren ausschließlich digitaler Veranstaltungen endlich wieder persönlich, am DKFZ in Heidelberg, Ende November 2022. Es ist das erste Vor-Ort-Treffen der zweiten e:Med-Förderphase und für viele Studierende ist es das Erste überhaupt – entsprechend viele neue (maskierte) Gesichter sind dabei.

Offiziell eröffnet wird die Konferenz durch Dr. Nicola Scholz (BMBF), sie begrüßt die Wissenschaftler:innen herzlich und bringt ihr Interesse an den Errungenschaften der e:Med Systemmedizin-Community und an den Menschen hinter der Wissenschaft zum Ausdruck. Professor Michael

Boutros von Seiten des Gastgebers DKFZ und die Sprecher:in des e:Med Projektkomitees Professor Julie George (Universität zu Köln) und Professor Rainer Spanagel (ZI Mannheim) betonen den Erfolgsweg, den die Systemmedizin seit Jahren auszeichnet und die Teilnehmenden hier zusammenführt.

Die Vorträge der e:Med Projekte und der Keynote-Speaker spannen den Bogen von systemmedizinischen Technologien über Bioinformatik und Modellierungslösungen bis hin zur Systemmedizin von Krankheiten und translationalen Ansätzen.

Keynote Speaker aus dem breiten Spektrum der Systemmedizin geben inspirierende Impulse, wie der Humangenetiker Professor Markus Nöthen (Universität Bonn), Professor Kristel Van Steen (KU Leuven), die über individuelle spezifische Netzwerke spricht, Professor Harald Schmidt (Maastricht University) bringt den wichtigen Aspekt *Drug Repurposing* ein oder Professor Stefan Pfister (DKFZ), der die Heterogenität von Tumoren an aktuellsten Ergebnissen beleuchtet. „Beyond the horizon“ gibt

Networking time am e:Med Meeting 2022 on Systems Medicine

(Foto: e:Med, Kircherfoto)





Teilnehmende des e:Med Meeting 2022 on Systems Medicine
(Foto: e:Med, Kircherfoto)

Professor Bjorn Stevens (MPI Hamburg) im Fokusvortrag Einblicke in die Klimaforschung und -modellierung als ein besonderes Highlight und Inspiration für alle Modellierer.

Über 30 ausgewählte Vorträge zu e:Med-Projekten geben Einblicke in die aktuellste Forschung zur Systemmedizin und werden intensiv diskutiert. In den e:Med Projektgruppen vernetzen sich die Wissenschaftler:innen zu aktuellen Aspekten, drei Gruppen stellen hier ihre Aktivitäten vor und laden zum Mitmachen ein: *Data security and ethics, Modeling of disease processes, MS and NMR-based Omics*.

Die Posterausstellung „brummt“, die lebhaften Gespräche an den 80 Postern sind kaum auf die vorgesehene Zeit zu begrenzen – eine Aktion, die virtuell kaum zu realisieren gewesen wäre. Insbesondere PhD Studenten und Postdocs greifen zur Chance, per *Flash Talk* ihr Poster in den Fokus zu rücken. Die Community stimmt vor Ort über den kreativsten der 20 *Flash Talks* ab, während das Programm Committee alle präsentierten Poster evaluiert. Am Ende gratulieren die PK-Sprecher Luca Musella (Uniklinik Erlangen) zum Creative Award und Marie Zech (Uni Leipzig), Laura Kaiser (Uni Köln) und Daria Komkova (HU Berlin) werden mit dem e:Med Poster Award 2022 gekürt.

Das Interesse für die Podiumsdiskussion *Molecular Disease Board* ist groß, bei der die Ärzte Dr. Dr. Daniel Huebschmann (DKFZ,

NCT), Dr. Dr. Peter Horak (NCT), Dr. Wolfgang Merkt (Uniklinik Heidelberg) und Professor Dr. Philip Rosenstiel (UKSH Kiel) anschaulich zeigen, wie mit diesem Ansatz die Personalisierte Medizin in der Klinik Realität ist. Einblicke in die neuesten Technologien unserer Sponsoren und die Aktivitäten unserer Partner locken in der Ausstellung rund ums Catering die Teilnehmer:innen an.

Unter Palmen bei cooler Beleuchtung findet die integrierte Networking-Zeit mit abendlicher *Mocktail*-Stunde und beim gut besuchten Konferenzdinner im Bräustadl ihren Höhepunkt, bei lockerer Stimmung werden Aspekte des Tages vertieft, die Zeit ist wertvoll für Gespräche und Vernetzung.

**Wir danken Allen für diese inspirierende Tagung.
Wir sehen uns 2023 in Berlin!**

Kontakt:

Dr. Silke Argo

e:Med Geschäftsstelle

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

V025 Im Neuenheimer Feld 581

D-69120 Heidelberg

s.argo@dkfz.de

www.sys-med.de/de/meeting



Fotos: e:Med, Kircherfoto



Die Posterausstellung „brummt“
(Foto: e:Med, Lioba Courth)



Dr. Nicola Scholz (BMBF) eröffnet das e:Med Meeting 2022
on Systems Medicine (Foto: e:Med, Kircherfoto)

e:Med Meeting

on Systems Medicine 2023

October 10-11, 2023
Langenbeck-Virchow-Haus
Berlin

Meet the
systems medicine community!

- State-of-the-art topics
- Latest systems medicine technologies
- International speakers
- Poster discussion
- Networking

Submit your abstract until
August 10, 2023

More details:
www.sys-med.de/de/meeting



Public Event
October 9, 2023
FUTURIUM Berlin



A systems medicine
experience for
students and the
public:

- interactive exhibition
- workshops
- talks

you want to
demonstrate
your research?
contact us:
info@sys-med.de

www.sys-med.de/de/explore-precision-medicine/home/



EU-STANDS4PM

Normative Standards für Computermodelle in der personalisierten Medizin

von Marc Kirschner, Projektträger Jülich

Im Rahmen des von der EU-Kommission unter Horizon2020 geförderten Projektes EU-STANDS4PM wurden Standards für Computer-basierte Modellierungen in der personalisierten Medizin entwickelt. Durch das Projekt ist eine bedeutende Basis für die Harmonisierung von Datenintegrationsstrategien in der medizinischen Forschung und Praxis, sowie zum weiteren Ausbau normativer Standardisierungsrichtlinien für Forschungsverbundvorhaben etabliert worden. Diese Arbeiten stellen somit einen wichtigen Schritt dar, um zukünftig prädikative Computermodelle in der personalisierten Medizin und der klinischen Praxis weiter zu etablieren.

Für den Modellbildungsprozess sind hierbei zwei Schlüsselfaktoren zentral, für die eine Standardisierung von Bedeutung ist:

- Die Anwendung harmonisierter Strategien und Methoden für die Integration von Daten und
- die Validierung von Modellen und Simulationen anhand der zugrundeliegenden klinischen Fragestellung.

Bisher gab es nur wenig formal-normative Handlungsempfehlungen, um sowohl Datenintegration als auch Modellvalidierung über einheitliche Vorgehensweisen zu harmonisieren. Um diese Arbeiten anzustoßen, hat EU-STANDS4PM eine Liaison mit dem ISO Technical Committee 276 Biotechnology etabliert und eine Technical Specification¹ als normatives Dokument auf internationaler Ebene für die spezifischen Anwendungsfelder Datenintegration und Modellvalidierung in der Personalisierten Medizin entwickelt. Erfreulich ist, dass das Dokument in Kürze auf der ISO Homepage publiziert wird und anschließend käuflich erworben



werden kann. Parallel zu diesen Arbeiten wurde der ergänzende Übersichtsartikel „Computational Models for Clinical Applications in Personalized Medicine – Guidelines and Recommendations for Data Integration and Model Validation“ im Journal of Personalized Medicine veröffentlicht², der sich gezielt an Forschungsverbundvorhaben richtet und Best-Practice-Leitlinien für die Anwendung von Computermodellen in der klinischen Versorgung vorstellt.

Die zukünftige Implementierung der Arbeiten von EU-STANDS4PM mit ISO spielen somit eine wichtige Rolle bei der Entwicklung standardisierter Modellierungsverfahren, um die Qualität, Reproduzierbarkeit und Nachhaltigkeit von Forschungsergebnissen zu verbessern, sowie eine einfachere Translation von Computermodellen in den klinischen Alltag zu ermöglichen.

Kontakt:

Dr. Marc Kirschner

Projektträger Jülich

Hochschulen, Innovationsstrukturen, Gesundheit (HIG)

Forschungszentrum Jülich GmbH

Weitere Informationen unter:

www.eu-stands4pm.eu

¹ ISO/TS 9491-1 Biotechnology – Predictive computational models in personalized medicine research – Part 1: Constructing, verifying and validating models

² Collin et al., 2022 (PMID: 35207655)

impressum

gesundhyte.de

gesundhyte.de

Das Magazin für Digitale Gesundheit in
Deutschland – Ausgabe 15, Juni 2023

gesundhyte.de ist ein jährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Forschung aus den Bereichen Digitale Gesundheit und Systemmedizin. **ISSN 2702-2552**

Herausgeber:

gesundhyte.de wird herausgegeben vom Berlin Institute of Health at Charité, Zentrum Digitale Gesundheit.

Redaktion:

Chefredakteur: Prof. Dr. Roland Eils

(BIH at Charité – Universitätsmedizin Berlin)

Redaktionelle Koordination: Franziska Müller

(BIH at Charité – Universitätsmedizin Berlin)

Redaktion:

Dr. Silke Argo (e:Med), Melanie Bergs (PtJ), Prof. Dr. Lars Kaderali (Universität Greifswald), Katharina Kalhoff (BIH at Charité), Dr. Marco Leuer (DLR-PT), Dr. Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Dr. Matthieu-P. Schapranow (Hasso-Plattner-Institut), Dr. Thomas Schmidt (Plattform Lernende Systeme), Dr. Stefanie Seltmann (BIH at Charité) und Dr. Britta Sommersberg (DLR-PT).

Anschrift:

Redaktion gesundhyte.de

c/o BIH at Charité – Universitätsmedizin Berlin

Zentrum Digitale Gesundheit

Kapelle-Ufer 2; D-10117 Berlin

Der Inhalt von namentlich gekennzeichneten Artikeln liegt in der Verantwortung der jeweiligen Autoren. Wenn nicht anders genannt, liegen die Bildrechte der in den Artikeln abgedruckten Bilder und Abbildungen bei den Autoren der Artikel. Die Redaktion trägt keinerlei weitergehende Verantwortung für die Inhalte der von den Autoren in ihren Artikeln zitierten URLs.

Gestalterische Konzeption und Umsetzung:

Kai Ludwig, LANGEundPFLANZ Werbeagentur GmbH, Speyer (www.LPsp.de)

Druck:

Ottweiler Druckerei und Verlag GmbH, Ottweiler; Deutschland



Aboservice:

Diese Veröffentlichung ist Teil der Öffentlichkeitsarbeit der Herausgeber.

Sie wird kostenlos abgegeben und ist nicht zum Verkauf bestimmt.

Wenn Sie das Magazin abonnieren möchten, füllen Sie bitte das Formular auf www.gesundhyte.de aus oder wenden sich an:

Redaktion gesundhyte.de

c/o BIH at Charité – Universitätsmedizin Berlin

BIH-Zentrum Digitale Gesundheit

Kapelle-Ufer 2; D-10117 Berlin

franziska.mueller@bih-charite.de



Wenn Sie mehr über die Themen der Zeitschrift erfahren möchten, besuchen Sie unsere Homepage.

Das erwartet Sie:

- Spannende Geschichten aus dem **Forschungsalltag** – Erfahren Sie mehr über aktuelle Projekte
- Interviews und Portraits – Lernen Sie die **Gesichter** hinter der Forschung kennen
- Umfassende Veranstaltungsübersicht – Verpassen Sie keinen wichtigen **Termin**
- Informationen über aktuelle **Fördermaßnahmen** – Bleiben Sie stets auf dem Laufenden
- Aktive Mitgestaltung – Schlagen Sie uns Ihr **Thema** vor

Wir freuen uns auf Ihren Besuch auf unserer Homepage!



wir über uns

die gesundhyte.de-Redaktion stellt sich vor

gesundhyte.de möchte die Erfolge der deutschen Forschung auf anschauliche Weise einem breiten Publikum zugänglich machen. Erstellt wird das einmal jährlich auf Deutsch und Englisch erscheinende Magazin gemeinsam von einem multi-disziplinären Redaktionsteam unterschiedlicher Institutionen der deutschen Forschung: Berlin Institute of Health at Chari-

té – Universitätsmedizin Berlin, Hasso-Plattner-Institut Potsdam, Universität Greifswald, Projektträger Jülich, DLR Projektträger und Vertretern der Initiativen: Lernende Systeme – Die Plattform für Künstliche Intelligenz und e.med Systems Medicine. Finanziert wird das Magazin vom Berlin Institute of Health at Charité.

Die Redaktionsmitglieder von gesundhyte.de:

v.l.n.r. erste Reihe: Prof. Dr. Roland Eils (BIH at Charité), Franziska Müller (BIH at Charité), Dr. Silke Argo (e:Med), Melanie Bergs (PtJ), Prof. Dr. Lars Kaderali (Universität Greifswald), **v.l.n.r. zweite Reihe:** Katharina Kalhoff (BIH at Charité), Dr. Marco Leuer (DLR-PT), Dr. Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Dr. Matthieu-P. Schapranow (Hasso-Plattner-Institut), Dr. Thomas Schmidt (Plattform Lernende Systeme), **v.l.n.r. dritte Reihe:** Dr. Stefanie Seltmann (BIH at Charité), Dr. Britta Sommersberg (DLR-PT) und Kai Ludwig (LANGEundPFLANZ)



Fotos: shutterstock_© RAY-BON / © Sebastian Runge / Müller, privat / Argo, privat / Bergs, privat / Kaderali, privat / Leuer, privat / Pfeiffenschneider, privat / © Inga Haar / © Thilo Schoch / © Thomas Rafalzyk / Sommersberg, privat / Ludwig, privat

kontakt

Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin

Chefredakteur: Prof. Dr. Roland Eils

Redaktionelle Koordination und Abonnementservice:

Franziska Müller

Redaktionelle Assistenz: Tatjana Schütz und Vivien Schubert

c/o Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin

BIH-Zentrum Digitale Gesundheit

Kapelle-Ufer 2; D-10117 Berlin

E-Mail: franziska.mueller@bih-charite.de

www.hidih.org

Kommunikation und Marketing, Pressestelle

Ansprechpartner:

Dr. Stefanie Seltmann und Katharina Kalhoff

Anna-Louisa-Karsch-Str. 2; D-10178 Berlin

E-Mail: stefanie.seltmann@bih-charite.de, katharina.kalhoff@bih-charite.de

www.bihealth.org

Lernende Systeme – Die Plattform für Künstliche Intelligenz

Ansprechpartner:

Dr. Thomas Schmidt und Dr. Ursula Ohliger

Geschäftsstelle: c/o acatech

Pariser Platz 4a; D-10117 Berlin

E-Mail: t.schmidt@acatech.de, ohliger@acatech.de

www.plattform-lernende-systeme.de

Projekträger Jülich

Forschungszentrum Jülich GmbH

Lebenswissenschaften und Gesundheitsforschung (LGF)

Ansprechpartner:

Melanie Bergs

D-52425 Jülich

E-Mail: m.bergs@fz-juelich.de

www.ptj.de

DLR Projekträger

Gesundheitsforschung (OE20)

Ansprechpartner:

Dr. Marco Leuer, Dr. Bettina Koblenz und Dr. Britta Sommersberg

Heinrich-Konen-Str. 1; D-53227 Bonn

E-Mail: marco.leuer@dlr.de, bettina.koblenz@dlr.de und

britta.sommersberg@dlr.de

www.dlr-pt.de

Geschäftsstelle des e:Med Projektkomitees

Ansprechpartner Leitung:

Dr. Silke Argo

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) – V025

Im Neuenheimer Feld 581; D-69120 Heidelberg

E-Mail: s.argo@dkfz.de

www.sys-med.de





INTERNATIONAL CONFERENCE ON
SYSTEMS BIOLOGY
OF **HUMAN DISEASE**
NASHVILLE • JUNE 18-20, 2024

www.sbhdNashville.org

SAVE THE DATE
SBHD USA at Nashville, TN

ORGANIZED BY:

ROLAND EILS

BERLIN INSTITUTE OF HEALTH AT CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, GERMANY

IRINA LEHMANN

BERLIN INSTITUTE OF HEALTH AT CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, GERMANY

AL POWERS

VANDERBILT UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, NASHVILLE, USA

VITO QUARANTA

VANDERBILT UNIVERSITY, NASHVILLE, USA

SUPPORTED BY:

