

Fokus: Gesundheit im Wandel!

Kann KI uns bei der
Entwicklung neuer
Arzneimittel helfen?

Seite 8

Leberkrebs erkennen
und vorbeugen

Seite 26

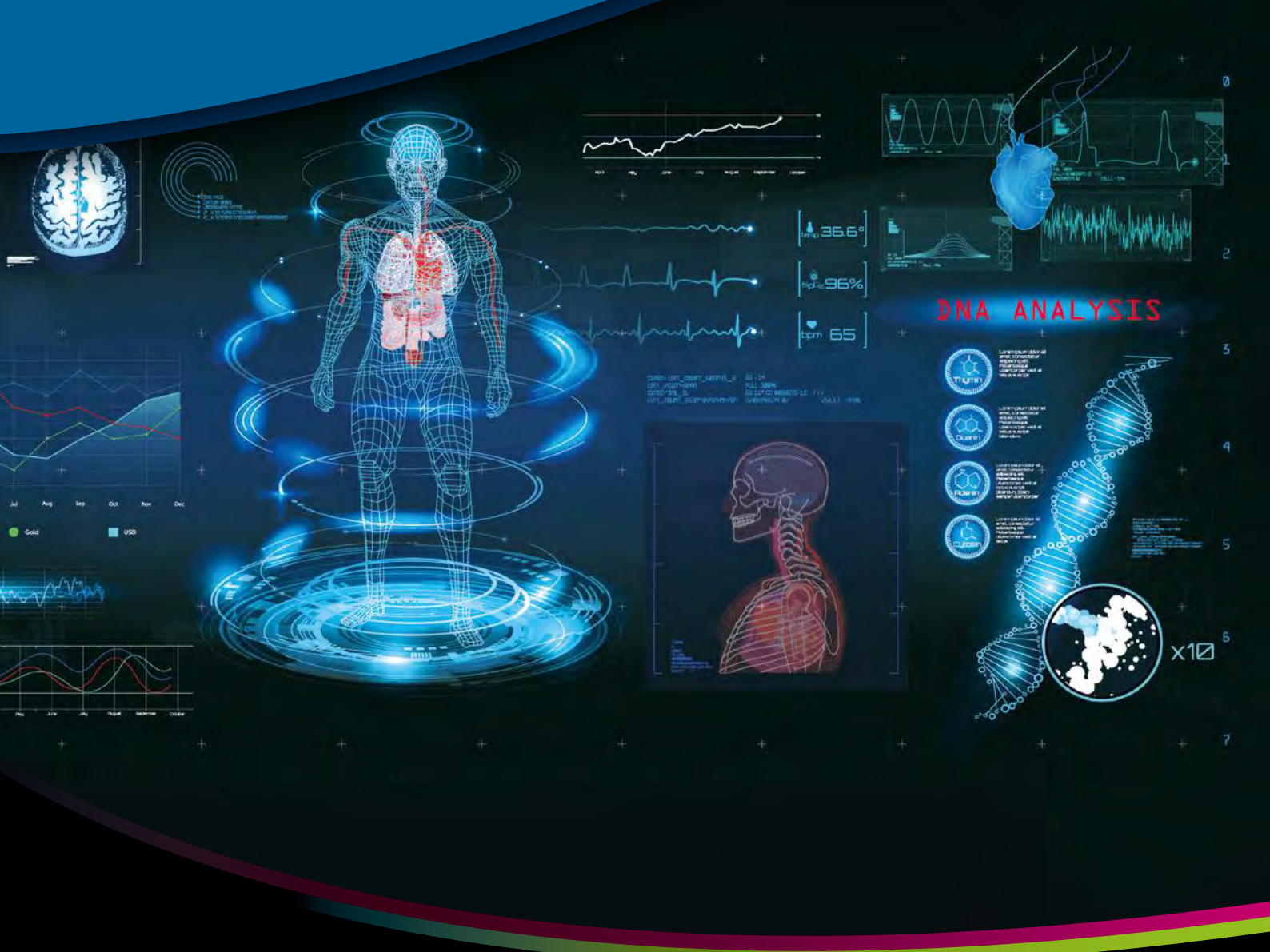
Austauschprogramm
für Algorithmen

Seite 31

Interviews mit
Silke Szymczak
Julie George
Sophie Van Linthout

Seite 48 und 56





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.



Titelbild: AdobeStock © buraratn

Grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



stellen Sie sich vor, Sie gehen in ein paar Jahren zum Arzt. Im Gespräch mit dem Mediziner oder der Medizinerin erfasst eine Spracherkennungssoftware Ihre akuten Symptome in Ihrer Patientenakte. Die KI-gestützte Software analysiert parallel die bisherigen Eintragungen, berücksichtigt Ihre jüngsten Gesundheitsdaten von Ihrer Smartwatch und gleicht relevante Informationen mit der aktuellen medizinischen Literatur ab. Ein ganz neues Level an Datenanalyse ist möglich. Anschließend schlägt die Software spezifische Tests für eine noch genauere Diagnose vor. Oder sie entwirft gleich einen maßgeschneiderten Therapieplan. Ihre Ärztin oder Ihr Arzt wird umfangreich unterstützt. Die Entscheidungsfindung wird intelligenter, der Prozessablauf schlanker und ressourcenschonender.

Mehr Digitalisierung, bessere Personalisierung und zielgenauere Prävention – das sind die drei großen Trends. Sie werden unsere Gesundheitsversorgung auf eine neue Qualitätsstufe heben.

Wir im Bundesforschungsministerium begleiten diese Entwicklung langfristig mit einer Vielzahl von Initiativen. So werden beispielsweise KI-Modelle entwickelt, die den individuellen Verlauf einer Krebserkrankung vorhersagen und eine passgenaue Behandlung vorschlagen können. Die wichtigste Grundlage für solche KI-gestützten Tools in der medizinischen Praxis sind verlässliche Daten. Diese Gesundheitsdaten über die Grenzen von Institutionen und Standorten hinweg zur Verfügung zu stellen, ist eine der zentralen Aufgaben der Medizininformatik-Initiative. Gemeinsam mit dem Netzwerk Universitätsmedizin etabliert sie medizinische Datenintegrationszentren. Daraus entstehen innovative Softwarelösungen für die datenbasierte Gesundheitsforschung.

Diese aktuelle Ausgabe von gesundhyte.de richtet den Blick in die Zukunft der Gesundheit. In eine Zukunft, in der wir die Art und Weise, wie wir Krankheiten verstehen, behandeln und letztendlich vorbeugen, neu definieren können.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre.

Prof. Dr. Veronika von Messling
Abteilungsleiterin Lebenswissenschaften
Bundesministerium für Bildung und Forschung



Grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,

die Charité ist mit über 100 Kliniken und Instituten die größte Universitätsklinik Europas. Sie steht wie viele Player im Gesundheitswesen vor einigen Herausforderungen, die es in den nächsten Jahren zu lösen gilt. Eine der derzeit dringendsten Fragen, denen wir gegenüberstehen, ist, wie das Gesundheitssystem auf den demografischen Wandel – die älter werdende Bevölkerung – reagiert. Dieser wirkt sich erheblich auf den Betrieb im Krankenhaus aus, da u.a. die sogenannten Babyboomer aus dem Arbeitsmarkt ausscheiden und somit bei schon bestehendem Fachkräftemangel weitere Fachkräfte fehlen. Gleichzeitig steigt die Anzahl an Patienten.

Der demografische und der damit einhergehende gesellschaftliche Wandel stellen uns vor große Herausforderungen, die eine strukturelle Anpassung des Krankenhaus- und Forschungsbetriebs, sowohl unter ökonomischen als auch ökologischen Aspekten, erfordert. Wir sind davon überzeugt, dass Prävention, Innovation und Digitalisierung entscheidend sind, um diesen Problemen erfolgreich zu begegnen und die Gesundheitsversorgung für die Zukunft zu sichern. In dieser Ausgabe der gesundhyte.de möchten wir Ihnen unter dem Motto „Gesundheit im Wandel!“ einen Ausblick auf die dringend notwendigen Veränderungen im deutschen Gesundheitssystem geben.

Eine zentrale Anforderung an die Medizin von morgen ist eine enge Verzahnung von Forschung und der klinischen Medizin. Die Strategie 2030 der Charité „Wir denken Gesundheit neu“ zielt maßgeblich darauf ab. Insbesondere der Einsatz von Künstlicher Intelligenz, vor allem in Verbindung mit der Nutzung von Gesundheitsdaten, bietet sowohl im Hinblick auf Prävention und Pflege als auch bei der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze das Potential, den anstehenden Strukturveränderungen zu begegnen.

Ich möchte Sie hiermit einladen, sich auf eine Reise durch die vielfältige und dynamische Welt der Gesundheitsforschung zu begeben. Lassen Sie uns gemeinsam Lösungsansätze für die aktuellen und zukünftigen Herausforderungen erforschen.

Ihr

Prof. Dr. Heyo K. Kroemer

Vorstandsvorsitzender der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,



„Es ist nicht gesagt, dass es besser wird, wenn es anders wird. Wenn es aber besser werden soll, muss es anders werden.“

Dieser Ausspruch von Georg Christoph Lichtenberg (1742-1799), Aphoristiker und in Göttingen lehrender Physiker, entstand rund um die Geschichte, dass in einem der Hörsäle ein altes, etwas klappriges Katheder durch ein neues, schickeres Modell ersetzt wurde. Als Lichtenberg das neue Katheder zum ersten Mal sah, untersuchte er es sorgfältig, setzte sich, klopfte darauf, und sagte dann trocken zu seinen Studenten: *„Nun, meine Herren, das Katheder ist anders geworden, aber ob es auch besser ist, das wird sich erst noch zeigen.“*

Sein Ausspruch erinnert uns daran, dass nicht jede Neuerung zu einem Fortschritt führt, aber dass echter Fortschritt ohne Veränderung unmöglich ist. Das gilt auch für die moderne Gesundheitsforschung, die einem rasanten Wandel unterworfen ist. Das Zusammenspiel von schier unendlich großen Datenmengen aus Krankenversorgung und Forschung mit modernen Verfahren der Künstlichen Intelligenz hat in nur wenigen Jahren die Gesundheitsforschung vollständig auf den Kopf gestellt.

Nur weil etwas neu und anders ist, bedeutet das nicht automatisch, dass es auch besser ist. Es kommt darauf an, ob die Veränderung tatsächlich eine Verbesserung darstellt. Der Fokus dieser Ausgabe verspricht mit *„Gesundheit im Wandel!“* spannende und überzeugende Einblicke in die bunte, neue Welt der datengetriebenen Gesundheitsforschung, die durch die rasanten Entwicklungen in der Künstlichen Intelligenz noch einmal befeuert wurde. So können wir bestaunen, wie KI die Medikamentenentwicklung befeuert, den internationalen Austausch von Algorithmen ermöglicht und dazu beiträgt die Diversität in Gesundheitsdatensammlungen zu erhöhen.

Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen und spannende Momente bei der Lektüre der 16. Ausgabe der gesundhyte.de.




Ihr

Roland Eils

Chefredakteur gesundhyte.de

Inhalt

Grußwort	3	
Prof. Dr. Veronika von Messling, Bundesministerium für Bildung und Forschung		
Grußwort	4	
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Vorstandsvorsitzender der Charité – Universitätsmedizin Berlin		
Vorwort	5	
Prof. Dr. Roland Eils, Chefredakteur gesundhyte.de		
Kann KI uns bei der Entwicklung neuer Arzneimittel helfen?	8	
Eine Darstellung aus Sicht der Strukturbio­logie von Gregor Popowicz		
KI für die Arzneimittelentwicklung	13	
Anwendungen, Potenziale und Herausforderungen von Klemens Budde, Jean-Enno Charton, Björn Eskofier, Dagmar Krefting, Maren Lang, Wolfgang Nejd, Matthieu-P. Schapranow und Thomas Zahn		
Meldungen aus dem BMBF	18	
Digitale Innovationen für eine verbesserte Patientenversorgung im ländlichen Raum	22	
Eine IT-Plattform als Brücke zwischen Uniklinik, Arztpraxen, Krankenhäusern und Patienten von Torsten Panholzer		
Leberkrebs erkennen und vorbeugen	26	
LiSyM-Cancer: Ein systemmedizinisches Forschungsnetzwerk zur Früherkennung und Prävention von Leberkrebs von Ina Biermayer, Sebastian Burbano de Lara, Steven Dooley, Susan Eckerle, Ursula Klingmüller, Beat Müllhaupt und das LiSyM-Krebs Netzwerk		
Austauschprogramm für Algorithmen	31	
Verteiltes Lernen mittels KI in Deutschen Kliniken von Malte Tölle, Tim Seidler, Tim Friede, Sandy Engelhardt und das DZHK FLOTO-Konsortium		
Revolutionierung der Herz-Kreislauf-Versorgung	35	
Berliner Kooperation setzt neue Maßstäbe von Stavroula Deoudi und Vivien Schubert		
News aus dem BIH	38	
Systemmedizinische Forschung in Lymphomen und Leukämien	42	
Der Blick auf die Tumorumgebung und die Medikamentensensitivität im Labor helfen, Therapien zu verbessern von Peter-Martin Bruch, Nora Liebers und Sascha Dietrich		

<p>Frischer Wind in der Systemmedizin – Nachwuchs gestaltet die Zukunft</p> <p>Gespräche mit Silke Szymczak und Julie George</p> <p>Die Interviews führte Silke Argo</p>	48	 
<p>Standard ist der Mann mittleren Alters</p> <p>Ein Interview zum Thema Diversität in der Medizin mit Sophie Van Linthout</p> <p>Das Interview führte Katharina Kalhoff</p>	56	
<p>baseTraCE</p> <p>Das Mitmachprojekt für die Aus-, Fort- und Weiterbildung in der Medizininformatikinitiative von Dagmar Krefting und Carolin Bittner</p>	63	
<p>Events</p> <p>Internationale Aufmerksamkeit für BIH-Ausstellung „Berlin - Hauptstadt der Wissenschaftlerinnen“</p>	66	
<p>Events</p> <p>Diversithon an Deck der MS Wissenschaft</p>	68	
<p>Events</p> <p>SBHD 2024 Moderne Wissenschaft in traditionsreichem Saal</p>	70	
<p>News</p> <p>Community Building zur Krankheitsmodellierung</p>	72	
<p>News</p> <p>Die neue CHARITÉ-Staffel springt ins Jahr 2049</p>	74	
<p>News</p> <p>HDP4Germany – Nationaler Zugang zu Gesundheitsdaten für den EHDS</p>	76	
<p>Impressum</p>	77	
<p>Wir über uns</p>	78	
<p>Kontakt</p>	79	

Kann KI uns bei der Entwicklung neuer Arzneimittel helfen?

Eine Darstellung aus Sicht der Strukturbiologie

von Gregor Popowicz

KI verändert jeden Aspekt des Lebens in einer Weise, die nur mit der Internetrevolution verglichen werden kann. Trotz Ängsten und ethischen Bedenken entwickelt sich die Technologie weiter und erstaunt uns fast täglich mit neuen Fähigkeiten. Zu unserer Überraschung ist uns bei der Entdeckung neuer Medikamente noch kein KI-Durchbruch gelungen. Die Komplexität der Entwicklung eines neuen Medikaments scheint bisher jenseits der KI-Fähigkeiten zu liegen. Aber wird das so bleiben? Oder stehen wir kurz davor, dass die KI neue Medikamente gegen bisher unheilbare Krankheiten entdeckt?

Die Welt braucht neue Medikamente, und zwar schneller. In den Entwicklungsländern gibt es immer noch schwerwiegende unheilbare Krankheiten, und in Ländern mit hohem Entwicklungsstand werden die Probleme der Arzneimittelresistenz immer ernster und lebensbedrohlicher. Klimaveränderungen führen zu einer verstärkten Ausbreitung von Tropenkrankheiten in der ganzen Welt. Dennoch wurden in den letzten zehn Jahren jährlich nur etwa 50 neue Medikamente zugelassen. Gleichzeitig explodieren die Kosten für die Entwicklung von Medikamenten und erreichen 1 bis 3 Milliarden USD. Dies ist vor allem auf die Kosten für gescheiterte Projekte zurückzuführen.

Zweifellos ist diese Situation alles andere als optimal. Es werden verschiedene Mittel zur Verbesserung dieser erschreckenden Situation vorgeschlagen und eingesetzt. Große Hoffnung setzt man auf die Einführung von com-

putergestützten Methoden in der Arzneimittelforschung. Die Computersimulation der Arzneimittelwirkung im Körper kostet nur einen winzigen Bruchteil der tatsächlichen experimentellen Kosten, erfordert kein Nasslabor und keinen komplexen Verwaltungsaufwand für chemische und biologische Sicherheit, Ethik und Laborverwaltung. Die zunehmende Beteiligung von Computermethoden an der Arzneimittelentdeckung bietet daher die Möglichkeit, die Kosten und die Eintrittsbarriere in die Arzneimittelentdeckung zu senken und so den Prozess zu demokratisieren und nicht nur finanziell und administrativ privilegierten Akteuren die Teilnahme zu ermöglichen. Außerdem können sich alle Beteiligten auf risikoreichere Strategien einlassen, da sie bei einem Scheitern des Projekts weniger Ressourcen verlieren.

Ziel- oder phänotypbasierte Entwicklung?

Die Entdeckung von Arzneimitteln erfolgt auf zwei ganz unterschiedlichen Wegen. Beim phänotypischen Ansatz wird das Verhalten eines biologischen Krankheitsmodells beobachtet: Zellen, Gewebe, Organoide, *ex-vivo* oder *in-vivo* Modelle. Das genaue molekulare Ziel ist in der Regel von untergeordneter Bedeutung, solange der beobachtete Phänotyp erwünscht ist. Dagegen nutzt der Target-basierte Ansatz die bekannte, mechanistische Funktion eines bestimmten molekularen Zielobjekts, um die Arzneimittelentdeckung darauf zu konzentrieren. Ein hervorragendes Beispiel ist das fehlgesteuerte Bcr-Abl-Kinaseprotein, das die chronische myeloische Leukämie verursacht. Die gezielte Hemmung von Bcr-Abl durch einen kleinen Molekülinhibitor wie z. B. Imatinib (Gleevec; Abbildung 1) führte bei 98% der Patienten in einer fünfjährigen Studie zu einem vollständigen hämatologischen Ansprechen (Kurzrock *et.al.*, 2003). Während in der Vergan-

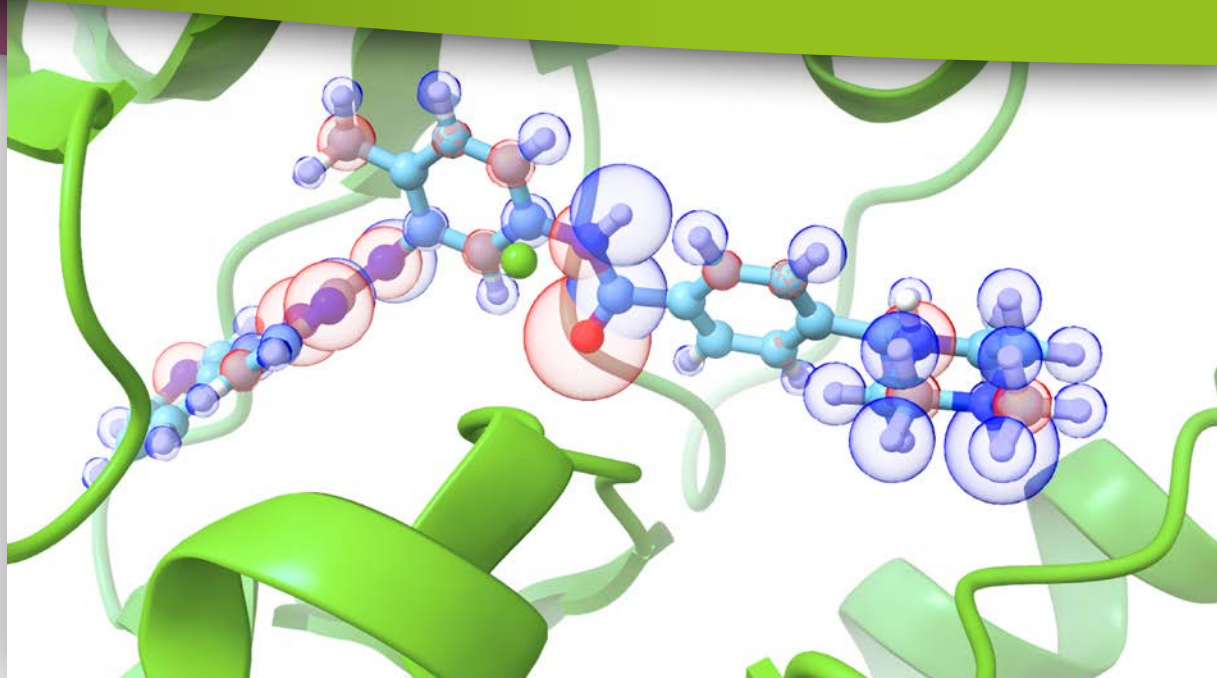


Abbildung 1: Die molekulare Struktur von Imatinib (Gleevec), gebunden an sein biologisches Ziel – eine abnorme, onkogene Kinase Bcr-Abl. Die transparenten Kugeln zeigen die mit Hilfe der Quantenchemie berechnete partielle Wechselwirkungsenergie (rot – abstoßend, blau – anziehend). Trotz der Präzision des Wechselwirkungsmodells auf atomarer Ebene kann sein dynamisches Verhalten mit klassischen Methoden nicht vollständig und mit ausreichender Genauigkeit modelliert werden. (Quelle: Grzegorz Popowicz).

genheit die phänotypische Entwicklung mehr zugelassene Arzneimittel hervorbrachte, gewinnt die Target-basierte Entwicklung immer mehr an Popularität.

Der Target-basierte Ansatz beinhaltet in der Regel die Strukturbiologie der untersuchten Moleküle. Hier wird die dreidimensionale Struktur des Biomoleküls zusammen mit den Arzneimittelkandidaten mit biophysikalischen Mitteln untersucht. Im Optimalfall ist es möglich, eine atomar aufgelöste Struktur zu erhalten, die alle Wechselwirkungen zwischen dem biomolekularen Ziel und dem Arzneimittel erklärt. Natürlich würde man erwarten, dass mit solch präzisen Strukturinformationen die Entwicklung eines neuen Moleküls eine einfache Aufgabe wäre. Wenn man den genauen Aufbau eines Schlosses kennt, sollte es ein Leichtes sein, einen Schlüssel zu entwerfen. Doch die Bindung zwischen Medikament und Biomolekül ist ein komplexes, dynamisches Phänomen, das eine Interpretation auf Quantenebene erfordert, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Aufgrund des dynamischen Charakters der Wechselwirkung, der durch den Bindungspartner verursachten Veränderungen und der experimentellen Artefakte ist unser Verständnis der Bindung zwischen Arzneimittel und Biomolekül nicht präzise genug, um sich bei der Entdeckung von Arzneimitteln voll darauf verlassen zu können.

Die Quantenphysik als Retter in der Not

Frühe Computermodelle wandten die Newtonsche Physik an und behandelten die molekularen Kräfte als eine Reihe von Federn, die die Atome in verschiedenen Dimensionen drücken (Kraftfelder). Dieser Ansatz ermöglicht zwar die Untersuchung der Dynamik großer biomolekularer Systeme, liefert aber nur ein sehr grobes Bild der intermolekularen Wechselwirkungen. Die nächste Präzisionsstufe umfasst die Analyse der Elektron-Elektron-Wechselwirkungen innerhalb des Systems, die in der Regel eine approximative Lösung der differentiellen Schrödinger-Gleichung liefert. Der Quantenansatz für ein hochdynamisches System mit vielen Parametern ist daher rechenaufwändig und anfällig für Fehlinterpretationen. All diese Faktoren schränken den Nutzen von Strukturdaten bei der Arzneimittelentdeckung ein. Während die Struktur den medizinischen Chemikern zeigt, wie sie offensichtliche Fehler bei der Entwicklung eines Medikaments vermeiden können, bietet sie kaum rationale Anhaltspunkte für dessen Verbesserung.

Hier bieten KI-basierte Lösungen die Möglichkeit, diese Probleme zu überwinden und die Wirksamkeit der Arzneimittelentdeckung erheblich zu verbessern. Es hat sich gezeigt, dass ein richtig konstruiertes KI-Modell die Physik eines Systems "verstehen" und auf einen minimalen

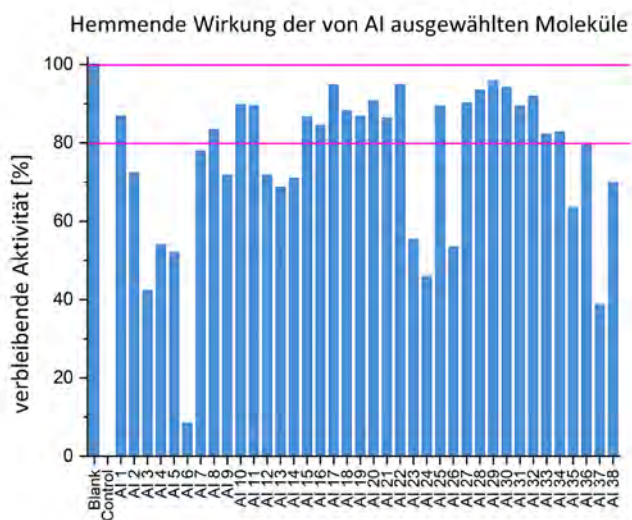
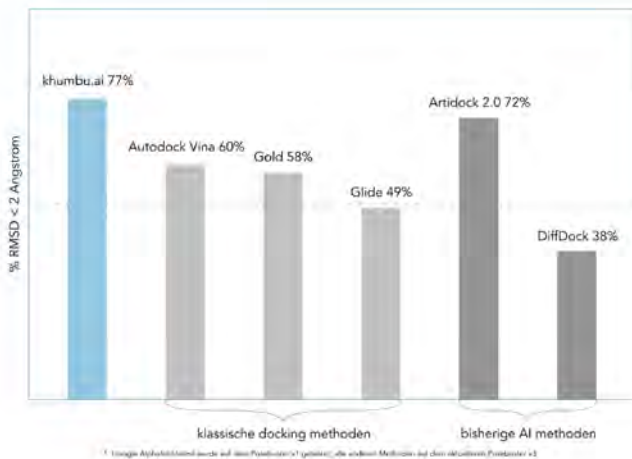


Abbildung 2: Genauigkeit der Vorhersage von Arzneimittel-Biomolekül-Bindungen. (oben) KI-Technologien, die vom Konsortium aus Helmholtz München und Khumbu.AI GmbH entwickelt wurden, ermöglichen eine höhere Präzision als gängige Softwaretools. (unten) Ergebnisse des KI-Screenings wurden experimentell getestet. Fast alle AI-selektierten Verbindungen reduzieren die Aktivität eines Zielbiomoleküls. (Quelle: Grzegorz Popowicz/Khumbu.AI GmbH).

Satz von Parametern reduzieren kann, die zur Beschreibung des Systems erforderlich sind (Chen *et al.*, 2022). Die Genauigkeit der Proteinstrukturvorhersage durch Systeme wie AlfaFold2 ist beeindruckend. Zwar können sie die Bindung kleiner Moleküle vorhersagen, doch liegt die Genauigkeit noch unter den Anforderungen der Arzneimittelentdeckung (Abbildung 2).

Unser Beitrag zur Arzneimittelforschung

Am Helmholtz München haben wir eine Reihe von Projekten durchgeführt, um die Genauigkeit von Berechnungswerkzeugen für die Arzneimittelentdeckung zu

verbessern. Das vom BMBF geförderte Projekt namens SUPREME basiert auf der Target Preference Mapping (TPM) Technologie, die von unserem Team bereits patentiert wurde. Im Prinzip verwenden wir KI-Modelle, um vorherzusagen, was sich der biomolekulare Rezeptor „wünscht“. Anstatt den Interaktionsmodus und die Energie vorherzusagen, „fragen“ wir das Biomolekül nach seinen Wünschen. Dieser Ansatz funktioniert sehr gut bei starren Zielmolekülen wie der antitumorale Bcr-Abl-Kinase. Dennoch gibt es Raum für Verbesserungen. Insbesondere der dynamische Charakter des Rezeptors muss noch berücksichtigt werden.

SUPREME zielt auf die Entwicklung neuer Krebstherapeutika mit Hilfe von KI-Methoden. Mit einem guten Verständnis der Dynamik des Targets und der elektronischen Eigenschaften der Liganden können wir nun dazu übergehen, tatsächliche Moleküle für unsere Targets zu erhalten und sie zu testen. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die durch KI-Screening ausgewählten Moleküle gegen eine Zielkinase aktiv sind, nicht aber gegen strukturell ähnliche Kinasen, die nicht angesteuert wurden. Damit können wir davon ausgehen, dass wir nicht nur einen hohen Screening-Erfolg erzielen, sondern auch in der Lage sind, Selektivitätsprobleme zu lösen.

Unsere Ergebnisse beim Einsatz der KI-TPM-Technologie wurden bereits an die Firma Khumbu.AI GmbH auslizenziert. Dies führte zur Entwicklung einer virtuellen Screening-Software, die in Bezug auf Genauigkeit und Geschwindigkeit alle Benchmark-Produkte einschließlich AlfaFold2 übertrifft. Das Unternehmen hat auch mehrere Arzneimittelkandidaten in der internen Pipeline.

Um eine neue Generation von KI-Modellen für die Arzneimittelentdeckung zu trainieren, haben wir ein öffentliches Trainingsarchiv namens MISATO (Molecular Interactions Structurally Optimized) eingerichtet (Abbildung 3). Dieser Datensatz enthält molekulardynamische Daten für fast 20 000 Biomoleküle und eine vollständige quantenchemische Charakterisierung ihrer zugehörigen kleinen Molekül-Inhibitoren. Wir sind zu dem Schluss gekommen, dass die Architektur der Biomoleküle, die nur aus wenigen Bausteinen (Aminosäuren, Nukleotide) besteht, von KI-Modellen auf atomarer Ebene erfolgreich

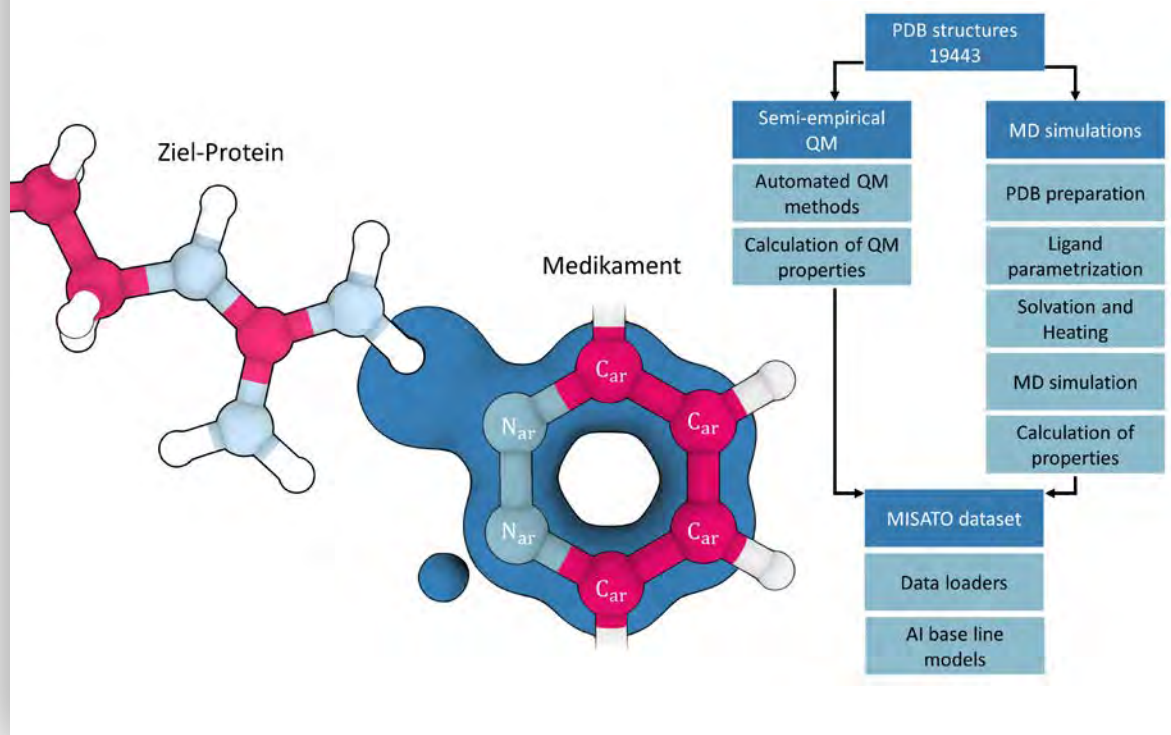


Abbildung 3: Das Konzept des MISATO-Datensatzes. Das Biomolekül (links) wird durch ein atomistisches, dynamisches Modell dargestellt. Das Arzneimittelmolekül wird durch seine vollständige elektronische Darstellung dargestellt, die aus quantenchemischen Berechnungen stammt. Die komplette Kuratierung und Bereitstellung des Datensatzes ist für einen einfachen Zugang optimiert. (Quelle: Grzegorz Popowicz).

erfasst werden kann. Andererseits erfordert die extrem vielfältige Architektur kleiner Moleküle eine vollständige elektronische (quantenchemische) Beschreibung. Diese Daten sind nun für KI-Entwickler mit nur zwei Zeilen Code verfügbar. Die Entwicklung von MISATO wurde im renommierten Nature Computational Sciences Journal veröffentlicht (Siebenmorgen *et al.*, 2024). Die Entwicklung des Datensatzes wurde als Community-Projekt vorangetrieben. Es versammelte ein aktives Team von KI-Experten und Enthusiasten aus der ganzen Welt. Um diesen Schwung zu nutzen, haben wir eine separate BMBF-Förderung im Rahmen des DATIpilot-Programms erhalten.

In den nächsten Schritten werden wir das Fragment-Screening und die de-novo-Ligandengenerierung in unser KI-System einbeziehen. Fragmente sind viel kleiner als arzneimittelähnliche Moleküle. Die begrenzte Masse bedeutet, dass die kombinatorische Vielfalt geringer ist. Die Fragmente sind auch freier in der Anpassung ihrer Form und Ausrichtung an das Ziel-Biomolekül. Dennoch ist es nicht einfach, ein Fragment zu einem potenten arzneimittelähnlichen Molekül zu entwickeln. Dies ist in

der Regel darauf zurückzuführen, dass es schwierig ist, Strukturinformationen für ein schwach bindendes Fragment zu erhalten. Das von uns entwickelte KI-System ist besonders genau bei der Bestimmung der Pose des gebundenen Fragments.

Mit einer genauen Vorhersage der Target-„Wünsche“ und der Fragment-Posen können wir versuchen, ein generatives KI-Modell zu erstellen, das uns neue chemische Moleküle als Arzneimittelkandidaten liefert.

Fazit

Die KI-Revolution steckt noch in den Kinderschuhen. Während bei der Verarbeitung und Erzeugung natürlicher Sprache und Bilddaten sowie bei der Vorhersage biomolekularer Strukturen enorme Fortschritte erzielt wurden, wartet die Welt noch immer auf die ersten KI-generierten Arzneimittel. Die Entwicklung solcher Modelle ist nicht trivial. Wir haben festgestellt, dass einer der limitierenden Schritte die Verfügbarkeit von kuratierten,



Die KI-Revolution steckt noch in den Kinderschuhen. Während bei der Verarbeitung und Erzeugung natürlicher Sprache und Bilddaten sowie bei der Vorhersage biomolekularer Strukturen enorme Fortschritte erzielt wurden, wartet die Welt noch immer auf die ersten KI-generierten Arzneimittel. Die Entwicklung solcher Modelle ist nicht trivial.
(Foto: AdobeStock Green Creator).

heuristisch ergänzten Interaktionsdaten ist, und haben MISATO entwickelt, um dieses Problem zu entschärfen. Gleichzeitig übertreffen die Biomolekül-Wirkstoff-Interaktionsmodelle bereits die Genauigkeit herkömmlicher Berechnungen. Wir hoffen, dass wir mit einigen weiteren Verbesserungen in die Lage versetzt werden, eine vollständig computergestützte Arzneimittelentdeckungspipeline zu entwickeln, deren Genauigkeit und Erfolgsraten den experimentellen Ansatz übertrifft.

Projektsteckbrief:

SURPREME – Superfeine Struktur- und Fragment-basierte Inhibitor-Gestaltung

Das Projekt wird seit 2021 gefördert über das Förderprogramm CompLS durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

SURPREME konzentriert sich auf die Entwicklung neuer, KI-basierter Software zur Analyse und Vorhersage von Biomolekül-Wirkstoff-Interaktionen. Diese bildet einen Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Medikamente.

www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/surpreme-superfeine-struktur-und-fragment-basierte-inhibitor-gestaltung-13651.php

Referenzen:

Kurzrock, R., Kantarjian, H.M., Druker, B.J. *et al.* (2003). Philadelphia ChromosomePositive Leukemias: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics. *Ann Intern Med.*2003;138:819-830. [Epub 20 May 2003].
doi:10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00010

Chen, B., Huang, K., Raghupathi, S. *et al.* (2022). Automated discovery of fundamental variables hidden in experimental data. *Nat Comput Sci* 2, 433-442. <https://doi.org/10.1038/s43588-022-00281-6>

Siebenmorgen, T., Menezes, F., Benassou, S. *et al.* (2024). MISATO: machine learning dataset of protein-ligand complexes for structure-based drug discovery. *Nat Comput Sci* 4, 367-378. <https://doi.org/10.1038/s43588-024-00627-2>

Kontakt:



Dr. Grzegorz Maria Popowicz

Gruppenleiter – Gruppe für Struktur-basierte Wirkstoffforschung
Institut für Strukturbiologie – Molecular Targets and Therapeutics Center
Helmholtz München
grzegorz.popowicz@helmholtz-munich.de

www.helmholtz-munich.de/en/stb/research-groups/popowicz-lab

KI für die Arzneimittelentwicklung

Anwendungen, Potenziale und Herausforderungen

von Klemens Budde, Jean-Enno Charton, Björn Eskofier, Dagmar Krefting, Maren Lang, Wolfgang Nejd, Matthieu-P. Schapranow und Thomas Zahn

Die Arzneimittelentwicklung ist komplex und zeitaufwendig: Von den Anfängen bis hin zur Markteinführung vergeht oft mehr als ein Jahrzehnt mit durchschnittlichen Entwicklungskosten von etwa 2,8 Mrd. US-Dollar. Dieser Prozess kann durch Anwendung von Künstlicher Intelligenz (KI) effizienter gestaltet werden, indem jahrelange Arbeit und kostspielige Investitionen eingespart werden. Anwendungsbeispiele sind z. B. systematische Analysen bei dem Auffinden geeigneter Wirkstoffkandidaten oder der Umsetzung klinischer Studien. Der Beitrag skizziert Voraussetzungen bei der Nutzung von KI in der Arzneimittelentwicklung, entstehende Potenziale, aber auch aktuelle Herausforderungen.

Herausforderungen in der Arzneimittelentwicklung

Für die moderne medizinische Versorgung sind Arzneimittel unverzichtbar; in Deutschland wird bei jedem Arztbesuch durchschnittlich ein Arzneimittel verordnet. Allerdings zeigt sich in der Arzneimittelentwicklung seit den 1950er-Jahren ein klarer Trend: Die Entwicklung neuer Arzneimittel wird immer teurer. Im Durchschnitt entstehen für jedes neue Arzneimittel Entwicklungskosten von ca. 2,8 Milliarden US-Dollar (ca. 2,3 Mrd. EUR); dabei sind auch die Kosten für eine Vielzahl von Wirkstoffkandidaten miteinberechnet, die es nicht bis zur Marktreife schaffen. Im Gegensatz zum Mooreschen Gesetz halbiert sich somit die Produktivität im Bereich der Wirkstoffentwicklung mittlerweile alle fünf Jahre, was entsprechend als Eroom-sches Gesetz bezeichnet wird (Scannell *et al.*, 2012).

Gründe dafür sind unter anderem die immer komplexer werdenden Produkte und Studiendesigns, die steigenden Anforderungen für Dokumentation und Sicherheit während der Entwicklung und die Rekrutierung von Teilnehmenden für klinische Studien.

Neben den wirtschaftlichen Herausforderungen für Unternehmen der pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie entstehen dadurch auch Nachteile für Patientinnen und Patienten. Der Kostendruck führt dazu, dass in der Entwicklung vor allem vermeintlich hochrentable Krankheitsbilder fokussiert werden. Seltene Erkrankungen, die nur verhältnismäßig wenige Personen in einer Population treffen, sind wirtschaftlich weniger attraktiv. In Deutschland entfielen 2021 fast 50 Prozent der klinischen Studien zur Erprobung von neuen Arzneimitteln auf Krebserkrankungen und immunologische Erkrankungen.

Der Einsatz von Künstlicher Intelligenz (KI) findet mittlerweile auch in der Pharmaindustrie immer breitere Anwendung, um solche Herausforderungen zu adressieren. Dies liegt an den vor allem seit 2017 zahlreichen technologischen Entwicklungen in diesem Bereich. Laut einer Umfrage nutzt fast jedes vierte Pharmaunternehmen KI in der Wirkstoffentwicklung (Schulte, 2022). Eine Analyse zeigt zudem, dass, je nach verfügbarem Vorwissen zum Entwicklungsziel, zeitliche und finanzielle Einsparungen von 25 bis 50 Prozent in der Arzneimittelentwicklung durch KI möglich sind (BCG, 2023).

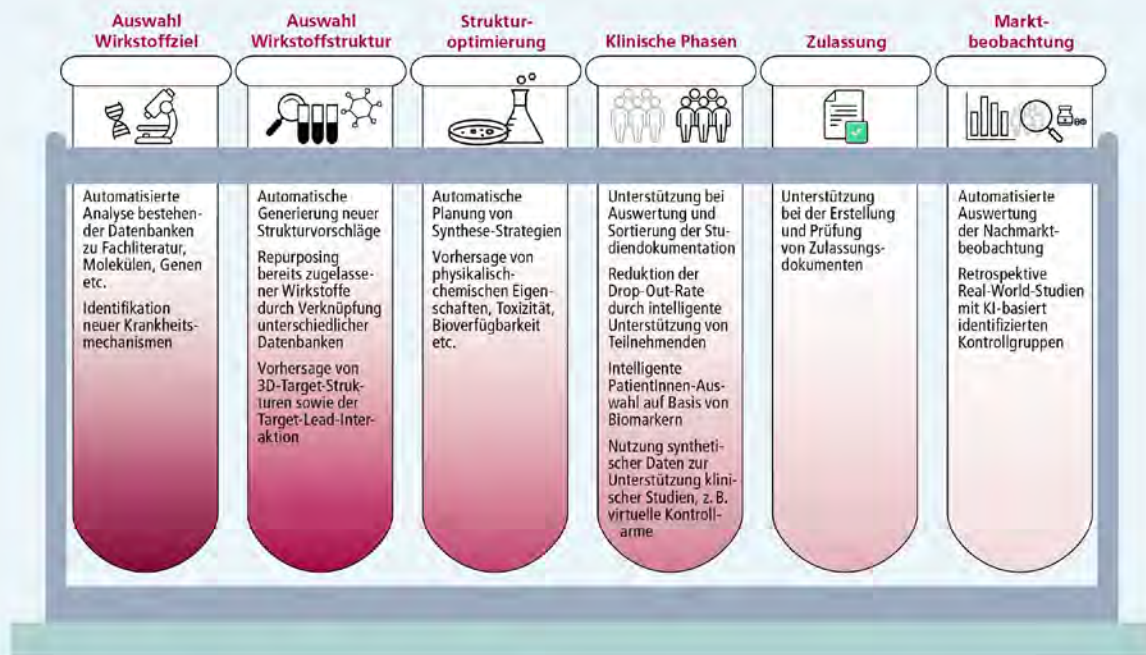


Abbildung 1: Anwendungsmöglichkeiten für KI in den einzelnen Phasen der Wirkstoffentwicklung. (Quelle: Budde, K. *et al.*, 2024).

Ansatzpunkte für KI in der Arzneimittelentwicklung

Die Arzneimittelentwicklung folgt den folgenden Phasen: Von einem großen Pool an möglichen Wirkstoffkandidaten und deren Kombination wird die Auswahl im voranschreitenden Prozess immer weiter eingeeengt, bis am Ende ein bestimmter Wirkstoff oder eine bestimmte Wirkstoffkombination eine Marktzulassung erhält. Ausgehend von der Identifikation des Wirkstoffziels (Targets) zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, werden verschiedene Wirkstoffkandidaten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit getestet (Screening) und ihre Struktur bezogen auf die pharmakologischen Eigenschaften optimiert. In den klinischen Phasen werden die Dosierung und Wirksamkeit des Arzneimittels sowie bei der Einnahme eventuell auftretende Nebenwirkungen untersucht. Danach erfolgt die Zulassung sowie die Marktbeobachtung bezogen auf die Arzneimittelsicherheit. Die Nutzung von KI kann hier in allen Phasen Mehrwerte erzielen (DPI, 2022) (siehe Abbildung 1).

Die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten von KI im Bereich der Arzneimittelentwicklung werden im Folgenden an drei konkreten Beispielen verdeutlicht. Die von DeepMind entwickelte Software AlphaFold, auch der Nachfolger AlphaFold2, ermöglicht die KI-basierte Vorhersage von Proteinstrukturen, deren Kenntnis als Angriffsziele von Arzneimitteln für deren Entwicklung essenziell ist, innerhalb weniger Stunden mit hoher Genauigkeit. Um eine vergleichbare Genauigkeit und Auflösung zu erzielen, mussten diese Strukturen bisher experimentell in teils monatelanger Arbeit erforscht werden. Das Biotechnologieunternehmen Insilico Medicine aus den USA konnte die Entwicklung eines Wirkstoffkandidaten gegen Fibrose bis zur präklinischen Phase durch KI-Unterstützung für weniger als 850.000 US-Dollar durchführen, im Vergleich zu durchschnittlichen Kosten von etwa 664 Millionen US-Dollar in der klassischen Entwicklung. Das Pharmatech-Unternehmen Standigm aus Südkorea hat eine KI-basierte Plattform zur Identifikation von Arzneimitteln mit neuen Wirkmechanismen entwickelt, die eine Identifikation dieser Strukturen innerhalb von durchschnittlich sieben Monaten im Vergleich zu typischerweise 30 Monaten ermöglicht (DPI, 2022).

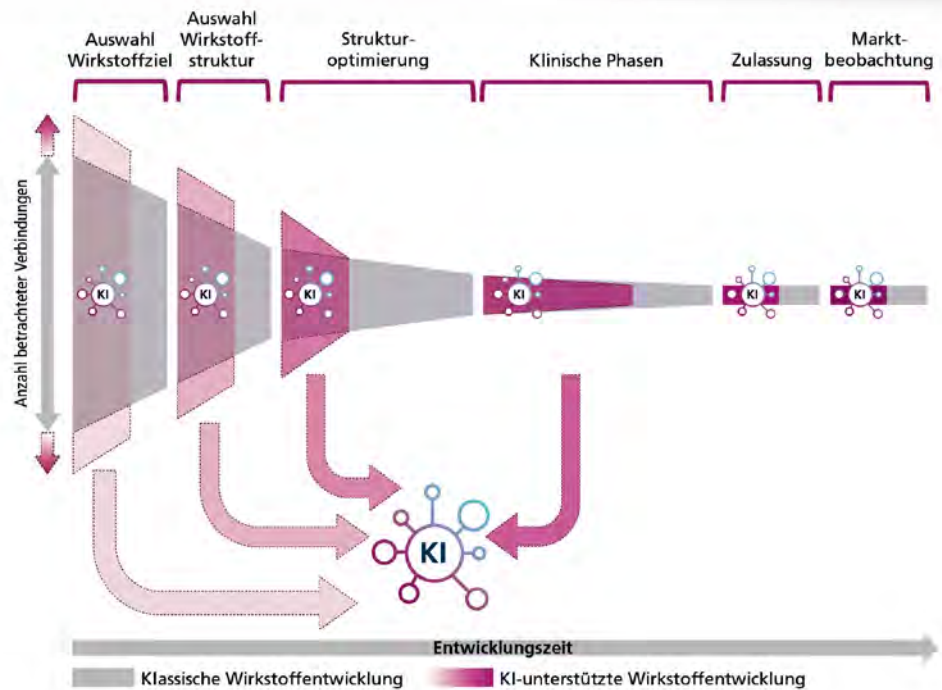


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Vorteile des KI-Einsatzes in der Wirkstoffentwicklung über alle Entwicklungsphasen hinweg: kürzere Entwicklungsphasen, mehr zugängliche Moleküle sowie die Nutzbarmachung aller generierten Daten zum Training der KI. (Quelle: Budde, K. et al., 2024).

Abbildung 2 zeigt die Vorteile der Nutzung von KI in der Arzneimittelentwicklung. Grundsätzlich können durch Nutzung von KI deutlich mehr Moleküle während der frühen Phasen der Entwicklung analysiert werden, sowohl bezogen auf Targets als auch auf mögliche Wirkstoffkandidaten. Bisher wurden erst knapp 700 nutzbare Targets für die Wirkstoffentwicklung im Menschen identifiziert, während ausgehend von KI-gestützten Vorhersagen potenziell mehr als 10.000 krankheitsrelevante Proteine durch Wirkstoffe beeinflussbar sind. Bezogen auf mögliche Wirkstoffstrukturen enthalten klassische Screening-Bibliotheken in pharmazeutischen Unternehmen nur einige Millionen Verbindungen, während KI teilweise auf die Daten mehrerer hundert Millionen Verbindungen für die Entwicklung zugreifen kann und virtuelle Screening-Bibliotheken sogar mehrere Milliarden Verbindungen enthalten können. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass diese Verbindungen teilweise nicht so umfassend charakterisiert sind wie in realen Bibliotheken.

Neben den zusätzlich zugänglichen Molekülen erlaubt die Nutzung von KI eine deutlich effizientere und potenziell schnellere Wirkstoffentwicklung. Dies gilt für alle

Entwicklungsphasen, da viele zeit- und arbeitsintensive Schritte im Labor künftig vorab in silico simuliert oder zumindest teilweise unterstützt werden können.

In der klassischen Wirkstoffentwicklung entsteht in der Entwicklung im Schnitt aus 10.000 Verbindungen zu Beginn ein zugelassenes Arzneimittel. Aber auch zu den restlichen Verbindungen, die zwar die Entwicklungskriterien nicht erfüllen und daher in der Entwicklung nicht weiterverfolgt werden, wurden wichtige Daten erhoben. Durch Einbindung von KI in den Entwicklungsprozess könnten die Daten auch dieser Verbindungen nutzenbringend für die Verbesserung des Modells durch eine Erweiterung der Datenbasis zum Training genutzt werden.

Potenziale und Herausforderungen

Durch die Nutzung von KI in der Arzneimittelentwicklung entstehen neue Herausforderungen aber auch Potenziale bezogen auf die wirtschaftliche Umsetzung, die notwendige Datenverfügbarkeit sowie die zugehörige Regulatorik.

Für Unternehmen bieten sich Möglichkeiten für neue Geschäftsmodelle sowie zum Aufbau eines digitalen Ökosystems zur gemeinschaftlichen Datennutzung, vorausgesetzt es besteht die Bereitschaft und Möglichkeit zur Datenteilung, ohne dass die Wettbewerbsfähigkeit der Unternehmen beeinträchtigt wird. Hier könnte der Austausch von Metadaten einen Mittelweg darstellen, indem beispielsweise nicht die tatsächlichen Strukturen der jeweiligen Wirkstoffe geteilt werden, sondern nur die chemischen Unterschiede zwischen Molekülen.

Die Arzneimittelentwicklung mit KI profitiert vor allem durch eine erweiterte Verfügbarkeit von Daten zur menschlichen Biologie, also Daten von Patientinnen und Patienten. Dabei bilden insbesondere sensible Daten, z. B. aus Genomanalysen, die Basis für personalisierte Therapieansätze. Dies setzt allerdings auch die Bereitschaft in der Bevölkerung zur Datenweitergabe insbesondere an die Industrie voraus.



Bezogen auf die Regulatorik führt die Nutzung von KI in der Arzneimittelentwicklung durch schnellere Entwicklungszyklen potenziell zu mehr Anträgen und gesteigerten Aufwänden. KI kann hier aber auch durch die Behörden selbst genutzt werden, um Prüfungsprozesse zu beschleunigen oder Zulassungsverfahren dynamischer zu gestalten.

Ausblick: Förderung von Datenverfügbarkeit und Weiterentwicklung der Regulatorik

Zur Hebung der Potenziale von KI in der Arzneimittelentwicklung gibt es unterschiedliche Ansatzpunkte im Bereich der Datenverfügbarkeit für Forschung und Entwicklung sowie bezogen auf die regulatorischen Rahmenbedingungen der Arzneimittelzulassung. Die Datenverfügbarkeit könnte durch einen erweiterten Datenaustausch sowohl zwischen Behörden und Unternehmen (z. B. die in Phase IV an das BfArM übermittelten Daten) aber auch zwischen Unternehmen (z. B. Teilung Daten aus Placebo-Gruppen in klinischen Studien) gefördert werden. Weitere Ansatzpunkte zur Steigerung der Datenverfügbarkeiten sind die Verfügbarmachung von Genomdaten für die Forschung oder die Nutzbarmachung von Versorgungsdaten, die nach der Zulassung von Arzneimitteln erfasst werden, sogenannte Real World Evidence (RWE). Dafür müssen jedoch einheitliche international anerkannte Datenformate und Standards zur Erhebung dieser Daten und Ontologien zur Harmonisierung der Daten aus verschiedenen Gesundheitssystemen und Ländern verwendet werden, damit die Interoperabilität

Der Artikel entstand auf Grundlage des Whitepapers **Arzneimittel mit KI entwickeln: Von der Idee bis zur Zulassung**. München, 2024. Es wurde erstellt von Mitgliedern der Arbeitsgruppe Gesundheit, Medizintechnik, Pflege der Plattform Lernende Systeme. https://doi.org/10.48669/pls_2024-1 (Quelle: Budde, K. et al., 2024).

und internationale Anschlussfähigkeit sichergestellt wird. Generell ist bei der Nutzung von Patientendaten allerdings die Vermeidung von Verzerrungen (Bias) in der Datenbasis zu beachten, da diese von der KI potenziell repliziert werden. Dafür braucht es konkrete Details zur verwendeten Datenbasis eines KI-Modells, Richtlinien für die Nutzung von KI-Modellen, sowie die Weiterentwicklung von Methoden zur Bias-Erkennung.

Die Regulatorik im Kontext von Arzneimitteln sollte weiter entwickelt werden im Hinblick auf eine gleichwertige Berücksichtigung und rechtssicheren Nutzbarmachung der Ergebnisse aus der KI-unterstützten Arzneimittelentwicklung z. B. hinsichtlich der Nutzung kleinerer Studiengruppen auf Basis einer intelligenten Patientenauswahl oder der KI-basierten Identifikation von Surrogat-Parametern als klinische Endpunkte.

Referenzen:

Scannell, J. W., Blanckley, A., Boldon, H. and Warrington, B. (2012). Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat. Rev. Drug Discov.* 11, 191-200. <https://www.nature.com/articles/nrd3681>

Schulte, A. (2022) Pharmaindustrie nutzt Künstliche Intelligenz zur Arzneimittelforschung. <https://www.handelsblatt.com/technik/medizin/neue-medikamente-pharmaindustrie-nutzt-kuenstliche-intelligenz-zur-arzneimittelforschung/28161478.html>

BCG – Boston Consulting Group (2023). Unlocking the Potential of AI in Drug Discovery. <https://web-assets.bcg.com/86/e5/19d29e2246c7935e179db8257dd5/unlocking-the-potential-of-ai-in-drug-discovery-vf.pdf>

Budde, K. *et al.* (2024). Arzneimittel mit KI entwickeln: Von der Idee bis zur Zulassung. Anwendungen, Potenziale und Herausforderungen. Whitepaper aus der Plattform Lernende Systeme, München. https://doi.org/10.48669/pls_2024-1

DPI – Deep Pharma Intelligence (2022). Artificial Intelligence for Drug Discovery Landscape Overview Q4 2022. <https://www.deep-pharma.tech/ai-in-dd-q4-2022>



Die Arzneimittelentwicklung mit KI profitiert vor allem durch eine erweiterte Verfügbarkeit von Daten zur menschlichen Biologie, also Daten von Patientinnen und Patienten. Dabei bilden insbesondere sensible Daten, z. B. aus Genomanalysen, die Basis für personalisierte Therapieansätze. Dies setzt allerdings auch die Bereitschaft in der Bevölkerung zur Datenweitergabe insbesondere an die Industrie voraus. (Foto: AdobeStock C Malambo peopleimages).

Kontakt:



Prof. Dr. med. Klemens Budde

ist Co-Leiter der Arbeitsgruppe „Gesundheit, Medizintechnik, Pflege“ der Plattform Lernende Systeme und Leitender Oberarzt an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

klemens.budde@charite.de

https://nephrologie-intensivmedizin.charite.de/metasperson/person/address_detail/prof_dr_med_klemens_budde/



Meldungen aus dem BMBF

Gefährliche Gehirntumore – Computermodell ermittelt indivi- duelles Rückfallrisiko

Das Glioblastom ist die häufigste Form eines bösartigen Gehirntumors. In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 4.800 Menschen daran. Oft wächst der Tumor über einen längeren Zeitraum hinweg unbemerkt; wenn erste Symptome wie Sehstörungen oder epileptische Anfälle auftreten, kann das Glioblastom schon einen Durchmesser von mehreren Zentimetern erreicht haben. Nach der Diagnose wird der Gehirntumor zunächst operativ entfernt – sofern seine Lage dies erlaubt. Dann folgen Strahlen- und Chemotherapien. Doch trotz dieser intensiven Erstbehandlung liegt die Lebenserwartung vieler Betroffener bei weniger als zwei Jahren. In vielen Fällen kehrt der Tumor sogar bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Operation zurück. Ein internationales Forschungsteam mit Partnerinstitutionen aus Deutschland, Luxemburg, Frankreich und Italien entwickelt ein Computermodell, das das individuelle Rückfallrisiko jedes einzelnen Erkrankten vorherzusagen soll, um schneller gegensteuern zu können. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt das Projekt im Rahmen der europäischen Fördermaßnahme ERACoSysMed.

Es gibt gleich mehrere Gründe, warum die Behandlung von Glioblastomen so schwierig ist. Chemotherapeutika schlagen häufig nicht bei allen Zellen des Tumors gleich gut an, weil diese sehr variabel und damit teilweise sehr widerstandsfähig sind. Die Folge: Durch die Behandlung werden nicht immer

alle Areale des Gehirntumors erreicht. Ähnlich ist dies bei der Wirkung der Strahlentherapie, auf die die Tumorzellen ebenfalls unterschiedlich reagieren können. Hinzu kommt, dass sich im Randbereich von Glioblastomen einzelne Zellen auch im umliegenden, noch gesunden Gewebe ausbreiten. Wenn Glioblastome in Hirnregionen liegen, die für die Hirnfunktion besonders wichtig sind, können diese Ausläufer des Tumors bei einer Operation nicht vollständig entfernt werden.

Zellen am Tumorrand entscheidend für Krankheitsverlauf

Generell können Chirurgen und Chirurgen einen Gehirntumor nicht wie an anderen Stellen des Körpers mit einem großzügigen Sicherheitsabstand entfernen. Denn neben der Entfernung des Tumors gilt es, eine Schädigung des Gehirns zu vermeiden. „Trotz optimierter Operationsverfahren bleibt fast unausweichlich ein kleiner Rand zurück, der vom Tumor als Ausgangspunkt in das übrige Gewebe genutzt werden könnte“, erklärt Projektkoordinator Dr. Peter Raab von der Medizinischen Hochschule Hannover. Der Neuroradiologe und seine Kolleginnen und Kollegen des internationalen Forschungsteams interessieren sich daher vor allem für das Verhalten der Glioblastom-Zellen am Tumorrand. „Denn das kann entscheidend sein für das weitere Verhalten des Tumors“, so Raab. „Je präziser wir hierfür eine Prognose stellen können, desto genauer kann die Nachsorge angepasst und die Therapieplanung optimiert werden.“

Um das Verhalten der Tumorzellen möglichst treffsicher vorhersagen zu können, haben die Forschenden mithilfe neuer computerbasierter Methoden unterschiedliche Daten von Patientinnen und Patienten analysiert und ausgewertet.



Glioblastome treten in allen Hirnregionen auf. Das macht Operationen oftmals schwierig, weil wichtige Funktionen des Gehirns durch den Eingriff beeinträchtigt werden könnten.

Mit diesen großen Datenmengen, unter anderem aus Schnittbilduntersuchungen des Tumors und Informationen aus den histologischen Untersuchungen des Gewebes vom Tumorrand, haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ein Computermodell „gefüttert“ und trainiert. Hierbei kam ihnen die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den einzelnen biomedizinischen Fachdisziplinen auf der einen sowie mit Expertinnen und Experten aus Mathematik und Bioinformatik auf der anderen Seite zugute.

Zeitpunkt der Therapie optimieren

Besteht die Gefahr, dass der Tumor an derselben Stelle wieder nachwächst? Hat sich das Glioblastom bereits im umliegenden Gewebe ausgebreitet? Künftig soll das datenbasierte Modell diese und weitere zentrale Fragen zu jeder und jedem einzelnen Erkrankten im Rahmen der Nachsorge beantworten und so individuelle Risikoeinschätzungen für den weiteren Verlauf der Krankheit ermöglichen. „Dieses neu gewonnene Wissen wird wesentlich dazu beitragen, künftige Therapieentscheidungen zu verbessern und den Zeitpunkt für Nachsorgeuntersuchungen, weitere Operationen sowie den Einsatz von Strahlen- und Chemotherapien zu optimieren“, sagt Raab. In den beteiligten medizinischen Zentren in Hannover und Luxemburg könnte das Analysetool bald schon zum Einsatz kommen. In einigen Jahren, so hoffen die Forschenden, könnte der neue Ansatz dann auch weit verbreitet in der klinischen Praxis genutzt werden. Bis dahin wollen sie das Modell auf Basis weiterer Datensätze stetig verbessern.

Doch schon jetzt eröffnen sich weitere Perspektiven. Im Rahmen des Projekts hat das Forschungsteam auch die Interaktion der Tumorzellen mit den Abwehrzellen im Gehirn untersucht. „Wir haben Hinweise gefunden, dass bestimmte Immunzellen des Gehirns das Wachstum des Tumors teilweise begünstigen können“, erklärt Professor Dr. Friedrich Feuerhake vom Institut für Neuropathologie an der Medizinischen Hochschule Hannover. „Wenn sich diese Vermutungen erhärten, können sich völlig neue Ansätze für die Behandlung von Glioblastomen ergeben. Denkbar wäre zum Beispiel der Einsatz neuartiger Medikamente, die zielgerichtet das Immunsystem beeinflussen, um so indirekt die Ausbreitung und das Wachstum des Tumors auszubremsen.“

Weitere Informationen finden Sie unter:

gesundheitsforschung-bmbf.de
 → Forschung gestalten
 → Digitalisierung und künstliche Intelligenz



KI-Tool verbessert Demenz-Diagnose

Weltweit sind etwa 55 Millionen Menschen an einer Demenz erkrankt. Aktuelle Schätzungen zufolge wird sich diese Zahl in den kommenden 30 Jahren verdreifachen. Mehr als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten leiden unter Alzheimer, der häufigsten Form von Demenz. Es gibt aber noch einige weitere Typen. Je nach Demenzform, Krankheitsstadium und individuellem Gesundheitszustand kommen unterschiedliche Medikamente und Therapien in Frage. Zu Beginn ähneln sich die Symptome der verschiedenen Erkrankungsformen jedoch stark, was eine differenzierte Diagnose bislang erschwert.

Ein Forschungsteam der TU München will das ändern: Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler entwickeln ein KI-Tool, das die Form der Demenz bereits im Anfangsstadium schnell und zuverlässig ermitteln soll. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt das Projekt „DeepMentia“ im Rahmen der Förderinitiative „Computational Life Sciences – ComplS“.

Bis zur ersten Diagnose durchlaufen die Patientinnen und Patienten eine Reihe von Untersuchungen, bei der jede Menge Daten erzeugt werden. Dazu zählen etwa Bilddaten wie MRT-Aufnahmen des Gehirns, aber auch die Ergebnisse psychiatrischer Tests und genetische Informationen. „Mit dieser Vielzahl an unterschiedlichen Daten haben wir unser KI-Modell gefüttert und trainiert“, erklärt Professor Dr. Christian Wachinger von der TU München. „Dabei konnten wir auf einen Datensatz von mehreren Hundert Demenz-erkrankten zugreifen.“ Das KI-Tool soll Ärztinnen und Ärzte künftig zuverlässig bei der Diagnose der vier häufigsten Demenzformen unterstützen. Neben Alzheimer zählen dazu die vaskuläre Demenz, die Lewy-Körperchen-Demenz sowie die frontotemporale Demenz.

„Jeder Demenztyp hat sein eigenes Muster“

Für die treffsichere Analyse haben die Forschenden ein neuartiges KI-Verfahren entwickelt, das die Oberfläche des so genannten Kortex innerhalb von Sekunden rekonstruieren kann. Der Kortex, auch als Großhirnrinde bezeichnet, ist eine Schicht an der Oberfläche des Gehirns. Bei einer Demenzerkrankung nimmt die Dicke dieser Schicht ab. „Wir können messen, in welchen Regionen des Gehirns es zu einer Verdünnung des Kortex gekommen ist“, so Wachinger. „Das gibt Aufschluss über die Art der Demenz, denn jeder Demenztyp hat hier sein eigenes Muster.“ Diese Ergebnisse fließen neben anderen Daten in die Diagnose mit ein.

Wichtig ist den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern dabei auch, dass die KI-Analyse für die Anwendenden nachvollziehbar ist. „Bisher gleichen KI-Tools in der Regel einer Black Box. Niemand weiß genau, auf welcher Basis sie zu einem bestimmten Ergebnis gekommen sind“, sagt Wachinger. Das Münchener Forschungsteam visualisiert dagegen die Entscheidungswege der KI mit Hilfe von Diagrammen und Bilddaten. „So können die Ärztinnen und Ärzte genau sehen, welche Informationen zur Ermittlung der Diagnose beigetragen haben“, erläutert Wachinger. Das, so sind sich die Forschenden sicher, wird auch die Akzeptanz des Tools deutlich erhöhen. „Von den Medizinerinnen und Medizinern, mit denen wir zusammenarbeiten, wurde das sehr gut aufgenommen.“

Wachinger rechnet damit, dass das Modell in spätestens drei Jahren einsatzbereit sein wird. Dann, so hoffen die Forschenden, könnten sie eine Firma mit ins Boot holen, die bereits gängige Software für den Alltag in der Klinik oder Arztpraxis anbietet. Das KI-Tool zur Demenz-Diagnose könnte dann einfach in dieses System integriert werden. Und Wachinger ist sich sicher: „Dann hat es noch bessere Chancen, von Ärztinnen und Ärzten angenommen zu werden.“

Weitere Informationen finden Sie unter:

gesundheitsforschung-bmbf.de
 → Forschung gestalten
 → Digitalisierung und künstliche Intelligenz



Daten besser nutzbar machen – Krebserkrankungen wirkungsvoller behandeln

PM4Onco steht für die „Personalisierte Medizin für die Onkologie“. Sie analysiert die molekularen Eigenschaften von Tumoren, identifiziert spezifische Angriffspunkte und setzt die jeweils aussichtsreichste Therapieoption dagegen ein – denn jeder Tumor reagiert anders. Erst das Gesamtbild einer Krebserkrankung ermöglicht es Ärztinnen und Ärzten, unterschiedliche Medikamente oder Bestrahlungen zur bestmöglichen Therapie zu kombinieren. Um für jede Person die passende Behandlung zu wählen, analysieren in onkologischen Zentren sog. „Tumorboards“ – Teams aus Ärztinnen und Ärzten verschiedener Fachrichtungen sowie wissenschaftlichen Expertinnen und Experten – vielfältige Informationen: von radiologischen Befunden und genetischen Analysen bis hin zu neuen Erkenntnissen aus der Krebsforschung. Intelligente IT-Lösungen sollen ihre Arbeit künftig unterstützen, indem sie alle relevanten Daten ordnen und visuell darstellen. Ärztinnen und Ärzte haben so stets alle Informationen im Blick und können die Therapie mit der besten Erfolgchance schnell erkennen.

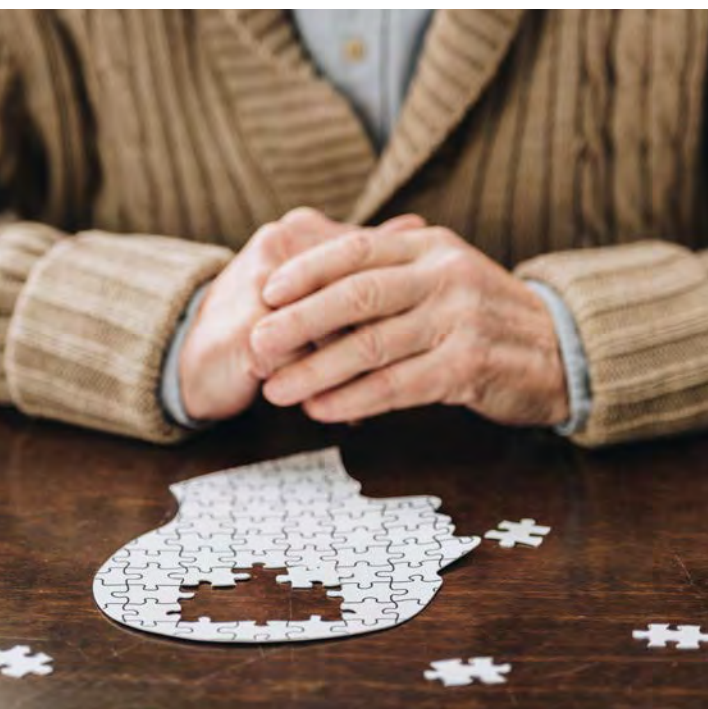
Daten onkologischer Zentren und regionaler Versorger zusammenführen

Die dafür erforderlichen klinischen und biomedizinischen Daten vieler Patientinnen und Patienten liegen jedoch oft voneinander isoliert in Kliniken, radiologischen, onkologischen oder hausärztlichen Praxen – und das in unterschiedlichen Formaten. Das im Mai 2023 gestartete und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) bis 2027 mit rund 10 Millionen Euro geförderte Projekt PM4Onco will diese Daten für die personalisierte Behandlung der Krebspatientinnen und -patienten nutzbar machen – stets unter Beachtung aller Anforderungen des Datenschutzes und der Datensicherheit.

Um die Datenbasis der Krebsforschung weiter zu verbessern, wird PM4Onco zusammen mit klinischen Partnern, Krebsregistern und Betroffenen alle relevanten Informationen zu Behandlungsverläufen und

Gedächtnisstörungen, Zerstretheit, Sprachschwierigkeiten – das sind häufig die Symptome einer beginnenden Demenzerkrankung. Die Art der Demenz kann dagegen verschieden sein.

Bildnachweis: Adobe Stock / LIGHTFIELD STUDIOS



zur Nachsorge von Krebserkrankungen – im Fachjargon Follow-up-Daten genannt – zusammenführen. Diese Daten stärken die Analysen zur Wirksamkeit neuer Therapien. Und das ist wichtig, um die möglichen Vorteile der oft noch experimentellen Behandlungen wissenschaftlich belegen zu können. Je besser und früher das gelingt, desto schneller gelangen neue Therapien in die Regelversorgung, wo viele Menschen vom medizinischen Fortschritt profitieren können.

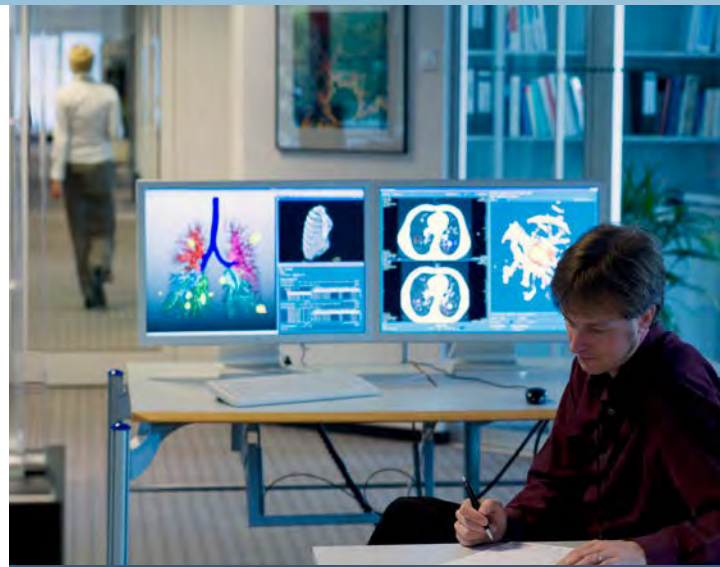
Patientinnen und Patienten einbinden – wissenschaftlichen Nachwuchs fördern

Wie bei allen Projekten des BMBF im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs und den klinischen Anwendungsfällen der Medizininformatik-Initiative werden die Bedürfnisse Betroffener durch die Zusammenarbeit mit Patientenvertreterinnen und -vertretern von Anfang an berücksichtigt. So werden die von den Betroffenen selbst bewerteten Behandlungsergebnissen – im Fachjargon: Patient-Reported Outcome Measures, kurz PROMs – in die Projekte einbezogen. Zudem sollen regelmäßig Workshops mit Patientinnen und Patienten und weiteren Interessierten stattfinden. Hier werden beispielsweise die Datenanalysen erläutert, neue Ergebnisse vorgestellt und deren Nutzungsmöglichkeiten in der Versorgung mit Bürgerinnen und Bürgern diskutiert. Auch der wissenschaftliche Nachwuchs wird gefördert: In der MII etablierte onkologische Nachwuchsgruppen werden in PM4Onco eingebunden, um Forschungsergebnisse zu teilen und Synergien zu entwickeln.

Medizininformatik-Initiative – die Eckdaten

Daten vernetzen, Gesundheitsforschung und die Versorgung der Patientinnen und Patienten verbessern – dafür steht die MII. Sie schafft die Voraussetzungen für die standortübergreifende Nutzung von Daten aus Forschung und Versorgung. Hierfür etabliert die MII Datenintegrationszentren an Universitätskliniken und Partnereinrichtungen gemeinsam mit dem Netzwerk Universitätsmedizin. Den medizinischen Mehrwert dieser Infrastrukturen für die Forschung und die medizinische Versorgung zeigen vielfältige Anwendungsfälle auf.

Auf dieser Basis soll die MII zum Motor und Impulsgeber einer dezentralen Forschungsdateninfrastruktur in Deutschland werden. Ein wichtiger Baustein dieser Infrastruktur ist das Deutsche Forschungsdatenportal für Gesundheit (FDPG). Allen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die mit



Die Analyse der Daten onkologischer Zentren und regionaler Akteure hilft Ärztinnen und Ärzten, für jeden Tumor die bestmögliche Therapie zu finden.

Bildnachweis: DLR Projektträger/BMBF

Daten der MII forschen möchten, dient das FDPG als zentrale Anlaufstelle. Zugleich informiert es Bürgerinnen und Bürger über alle laufenden Projekte, die Patientendaten der MII nutzen.

Das BMBF fördert die MII seit 2018 mit insgesamt über 480 Millionen Euro.

Weitere Informationen finden Sie unter:

medizininformatik-initiative.de



BMBF-Newsletter:



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

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

 social.bund.de/explore

 x.com/BMBF_Bund

 facebook.com/bmbf.de

 instagram.com/bmbf.bund

Digitale Innovationen für eine verbesserte Patientenversorgung im ländlichen Raum

Eine IT-Plattform als Brücke zwischen Uniklinik, Arztpraxen, Krankenhäusern und Patienten

von Torsten Panholzer

Gemeinsam mit regionalen Krankenhäusern, niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten sowie Selbsthilfegruppen entwickelt und erprobt die Universitätsmedizin Mainz im Digitalen FortschrittsHub DECIDE modellhafte Lösungen, um Menschen in ländlichen Regionen bestmöglich zu versorgen und die anfallenden Daten für die Forschung zu nutzen.

Im Fokus von **DECIDE** – kurz für „**Decentralized Digital Environment for Consultation, Data Integration, Decision Making and Patient Empowerment**“ – stehen mit Krebs und Depressionen Erkrankungen, die viele Personen betreffen. Damit die Behandlung auch in strukturschwachen Gebieten auf hohem Niveau erfolgen kann, werden in DECIDE Prozesse und technische Möglichkeiten erprobt, um regionale Versorger und deren Patientinnen und Patienten zu unterstützen. Es kann einerseits ein Austausch zu Diagnose und Therapiefindung und andererseits auch eine gemeinsame Behandlung zwischen Versorgern vor Ort und Fachärzten der Universitätsklinik möglich werden. Somit profitieren Betroffene in der Region auch von der Expertise der Hochschulmedizin. Das Bundesministerium für Bildung

und Forschung fördert den 2021 gestarteten Digitalen FortschrittsHub im Rahmen seiner Medizininformatik-Initiative (MII) bis 2025.

Bewegung als telemedizinische Begleittherapie

In einem Anwendungsfall für die DECIDE-Strukturen wird neben der Behandlung von Krebs und Depressionen eine zusätzliche Bewegungstherapie angeboten. Denn körperliche Aktivität stellt für viele Krebspatienten eine wertvolle ergänzende Therapie dar. Sie kann Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Muskelschwäche, die durch eine Chemotherapie verursacht werden, lindern. Bewegungsprogramme können zudem beitragen, depressiven Episoden entgegenzuwirken. Da es im ländlichen Raum oft an solchen Angeboten mangelt, wird in DECIDE eine personalisierte Therapie entwickelt, die telemedizinisch, also aus der Ferne, bereitgestellt wird.

Das Training wird von der Sportmedizin am Institut für Sportwissenschaften der Johannes Gutenberg-Universität Mainz geplant und durchgeführt. Nach der Überweisung vom Arzt an den Sporttherapeuten absolviert der Patient zunächst einmalig in Mainz einen sportmedizinischen Check mit Belastungstest. Auf dessen Grundlage wird ein individueller Trainingsplan erstellt. Danach kann die Therapie aus der Ferne absolviert werden.

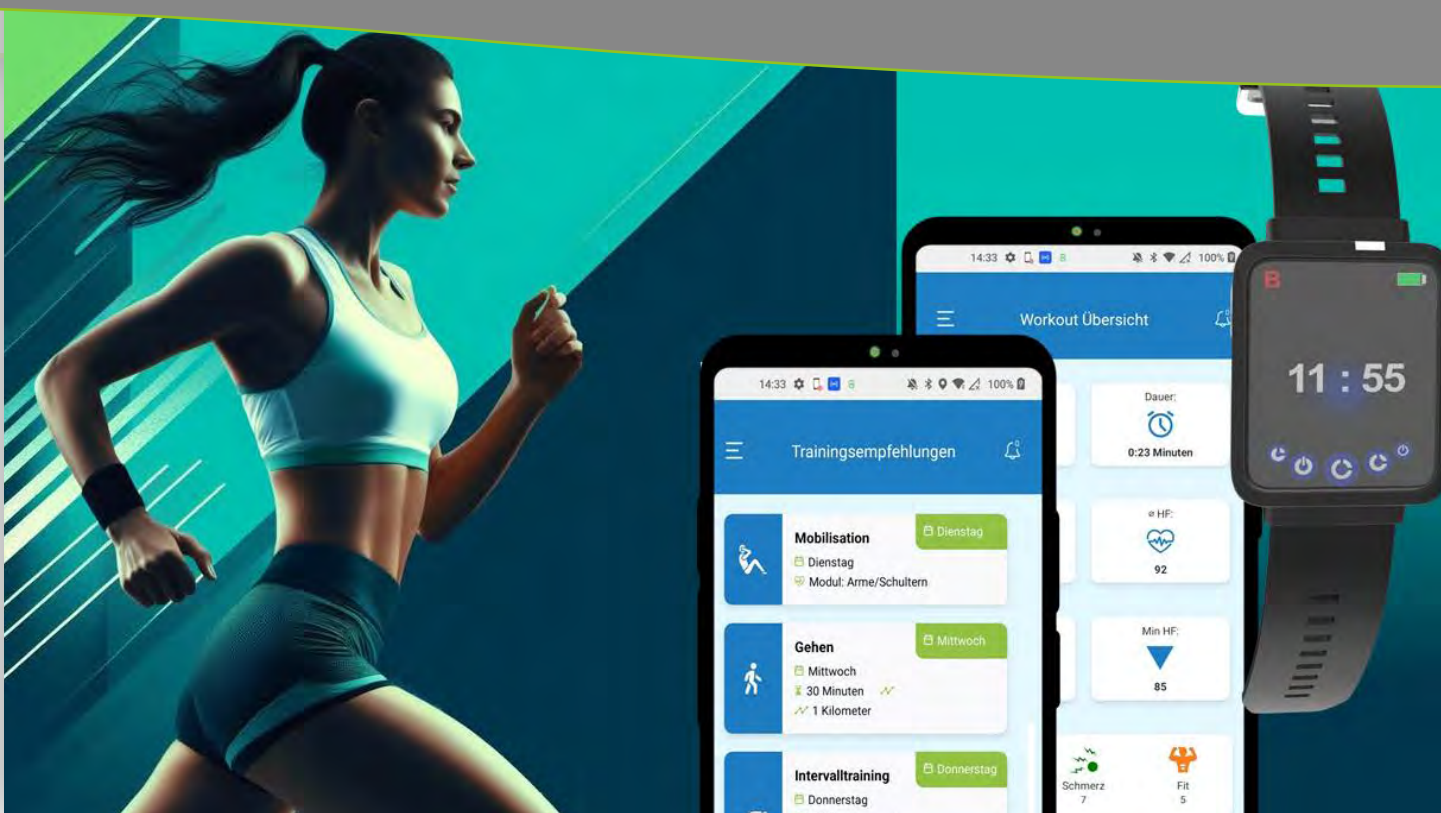


Abbildung 1: Bei der Bewegungstherapie in DECIDE sendet das Wearable (rechts) Sensordaten an die entwickelte Smartphone-App, die sie weiter an den Therapeuten übermittelt. Zudem werden auf der App der Trainingsplan und weitere Informationen bereitgestellt. (Foto: MCS Data Labs).

Training mit App und Wearable

Der Patient kann die Bewegungstherapie zu Hause zu einer beliebigen Zeit durchführen. Hierzu stellt ihm die in DECIDE entwickelte Smartphone-App neben dem Trainingsplan auch Informationen und Anleitungen bereit. Zudem bekommt er ein Wearable, dessen Sensoren am Handgelenk während des Trainings Daten sammelt. Das Gerät sendet sie via DECIDE-App zum DigitalHub an der Universitätsmedizin Mainz. Die Aktivität kann so vom Therapeuten überwacht werden. Nach einer Trainingseinheit gibt der Patient über das

„In DECIDE wollen wir mit Hilfe innovativer digitaler Lösungen die Gesundheitsversorgung unabhängig vom Wohnort der Betroffenen verbessern und zudem Daten für die Forschung gewinnen.“

Dr. Torsten Panholzer

Koordinator von DECIDE und Leiter der Abteilung Medizinische Informatik am IMBEI der Universitätsmedizin Mainz

Wearable eine Rückmeldung, wie belastend das Training war. Dieses Feedback und die Sensordaten werden von einem Assistenzsystem ausgewertet. Es kann auf Unregelmäßigkeiten aufmerksam machen und unterstützt den Therapeuten bei einer möglichen Anpassung des Trainingsplans.

Wearable, Smartphone-App und der sichere Datentransfer zum DigitalHub wurden von Firma MCS Data Labs GmbH, Berlin, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz entwickelt. Fraunhofer ITWM in Kaiserslautern hat das Assistenzsystem für den Therapeuten erstellt. Dieses Expertensystem beinhaltet Wissen aus Behandlungsleitlinien sowie aktuellen Studienergebnissen.

Patient Empowerment

Die technischen Möglichkeiten in DECIDE können auch zu einer stärkeren Partizipation des Patienten an der Behandlung führen (Empowerment). So ist der Patient, die Patientin mit der Smartphone-App besser über die Therapiemaßnahmen informiert und kann die

vom Wearable gemessenen Trainingswerte auf der Smartphone-App verfolgen. Das Erreichen bestimmter Ziele kann als Ansporn dienen. Dies fördert insgesamt die aktive Beteiligung des Patienten an seinem Behandlungsverlauf.

Die App kommt auch bei den DECIDE-Anwendungsfällen Onkologie und Depression zum Einsatz. Sie stellt dort Behandlungspläne und Informationen zur Verfügung. Darüber hinaus können regelmäßig an die App Fragebögen versendet und so Patienten-Rückmeldungen eingeholt werden. Dies ist ein wichtiger Faktor für das Monitoring und die Beurteilung des Therapieverlaufs.

Einbindung von künstlicher Intelligenz (KI)

Wie erwähnt, wird ein KI-gestütztes Assistenzsystem eingesetzt, das dem Sporttherapeuten eine mögliche Anpassung des Trainingsplans vorschlägt. Ebenso kann es den Arzt bei der Therapiefindung und der Erstellung des Behandlungsplans in den Bereichen Depression sowie Lungen- und Darmkrebs unterstützen.

Für letzteres müssen Daten als Grundlage bereitliegen. Da ein Austausch von strukturierten Daten zwischen Praxis- und Krankenhaussystemen noch immer nicht einfach ist, wird in DECIDE versucht, Daten aus Freitexten in vorhandenen Arztbriefen zu extrahieren. Hierzu werden neuartige große Sprachmodelle verwendet.

Institutionsübergreifende Daten für die Forschung

An den Universitätskliniken in Deutschland wurden im Rahmen der MII Datenintegrationszentren aufgebaut, um Behandlungsdaten innerhalb einer Universitätsklinik zusammenzuführen und für die Gesundheitsforschung bereitzustellen. Der neu geschaffene DigitalHub erweitert nun den Kreis mit Patienten, die nicht an einer Universitätsklinik behandelt werden. Sofern sie zustimmen, können die bei der Behandlung angefallenen Daten ins Datenintegrationszentrum übertragen werden und sind für Forschungszwecke verfügbar. Dies ermöglicht einen umfassenderen Überblick über den Behandlungsverlauf eines Patienten bei verschiedenen Versorgern.

Kontakt:



Dr. Torsten Panholzer

Projektkoordinator DECIDE
Universitätsmedizin Mainz
Mainz

torsten.panholzer@unimedizin-mainz.de

<https://decide.imbei.uni-mainz.de>

DAS FORSCHUNGSPROJEKT IN KURZFORM

Der Digitale FortschrittsHub DECIDE erprobt Vorgehensweisen sowie Werkzeuge der Telemedizin, künstlichen Intelligenz, zudem Apps und Handgelenksensoren, um Krebs und Depressionen in strukturschwachen Gebieten auf höchstem Niveau zu behandeln. Hierzu können regionale Versorger in Verbindung mit der Universitätsmedizin Mainz die technischen Möglichkeiten zur Therapiefindung mit Entscheidungsunterstützung als auch zum Therapiemonitoring nutzen. Zusätzlich wird eine Bewegungstherapie aus der Ferne ermöglicht. Auch können die Behandlungsdaten für medizinische Forschungszwecke verwendet werden, sofern die Patienten einwilligen.

Neben der Universitätsmedizin Mainz mit Medizinischer Informatik, Onkologie und Psychiatrie sind das Institut für Sportwissenschaften der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Fraunhofer IWTM Kaiserslautern und Firma MCS Data Labs Berlin sowie regionale medizinische Versorger am Projekt beteiligt. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert das Projekt im Rahmen der Medizininformatik-Initiative.



Abbildung 2: Der Digitale FortschrittsHub DECIDE hat den Innovationswettbewerb „Digitale Orte im Land der Ideen 2023“ in der Kategorie Gesundheit gewonnen. (v.l.n.r.: Wettbewerbs-Schirmherrin Daniela Kluckert, Parlamentarische Staatssekretärin beim Bundesminister für Digitales und Verkehr, Dr. Torsten Panholzer, DECIDE-Koordinator, Universitätsmedizin Mainz, Kira Enders und Dr. Alexandra Brahmer, Institut für Sportwissenschaften, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Andreas Pfisterer, CEO Deutsche Glasfaser) (Foto: © Laurin Schmid / Deutsche Glasfaser).

DIGITALER ORT 2023

Im November 2023 wurde DECIDE für seine telemedizinische Bewegungstherapie bei einer Preisverleihung in Berlin ausgezeichnet.

Im Innovationswettbewerb „Digitale Orte im Land der Ideen“ unter der Schirmherrschaft des Bundesministeriums für Digitales und Verkehr siegte DECIDE in der Kategorie Gesundheit. Unter mehr als 170 Bewerbungen wurden 15 Projekte aus ganz

Deutschland für das Finale nominiert. Eine Jury aus Vertretern von Wirtschaft, Wissenschaft, Politik und Gesellschaft wählte die Gewinner in den Kategorien Bildung, Gemeinschaft, Mobilität, smarte Kommune und Gesundheit aus. Der Wettbewerb, der gemeinsam von der Initiative „Deutschland - Land der Ideen“ und der Unternehmensgruppe Deutsche Glasfaser ausgerichtet wurde, zeichnet jährlich herausragende digitale Lösungen für den ländlichen Raum aus.

Leberkrebs erkennen und vorbeugen

LiSyM-Cancer: Ein systemmedizinisches Forschungsnetzwerk zur Früherkennung und Prävention von Leberkrebs

von Ina Biermayer, Sebastian Burbano de Lara, Steven Dooley, Susan Eckerle, Ursula Klingmüller, Beat Müllhaupt und das LiSyM-Krebs Netzwerk

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine der tödlichsten Krebsarten weltweit. In westlichen Ländern ist es meist eine Folge der Leberzirrhose als Komplikation einer steatotischen Lebererkrankung (Fettleber) wie der alkoholischen, oder metabolisch-assoziierten steatotischen Leberer-

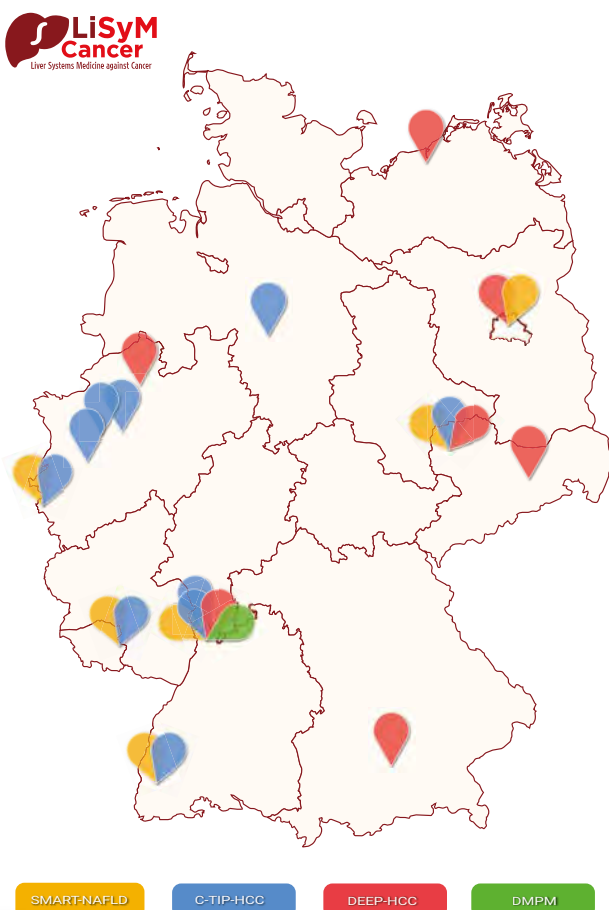
krankung (MASLD). Das Problem der MASLD wird durch die wachsende Zahl an übergewichtigen Personen verschärft. Häufig werden Patienten erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Eine Verbesserung der Kontrollen sowie Früherkennungsstrategien für Patienten mit hohem HCC-Risiko sind daher dringend erforderlich. Eine frühzeitige Erkennung ermöglicht eine Behandlung und verbessert die Heilungschancen.

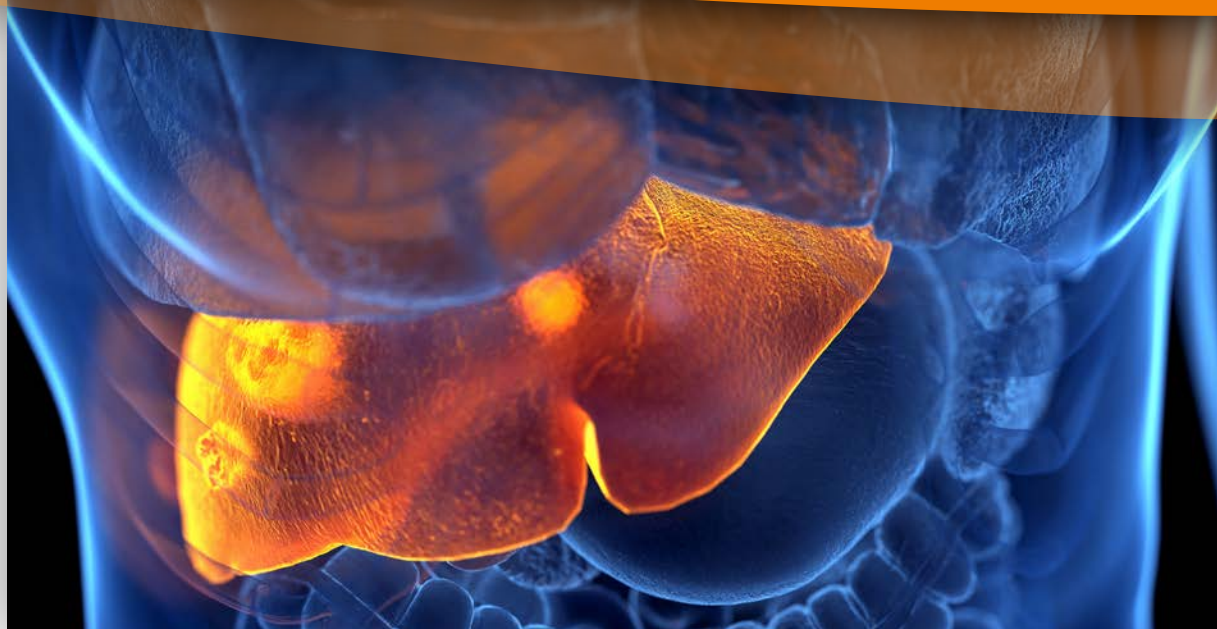
Interdisziplinäre Zusammenarbeit, um Mechanismen zu verstehen

Das vom BMBF geförderte Forschungsnetzwerk LiSyM-Cancer – Liver Systems Medicine against Cancer – bringt Biologen, klinische Forscher und mathematische Modellierungsexperten aus ganz Deutschland zusammen, um die Entstehung von hepatozellulären Karzinomen (HCC) zu untersuchen. Ziel ist die Verbesserung der Früherkennung und Prävention eines Leberzellkarzinoms sowohl vor dem Hintergrund einer MASLD als auch im Kontext einer Leberzirrhose.

LiSyM-Cancer besteht aus den Konsortien SMART-NAFLD, C-TIP-HCC und DEEP-HCC sowie dem zentralen Programm- und Datenmanagement (Abbildung 1).

Abbildung 1: Im LiSyM-Cancer Netzwerk mit den Projekten SMART-NAFLD, C-TIP-HCC und DEEP-HCC, sowie dem Programm- und Datenmanagement, kommen Experten aus ganz Deutschland zusammen (Abbildung: LiSyM-Cancer, www.lisym-cancer.org).





Das Hauptziel dieses Verbundprojekts ist es, einen systemmedizinischen Ansatz zu nutzen, um Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms haben, durch nicht-invasive, blut- und bildbasierte Testverfahren zu identifizieren und so die Früherkennung zu verbessern. (Quelle: AdobeStock Sebastian Kaulitzki).

Der systemmedizinische Ansatz analysiert Gewebeumbau, Zellinteraktionen und Signalnetzwerke, um die HCC-Entwicklung in der nicht-zirrhosischen (SMART-NAFLD) und zirrhosischen (C-TIP HCC und DEEP-HCC) Leber zu verstehen.

Das Hauptziel dieses Verbundprojekts ist es, einen systemmedizinischen Ansatz zu nutzen, um Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms haben, durch nicht-invasive, blut- und bildbasierte Testverfahren zu identifizieren und so die Früherkennung zu verbessern. Dieser systemmedizinische Ansatz wird verwendet, um den dynamischen Gewebeumbau, die Interaktionen von parenchymalen (Hepatozyten=Leberparenchymzellen) und nicht-parenchymalen Zellen (Endothelzellen, Sternzellen, Kupferzellen etc.), den Einfluss der extrazellulären Matrixzusammensetzung (Bindegewebe) sowie die Wechselwirkungen von Stoffwechsel, Entzündung, Proliferation und Signaltransduktion auf die HCC-Bildung zu untersuchen.

Das Verständnis der Mechanismen, die diese frühen Veränderungen in den Stoffwechsel- und Signalnetzwerken fördern, ist entscheidend, um Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung auf der Grundlage einer MASLD mit und ohne Zirrhose zu identifizieren, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines HCC haben. Ein integrativer mathematischer Modellierungsansatz soll helfen, die

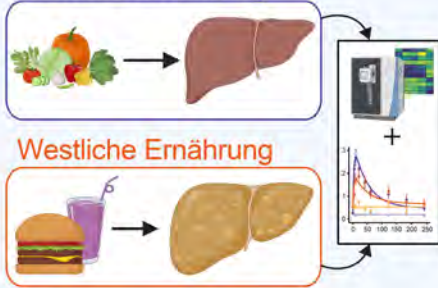
zugrundeliegenden komplexen Mechanismen besser zu verstehen, auf die wesentlichen Schritte zu reduzieren und so zu modellieren. Im LiSyM-Cancer Projekt werden dynamische Signalwegmodelle, Netzwerkmodelle sowie Multi-Skalen-Modelle der Gewebearchitektur entwickelt, um den Krankheitsverlauf generell und individuell zu simulieren und das HCC-Risiko abzuschätzen.

Dynamische Modellierungsansätze für das molekulare Verständnis

Bei der Entwicklung von MASLD ist die Einlagerung von Lipiden in den Hepatozyten eine charakteristische strukturelle Veränderung. Die molekularen Mechanismen, die für das Fortschreiten der Krankheit verantwortlich sind, sind noch nicht vollständig verstanden. In einer systemmedizinischen projektübergreifenden Arbeit im LiSyM-Cancer Netzwerk wurde nun ein möglicher Marker gefunden, der Aufschluss über den Gesundheitszustand der Leber geben kann (Burbano de Lara *et al.*, 2024). In einem präklinischen Modell wurde die Lipidakkumulation mit einer fett- und zuckerreichen Diät in Mäusen induziert. Die Forschenden konnten in Hepatozyten dieser Mäuse eine erhöhte basale MET-Phosphorylierung (MET: Rezeptor des Hepatozyten-Wachstumsfaktors (HGF)) und eine starke Herunterregulierung HGF-induzierter Signalwege feststellen. Diese Signalwege spielen eine große Rolle bei der Zellteilung in Hepatozyten. Durch die Anwendung einer dynamischen Modellierung der Signalübertragung von HGF in Kombination mit globaler

Ernährungsbedingte Veränderungen

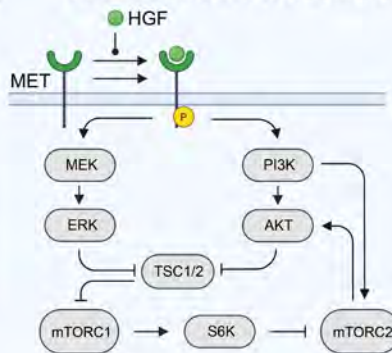
Normale Ernährung



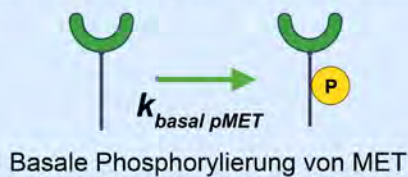
Westliche Ernährung



Mathematische Modellierung



Identifizierung von Krankheitsauslösern



Umsetzung in der Klinik

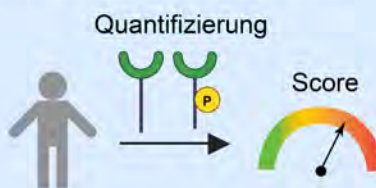


Abbildung 2: Ernährungs-induzierte Veränderungen in Hepatozyten werden mittels mathematischer Modellierung analysiert. Als Hauptursache für die Veränderungen konnte die basale MET-Phosphorylierung identifiziert werden. Die Ergebnisse könnten zu einem Entscheidungsunterstützungssystem in der Klinik beitragen (Abbildung: Sebastian Burbano de Lara, Burbano de Lara *et al.*, 2024).

Proteomik konnte ein wichtiger Faktor für eine verstärkte Proliferation der steatotischen Hepatozyten identifiziert werden. Eine erhöhte basale MET-Phosphorylierungsrate war die Hauptursache für die veränderte Signalübertragung. Das mathematische Modell wurde weiterhin an Daten angepasst, die von Patienten stammten, bei denen eine operative Teilresektion der Leber vorgenommen wurde. Das angepasste Modell zeigte eine patientenspezifische Variabilität der basalen MET-Phosphorylierung, die mit Parametern des Gesundheitszustands der Patienten nach einer Leberoperation korreliert. Somit könnte eine dysregulierte basale MET-Phosphorylierung ein Indikator für den Gesundheitszustand der Leber sein und damit Aufschluss über das Risiko eines Patienten geben, nach einer Operation ein Leberversagen zu entwickeln (siehe Abbildung 2). Diese Identifizierung eines möglichen Biomarkers war nur durch die Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen im LiSyM-Cancer Netzwerk und jahrelange Förderung auf diesem Gebiet möglich.

Für das weitere Verständnis der Veränderungen, die zu HCC führen, werden im Netzwerk auch neue Technologien wie Mustererkennung durch künstliche Intelligenz

(neuronale Netze) und quantitative Proteomik sowie Metabolomik eingesetzt. Ein Fokus liegt auf der Entwicklung eines grobkörnigen Modellierungsansatzes, der nur die wesentlichen Stoffwechselreaktionen berücksichtigt und diese mit dynamischen Signaltransduktionsmodellen wie dem HGF-Modell verbindet. Durch die Analyse von Veränderungen im Stoffwechsel und in Signalwegen sollen Signaturen identifiziert werden, die das Risiko für die HCC-Entwicklung anzeigen. Diese Erkenntnisse werden in mathematische Modelle integriert und Entscheidungsunterstützungssysteme entwickelt, um die Krankheitsverläufe von MASLD-Patienten vorherzusagen, eine Früherkennung zu ermöglichen und Behandlungsentscheidungen zu unterstützen.

OMICS-Daten und Bildanalysen für Multiskalenmodelle

Ein weiterer Schwerpunkt im LiSyM-Cancer Netzwerk ist die Untersuchung der Tumorumgebung und gutartiger Läsionen in der nicht-zirrhotischen und zirrhotischen Leber. Veränderungen der mechanischen Eigenschaften der Leber und der Zusammensetzung der Leberzellmatrix während des Krankheitsverlaufs, sowie phänoty-

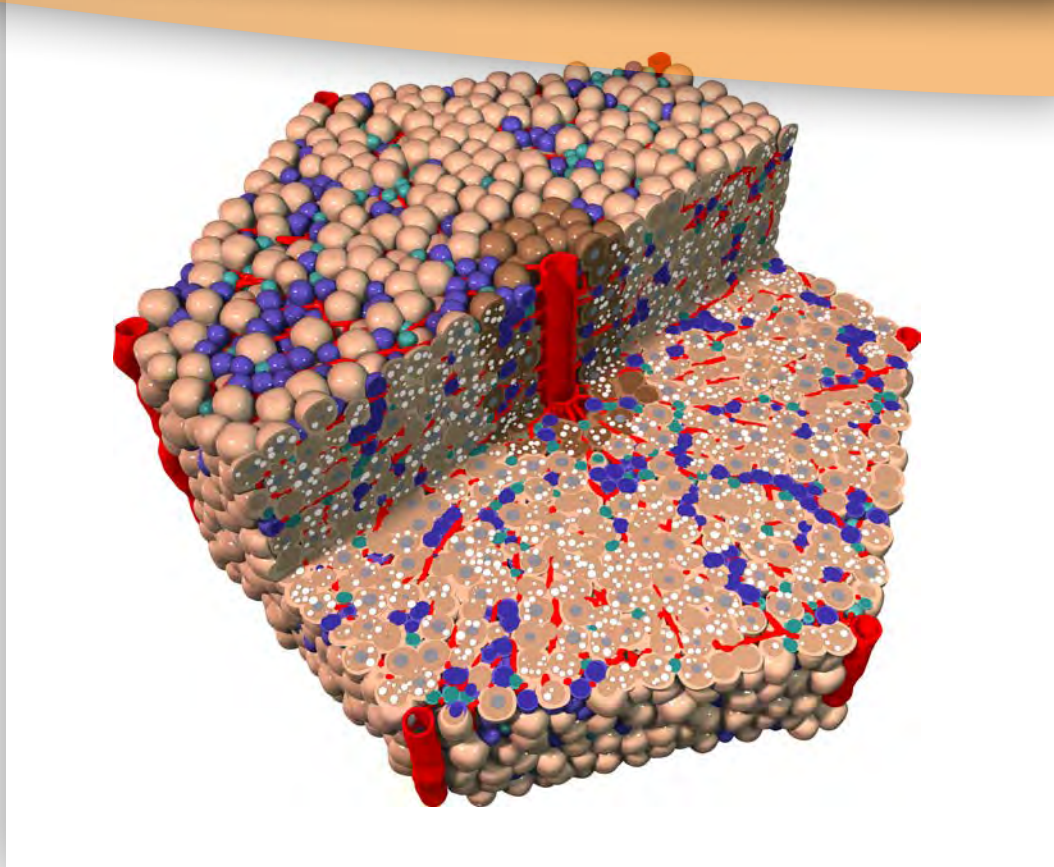


Abbildung 3: 3D-Lebergewebsmodell mit angefärbten Gefäßen (rot, blau und orange), Gallengängen (gelb) und verschiedenen Zelltypen: Gesunde Leberzellen in braun mit hellblauen Zellkernen und weißen kleinen Fetttropfchen; Makrophagen sind dunkelblau; an der Fibrosierung beteiligte hepatische Sternzellen sind violett (Abbildung: Stefan Höhme, www.hoehme.com).

pische Veränderungen von nicht-parenchymalen Zellen und Entzündungszellen beeinflussen die Hepatozyten. Um diese Prozesse zu verstehen, wird die Aktivität verschiedener Signalwege sowie damit verbundener zellulärer Parameter vor und nach der Entwicklung eines HCC durch eine räumliche Analyse und quantitative Bildgebung von humanem Lebergewebe untersucht. Bioinformatische Analysen der gewonnenen Daten sollen dann Aufschluss über die verschiedenen Leberzelltypen geben, die an der Krankheitsprogression beteiligt sind. In welchem Phänotyp liegen die Zellen vor, in welcher Quantität, wo im Gewebe sind sie lokalisiert und wie kommunizieren sie? Die komplexen Ergebnisse werden in reduktiven sogenannten Kompartimentmodellen beschrieben (Abbildung 3). Die Forschenden führen funktionelle Studien in primären Zellen, repräsentativen Zelllinien, 3D-Gewebekulturmodellen, Organoiden und Mausmodellen durch, um die Modellvorhersagen zu bestätigen oder zu widerlegen. Die identifizierten Mechanismen werden anschließend in blut- und bildbasierte

Parameter übersetzt und in longitudinalen Serumproben validiert. Alle experimentellen Daten werden zur mathematischen Modellierung auf verschiedenen Skalen genutzt. Das Projekt strebt an, eine zuverlässige Datenanalyse-Pipeline für eine integrative Netzwerkanalyse zu entwickeln, um aus den zahlreichen Kandidaten eine minimale Indikatorsignatur zu finden, die Patienten mit einem Risiko für die Entwicklung eines HCC identifiziert. Darüber hinaus wird das mechanistische Multiskalenmodell genutzt, um Strategien für eine gezielte Intervention vorzuschlagen, die den Übergang vom Kipppunkt zu HCC verhindern oder verzögern können, welche zum Teil bereits im Rahmen des Projektes in präklinischen Mausmodellen getestet werden. Multi- und Spatial-OMICS-Techniken sowie fortschrittliche Bildgebungstechnologien tragen zur Entwicklung digitaler Zwillingmodelle bei, indem Mechanismus-basierte dynamische Signalwegmodelle, Netzwerkmodelle, kinetische Modelle und Gewebeskalenmodelle integriert werden. KI-basierte Analysen unterstützen die Modellentwicklung. Die räumlich fein

aufgelösten molekularen Analysen menschlicher Leber-explantate und Resektionsproben geben Einblicke in die verschiedenen Stadien der HCC-Entwicklung. Die Etablierung patientenabgeleiteter HCC-Organotide dient sowohl der Analyse als auch als Ressource für die Entwicklung von Risikoindikatoren. Die optimierten Modellierungsansätze ermöglichen es neue Protein- und Lipid-Signaturen für die HCC-Früherkennung im Blut zu entdecken.

Mathematische Modelle der HCC-Entwicklung

Der HCC-Entwicklung liegen komplexe Signalnetzwerke und Mechanismen zugrunde. Um diese zu entschlüsseln, setzt das LiSyM-Cancer Projekt auf die Entwicklung integrierter mathematischer Modelle. Die Modelle sollen es ermöglichen, die HCC-Entwicklung anhand neuer Blut- und Histologie-basierter Signaturen sowie bildgebender Verfahren vorherzusagen. Neue Indikatoren, die das Risiko eines Kippunktes und die Entwicklung eines HCCs anzeigen, könnten die Möglichkeit bieten, Patienten mit einem hohen HCC-Risiko frühzeitig zu identifizieren und engmaschiger zu überwachen.

Zusammengefasst verfolgen die Forschenden in LiSyM-Cancer einen umfassenden, multidisziplinären Ansatz, der die Früherkennung und Prävention von Leberzellkarzinomen verbessern und die Effizienz und Effektivität der klinischen Entscheidungsfindung optimieren soll. Die Entwicklung von Software-basierten Entscheidungsunterstützungssystemen und die Integration von KI-Modellen tragen dazu bei, personalisierte Überwachungsstrategien für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu etablieren und so die Behandlungs- und Heilungschancen zu verbessern. Die entwickelten Entscheidungsunterstützungssysteme werden in Proof-of-Concept Studien validiert und standardisiert, um die klinische Translation vorzubereiten und das gesundheitsökonomische Potential

zu erörtern. Mit dem systemmedizinischen Ansatz treibt das Netzwerk LiSyM-Cancer die dringend erforderliche Früherkennung und Prävention von Leberkrebs voran.

Mehr Informationen zum Forschungsnetzwerk und den beteiligten Partnern: www.lisym-cancer.org

Referenzen:

Burbano de Lara, S., Kemmer, S., Biermayer, I., Feiler, S., Vlasov, A., D'Alessandro, L. A., Helm, B., Mölders, C., Dieter, Y., Ghallab, A., Hengstler, J. G., Körner, C., Matz-Soja, M., Götz, C., Damm, G., Hoffmann, K., Seehofer, D., Berg, T., Schilling, M., Timmer, J., ... Klingmüller, U. (2024). Basal MET phosphorylation is an indicator of hepatocyte dysregulation in liver disease. *Molecular systems biology*, 20(3), 187–216. <https://doi.org/10.1038/s44320-023-00007-4>

Kontakt:



Prof. Dr. Beat Müllhaupt

Programmdirektor LiSyM-Cancer
Leitender Arzt Klinik für
Gastroenterologie und Hepatologie,
Universitätsspital Zürich
beat.muellhaupt@usz.ch

www.lisym-cancer.org

Austauschprogramm für Algorithmen

Verteiltes Lernen mittels KI in Deutschen Kliniken

von Malte Tölle, Tim Seidler, Tim Friede, Sandy Engelhardt und das DZHK FLOTO-Konsortium

Wer in einem fremden Land die Sprache nicht beherrscht, versucht oft, sich mit Händen und Füßen zu verständigen. Doch einige in der eigenen Kultur höfliche Gesten können leicht missverstanden werden. Ohne das richtige interkulturelle Training sind Fettnäpfchen vorprogrammiert. Ähnlich ist es mit KI Algorithmen: Modelle, die auf dem Datensatz von einem Krankenhaus trainiert wurden, performen möglicherweise schlechter auf den Daten aus einer anderen Klinik oder treffen schlichtweg woanders Fehlentscheidungen. Vor allem in der Medizin kann dies zu unerwünschten bis gravierenden Konsequenzen für die Patient*innen führen.

Die Reise in ein fremdes Land kann mit einigen Tücken verbunden sein. Will man dem französischen Bäcker zum Beispiel trotz mangelnder Französisch-Kenntnisse zeigen, dass das Baguette genau den Vorstellungen entspricht, kann man einen Kreis aus Daumen und Zeigefinger bilden. Während dies in Deutschland ein Zeichen der Zufriedenheit ist, wäre der französische Bäcker wahrscheinlich sehr beleidigt über diese obszöne Geste. Mit ERASMUS gibt es Programme, die diesen kulturellen Austausch in Europa fördern sollen. Damit soll das gegenseitige Verständnis gestärkt werden.

Forscher des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DZHK) haben nun ein vergleichbares Konzept für KI-Algorithmen entwickelt – und damit in der kardiovaskulären Forschung Pionierarbeit geleistet. Am einfachsten wäre es, alle Daten von verschiedenen Kliniken zentral auf einem Server zu speichern und dort

seinen Algorithmus zu trainieren. Da es sich bei diesen Daten allerdings um sehr sensitive Daten handelt, ist der Datenschutz entsprechend restriktiv. Um ähnlich wie im ERASMUS Programm etwas über die andere Kultur zu lernen, muss also in das Land bzw. zu den Daten gereist werden. Denn die Stärke eines Algorithmus skaliert mit der Anzahl an Daten, wenn diese entsprechende Qualitätskriterien erfüllen. „Es gibt keine Obergrenze. Je mehr, umso besser“, sagt Prof. Sandy Engelhardt, Leiterin der AG Künstliche Intelligenz in der Kardiovaskulären Medizin am Universitätsklinikum Heidelberg, einem Standort des DZHK. Auch umwälzende Technologien wie ChatGPT sind erst durch das Verwenden solch riesiger Datenmengen möglich geworden. Aber wie etabliert man solch ein funktionierendes Netzwerk?

Let the algorithm travel, not the data

Die Pandemiezeit war von wenig Reisen und verringertem Austausch geprägt. Um diesen wieder zu stärken, hat sich auf Initiative von Tim Friede, Professor für Biostatistik an der Uni Göttingen, die Arbeitsgruppe AI/ML im DZHK gegründet. Diese hat die Zeit dann auch direkt gut genutzt und einen Übersichtsartikel über die Verwendung von Künstlicher Intelligenz in der kardiovaskulären Medizin geschrieben (Friedrich *et al.* 2021). Und dabei das Prinzip des Austauschs direkt erweitert auf den Trainingsprozess von KI-Algorithmen. Vergangene Arbeiten wurden häufig nur auf den Daten aus einem Krankenhaus trainiert und evaluiert. Die Generalisierung auf die Daten anderer Krankenhäuser wurde damit außer Acht gelassen.

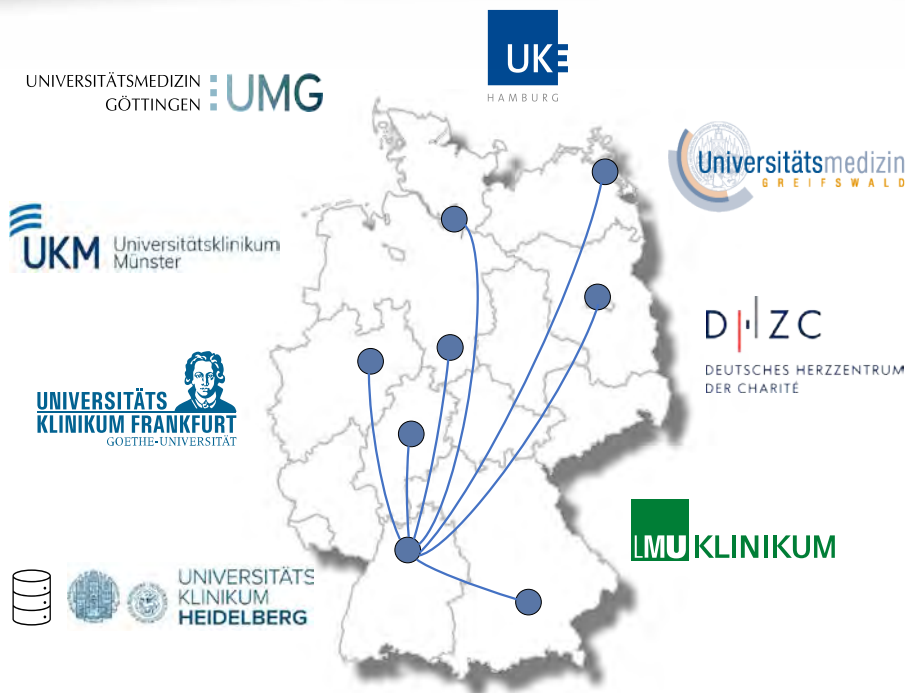


Abbildung 1: Die am Projekt beteiligten Kliniken (Quelle: Tölle, Burger *et al.*, 2024).

Ganz praktisch liegt in vielen Fragestellungen heute noch genau das Problem vor: Die Daten sind weit verteilt und in unterschiedlichen Formaten repräsentiert. Will man zum Beispiel einen KI-Algorithmus trainieren, der bei defekten Aortenklappen auf Basis von Computertomographie-Scans (CT) die bestmögliche Ersatzklappe empfehlen kann, findet man einige hundert Datensätze hier, einige hundert dort und vielleicht um die tausend in Heidelberg. „Wenn wir nur auf unseren Heidelberger Daten trainieren würden, dann würde der Algorithmus voraussichtlich bei uns funktionieren, in anderen Krankenhäusern aber nicht“, so Engelhardt.

Indem man nun das gängige Prinzip der zentralen Datenspeicherung umkehrt und stattdessen lokal in den Kliniken trainiert, kann man diese Probleme lösen. „**Let the algorithm travel not the data**“ heißt dieser Ansatz; der dazugehörige Fachbegriff „**Federated Learning**“. Mit diesem Mantra ist es der Gruppe um Engelhardt gelungen, schon über 8000 CTs in dem Konsortium über die Standorte hinweg zu sammeln. Und das soll noch lange nicht das Ende sein. „Wir peilen bis Ende des Jahres die Zehntausend an“, so Engelhardt, die ihren Doktoranden Malte Tölle mit dem Projekt betraut hat.

Die Pandemiezeit gut genutzt

Und der hatte Arbeit. Um ein solches Netzwerk zu etablieren, ist eine große Menge an Einsatz notwendig, der oftmals im Verborgenen stattfindet. Jedes Krankenhaus benötigt eine ausreichende Recheninfrastruktur und die Daten müssen überall im gleichen Format vorliegen. „Allein für die Anbindung der Knoten haben wir bzw. hat Malte Tölle über 200 Support-Calls durchgeführt“, so Sandy Engelhardt. Auch die Vereinheitlichung der Daten gestaltete sich schwierig. Eigentlich haben diese überall das gleiche Format, aber das Projekt hat einige standortspezifische Eigenheiten zutage gefördert, die für den Standort jeweils gut funktionieren, ein Training allerdings erschweren. Das reicht von unterschiedlichen Herstellern der CT-Geräte und damit Grauwertverteilungen im Bild über variierende Bildausschnitte. Dabei werden die Untersuchungen überall leicht unterschiedlich parametrisiert. „Wenn wir einen Algorithmus haben wollen, der auf Basis von Routinedaten hilfreiche Empfehlungen geben kann, dann muss der mit Daten verschiedener Einrichtungen trainiert werden“, sagt Engelhardt.

Als Pilotprojekt wählte sich die DZHK-Gruppe den Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI) aus, genauer die KI-basierte Empfehlung passender TAVI-Prothesen auf Basis der CT. „Trotz ausgefeilter Software für die TAVI-Planung



Prof. Dr. Sandy Engelhardt forscht an der Heidelberger Universitätsklinik an multimodalen KI-Algorithmen, die momentan über acht Kliniken dezentral trainiert und validiert werden, ohne dass die Daten untereinander ausgetauscht werden (Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg).

beschränkt sich die Interpretation auf Augenmaß sowie einfache geometrische Messungen und hängt damit stark von der Erfahrung des Interventionalisten ab“, so Prof. Dr. Tim Seidler, Stellvertretender Klinikdirektor der Kerckhoff-Klinik in Gießen und medizinischer Ideengeber des Projektes. Mit der Prothesenempfehlung sind natürlich noch nicht alle wichtigen Fragestellungen bearbeitet. In Zukunft soll in Kombination mit den EKG-Daten eine Wahrscheinlichkeit für die Schrittmacherabhängigkeit auf Basis der vorherigen Experimente ermittelt werden, denn die Implantation der Klappen kann das Reizleitungssystem beeinträchtigen und somit einen zweiten Eingriff notwendig machen.

Forschungsprojekt in Kurzform

Das DZHK-Projekt „Federated Learning of TAVI Outcomes (FLOTO)“ wird von den Universitätskliniken Göttingen, Gießen, Heidelberg, Münster, München (LMU), Hamburg, Greifswald, Frankfurt und der Charité in Berlin unterstützt (Abbildung 1). Eine Erweiterung auf weitere Partnerstandorte ist vorgesehen. Das Team konnte bereits zeigen, dass ein verteiltes Training der KI über 8 Standorte mit divers annotierten Daten durch eine Transformer-Netzwerkarchitektur möglich ist (Tölle, Garthe *et al.* 2024) nach Strukturierung der Eingangsdaten (Tölle, Burger *et al.* 2024). Dabei ist der Ansatz so modular strukturiert, dass

„Multizentrische KI, ob verteilt oder zentral, wird in der deutschen medizinischen Forschungslandschaft von entscheidender Bedeutung sein.“

Prof. Dr. Sandy Engelhardt

sich weitere Aufgaben „einklinken“ lassen oder das Netz effizient weitergenutzt werden kann im Sinne eines Foundation Models. Abbildung 2 zeigt das Resultat einer Segmentierung des patienten-individuellen Herzens und der Aorta von einem CT-Datensatz. Darüber hinaus ist das Modell in der Lage, wichtige Landmarken an der Aortenklappe und an den abgehenden Gefäßen zu detektieren, um die Größen- und Typbestimmung der zu implantierenden Prothese zu unterstützen.

Ein zukunftssträchtiges Projekt

Es ist klar, dass die Infrastruktur nach der nun erfolgten Testphase auch auf andere Projekte ausgeweitet werden soll – sei es im DZHK, der Dachorganisation DZG oder

möglicherweise auch durch weitere digitale Netzwerke in der deutschen Universitätsmedizin. Auch ein Anschluss an das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) ist denkbar, welches bisher COVID-Projekte verfolgte, aber prinzipiell geeignete Infrastrukturen bereithält. „Das Interesse an dem Projekt ist mittlerweile riesig. Ich glaube wirklich, dass sich das gut skalieren ließe“, so Engelhardt. Dafür müssen allerdings die Rahmenbedingungen stimmen. Es braucht eine nachhaltige Finanzierung – und motivierte Wissenschaftler*innen, denn Technik allein führt nicht zum Erfolg. „Wir sind deswegen so weit gekommen, weil wir extrem gut kooperieren, und hiermit sei ein großer Dank an alle beteiligten Forscher*innen im Konsorti-

um ausgesprochen.“ Wie ERASMUS aus der deutschen Universitätslandschaft nicht mehr wegzudenken ist, versuchen die Forscher*innen das gleiche, erfolgreiche Konzept auch für das Training von Algorithmen zu etablieren.

Referenzen:

Friedrich, S., Groß, S., König, I.R., Engelhardt, S., Bahls, M., Heinz, J., Huber, C., *et al.* (2021). 'Applications of Artificial Intelligence/Machine Learning Approaches in Cardiovascular Medicine: A Systematic Review with Recommendations'. *European Heart Journal – Digital Health* 2 (3): 424–36. <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztab054>.

Tölle, M., Burger, L., Kelm, H., André, F., Bannas, P., Diller, G., Frey, N., *et al.* (2024). 'Multi-Modal Dataset Creation for Federated-Learning with DICOM Structured Reports'. *arXiv*. <http://arxiv.org/abs/2407.09064>.

Tölle, M., Garthe, P., Scherer, C., Seliger, J.M., Leha, A., Krüger, N., Simm, S., *et al.* (2024). 'Federated Foundation Model for Cardiac CT Imaging'. *arXiv*. <http://arxiv.org/abs/2407.07557>.

Kontakt:



Jun. Prof. Dr. Sandy Engelhardt

Forschungsgruppenleiterin
Künstliche Intelligenz in der
Kardiovaskulären Medizin
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik für Kardiologie, Angiologie und
Pneumologie und Klinik für
Herzchirurgie
Heidelberg
Sandy.engelhardt@med.uni-heidelberg.de

<https://ukhd.de/aicm>

Abbildung 2: Von den CT-Daten automatisch segmentierte Herzstrukturen (weiß) und die aufsteigende und absteigende Aorta (rot). (Quelle: Sandy Engelhardt).



Revolutionierung der Herz-Kreislauf-Versorgung

Berliner Kooperation setzt neue Maßstäbe

von Stavroula Deoudi und Vivien Schubert

In einer richtungsweisenden Zusammenarbeit haben die Charité – Universitätsmedizin Berlin und das kommunale Krankenhausunternehmen Vivantes – Netzwerk für Gesundheit GmbH eine maßgebende Partnerschaft ins Leben gerufen, die das Potenzial hat, die Herz-Kreislauf-Versorgung in Berlin und darüber hinaus grundlegend zu verändern. Unter dem Leitbild „**C**ardiovascular Diseases – **E**nhancing **H**ealthcare through cross-Sectoral **R**outine data integration“ (**CAEHR**) bündeln beide Institutionen ihre Expertise, um innovative digitale Lösungen zu entwickeln, die die Behandlungseffizienz und -qualität für Patientinnen und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen nachhaltig verbessern sollen.

Seit Frühjahr 2024 werden im Rahmen des Projekts die ersten Patientinnen und Patienten zu Forschungs- und Studienzwecken rekrutiert. Ein erster Meilenstein wurde

im Juni 2024 erreicht, als die Erfassung von Patientendaten über ein gemeinsames Portal erfolgreich gestartet wurde. Durch die Einbindung kooperierender niedergelassener Arztpraxen im Raum Berlin soll das Netzwerk weiter gestärkt werden. Dieses Wachstum verleiht dem durch das Berlin Institute of Health at Charité (BIH) betreuten Teilprojekt CAEHR immer mehr Profil.

Die digitale Vernetzung wird durch eine standardisierte Nutzung von Daten bei Vivantes ermöglicht, während die Charité bereits seit 2018 im Rahmen der Medizininformatik-Initiative ein Datenintegrationszentrum aufbaut, das die institutionsübergreifende Nutzung von medizinischen Daten für Forschung und Versorgung vorantreibt.

So hat im Rahmen des Use Case „ambulante Versorgung“ des CAEHR-Projekts das Team des BIH zusammen mit seinen Partnern eine IT-Architektur entwickelt, die den bidirektionalen Austausch von strukturierten Patienten-



„Der digitale FortschrittsHub CAEHR bringt die Arbeit der Medizininformatik-Initiative (MII) und des HiGHmed-Konsortiums in die konkrete Versorgung der Berliner Bevölkerung.“

Dr. Mina Baumgarten

Ressortleiterin Geschäftsprozesse & Versorgungsinnovationen

Foto: Vivantes

daten ermöglicht. Dadurch haben die Partner in den niedergelassenen Arztpraxen nun die Möglichkeit, die Behandlungsdaten ihrer Patientinnen und Patienten aus der Klinik einzusehen und wiederum die bei den CAEHR-Visiten erhobenen Behandlungsdaten in strukturierter Form (openEHR) an das medizinische Datenintegrationszentrum (MeDIC) zu senden. Die am BIH entwickelte IT-Lösung konnte erfolgreich bei Vivantes eingeführt

werden, so dass beide Studienteams an der Charité und bei Vivantes mit denselben Portalen arbeiten. Dadurch werden sowohl die Funktionen am MeDIC der Charité als auch des im Aufbau befindlichen klinischen Datenzentrums bei Vivantes gestärkt.

Dies zeigt, dass die im Rahmen von CAEHR entwickelten Lösungen standortunabhängig auch für weitere Projekte



„Ein gemeinsames Ziel ist es, die Erkenntnisse und Lösungen, die im Rahmen von CAEHR gewonnen werden, auch auf andere Regionen und Partner zu übertragen.“

Prof. Dr. Roland Eils

Gründungsdirektor des BIH – Center of Digital Health

Foto: Sebastian Runge

STECKBRIEF FORSCHUNGSPROJEKT: CAEHR

CAEHR nimmt den Informationsfluss zwischen den verschiedenen Sektoren des Gesundheitssystems anhand dreier Anwendungsfälle (Use Cases) in den Fokus:

- Der Use Case „**Notfallversorgung**“ (Würzburg) widmet sich der Schnittstelle akutstationärer und Notfallversorgung von Schlaganfallpatientinnen und -patienten.
- Der Use Case „**Rehabilitation**“ (Göttingen und Hannover) thematisiert bei Patientinnen und Patienten nach Aortenklappenersatz mittels Kathetertechnik die Schnittstelle stationäre Versorgung und Rehabilitation.
- Der Use Case „**Ambulante Betreuung**“ (Berlin) fokussiert bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit die Schnittstelle zwischen stationärer und ambulanter Versorgung.

Der daraus resultierende Mehrwert für die Patientinnen und Patienten, das beteiligte Fachpersonal, die involvierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie das Gesundheitssystem als Ganzes soll in den drei genannten Use Cases nachgewiesen werden.

Konsortialpartner:

- D. Krefting, Universitätsmedizin Göttingen und Georg-August Universität Göttingen, Konsortialleiterin
- U. Bavendiek, Medizinische Hochschule Hannover, Konsortialleiter
- R. Eils, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- P. Heuschmann, Universitätsklinikum Würzburg
- U. Hübner, Hochschule Osnabrück
- S. Becker, HiGHmed e.V. Heidelberg
- N. Hellrung, Vitasystems GmbH Mannheim
- J. Seeger, AOK Niedersachsen
- P. Alexander, System Vertrieb Alexander GmbH Wiesbaden
- H. Schühlen, M. Baumgarten, Vivantes, Netzwerk für Gesundheit GmbH Berlin



Individuelle Beratungen, maßgeschneiderte Lösungen (Foto: AdobeStock hedgehog94).

zur nachhaltigen Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten von Herz-Kreislauf-Patientinnen und -Patienten genutzt werden können.

Dieses Modellprojekt wird schon heute durch die Kooperation mit weiteren Partnern unterstützt, um digitale Lösungen zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, die langfristig auf andere Regionen ausgeweitet und auf verschiedene Krankheitsfelder angewendet werden können. Durch die Vernetzung und den Austausch medizinischer Daten sollen die Behandlungsmöglichkeiten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen optimiert und die Zusammenarbeit zwischen Kliniken neu organisiert werden. Auf diese Weise könnte CAEHR einen nachhaltigen Beitrag zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung leisten.

Mit diesem innovativen Ansatz setzt Berlin neue Maßstäbe in der digitalen Gesundheitsversorgung und zeigt, wie durch intersektorale Kooperationen und den Einsatz modernster Technologien die Zukunft der Medizin gestaltet werden kann.

Kontakt:



Stavroula Deoudi

Communication and Public Relation
Manager
Project Management Office
HiGHmed
Stavroula.Deoudi@bioquant.
uni-heidelberg.de

<https://www.highmed.org>



Dr. Vivien Schubert

Projektmanagement CAEHR
BIH – Center of Digital Health
Berlin Institute of Health at Charité (BIH)
Berlin
Vivien.Schubert@bih-charite.de

News aus dem BIH

Neue Perspektiven für Patient*innen

Das Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) hat die Nationale Strategie für gen- und zellbasierte Therapien an die Bundesforschungsministerin Bettina Stark-Watzinger (FDP) übergeben.

Rund 150 Expert*innen aus unterschiedlichen Stakeholdergruppen haben das Papier erarbeitet und einen Fahrplan zur Verbesserung der Krankenversorgung und Stärkung des Standorts Deutschland im Bereich der gen- und zellbasierten Therapien entwickelt. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hatte das BIH mit der Koordination und Moderation der Entwicklung der Strategie beauftragt. Bei der Übergabe im Futurium in Berlin waren etwa 250 Akteure aus Wissenschaft, Wirtschaft, Politik und Gesellschaft aus ganz Deutschland zugegen.

Gen- und zellbasierte Therapien (Gene and Cell-based Therapies, GCT) sind Schlüsseltechnologien für Innovationen in der biomedizinischen Forschung und Kranken-

versorgung. Sie greifen nicht nur krankheitsmodulierend oder beschwerdelindernd ein, sondern adressieren direkt die genetische Ursache des Krankheitsprozesses. So eröffnen sie vielversprechende Perspektiven für Patient*innen mit schweren und sehr seltenen Erkrankungen, für die es bisher keine Therapie gibt.

Um den Zugang zu gen- und zellbasierten Therapien für Patient*innen zu verbessern und den Forschungs- und Innovationsstandort Deutschland im internationalen Wettbewerb zu stärken, hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Herbst 2022 das Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) beauftragt, die Entwicklung einer Nationalen Strategie für gen- und zellbasierte Therapien zu koordinieren und zu moderieren. Diese Strategie wurde am 12. Juni 2024 im Futurium in Berlin an die Bundesministerin für Bildung und Forschung, Bettina Stark-Watzinger (FDP), übergeben.

Bundesforschungsministerin Bettina Stark-Watzinger: „Die Nationale Strategie für gen- und zellbasierte Therapien ist ein bedeutender Schritt, um Deutschlands Position als führenden Standort für biomedizinische Innovationen zu sichern und auszubauen. Unser erklärtes Ziel ist es, langfristig neue Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen und Patienten zu schaffen. Ich freue mich sehr, dass es gelungen ist, so viele Akteure aus unterschiedlichen Bereichen zusammenzubringen und gemeinsam die Nationale Strategie zu erarbeiten.“

Bettina Stark-Watzinger, Bundesministerin für Bildung und Forschung, empfängt die Nationale Strategie für gen- und zellbasierte Therapien von Prof. Dr. Christopher Baum, Sprecher der Nationalen Strategie GCT und Vorsitzender des BIH-Direktoriums (Foto: © Svea Pietschmann).



Über die Bioinformatik und Datenwissenschaft entwickelt Peter Robinson Ressourcen für die Therapieentscheidungen der Ärztinnen und Ärzte in der Klinik und verhilft den Patientinnen und Patienten zu maßgeschneiderten Behandlungen (Foto: © BIH / Thomas Rafalzyk).



Peter N. Robinson schafft die Brücke zwischen Data Science und angewandter Präzisionsmedizin

Im Januar 2024 folgte Prof. Dr. Peter N. Robinson dem Ruf des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) auf die Alexander von Humboldt-Professur für Künstliche Intelligenz. Der Bioinformatiker gilt als Pionier der computergestützten Genom- und Phänotyp-Analysen von genetischen Krankheiten. Sein Hauptwerk ist die Entwicklung der Human Phenotype Ontology (HPO), die heute als internationales Standardinstrument für die Diagnose von genetisch bedingten Erkrankungen gilt. Am BIH plant Peter N. Robinson, Algorithmen für die KI-basierte Präzisionsmedizin zu entwickeln und dafür die HPO als Ressource zu erweitern. Die Professur wird von der Alexander von Humboldt-Stiftung ermöglicht und ist mit einer Fördersumme von 5 Millionen Euro verbunden.

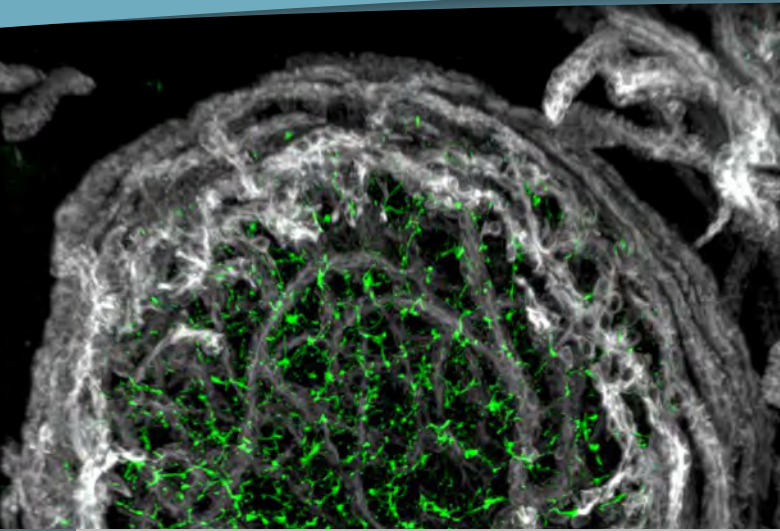
Krankheiten wie Grippe oder Windpocken sind verhältnismäßig einfach zu diagnostizieren. Man weiß, dass Symptome wie Fieber, Gliederschmerzen, Husten oder ein charakteristischer Hautausschlag dabei auf einen bestimmten Krankheitserreger zurückzuführen sind. Sehr viel schwieriger gestaltet sich die frühzeitige Diagnose von genetisch bedingten Krankheiten. Denn die Mutation eines Gens kann zu unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen führen. Zudem fallen die klinischen Erscheinungsbilder oft unterschiedlich aus. Früher wurden manche gar nicht mit genetischen Abweichungen in Verbindung gebracht und Erbkrankheiten daher nicht erkannt. Für Betroffene bedeutet das bis heute oft eine

Odyssee durch die Praxen vieler Fachärzt*innen, bis sie überhaupt eine treffende Diagnose für ihre Erkrankung erhalten.

HPO: ein computergestütztes Nachschlagewerk für seltene Erbkrankheiten

Der Mediziner und Genom-Experte Peter N. Robinson hat 2008 mit der Human Phenotype Ontology (HPO) eine Ontologie genetisch bedingter Krankheiten entwickelt. Die Datenbank ermöglicht es, die klinischen Erscheinungsbilder von Krankheiten entsprechenden Genmutationen und Syndromen zuzuordnen. Das computergestützte Nachschlagewerk wird fortlaufend aktualisiert und führt mittlerweile rund 13.000 Krankheitsmerkmale und etwa 156.000 Anmerkungen zu Erbkrankheiten. Verschiedene Anwendungen erlauben es, die Daten zu durchsuchen und gemäß den Angaben der Nutzenden zu gewichten – und erleichtern so die Diagnostik.

Mit der Datenbank hat Robinson die Grundlage gelegt, auch seltenen Erbkrankheiten mithilfe von Künstlicher Intelligenz auf die Spur zu kommen. Er gehört zu den Pionier*innen und langjährigen Spitzenforschenden der computergestützten Phänotyp-Analyse. Robinson hat selbst mehrere Erbkrankheiten entdeckt, die mit einzelnen Genen assoziiert sind. Er hat zudem Algorithmen geschrieben, die es ermöglichen, Genom- und Exom-Sequenzen zu untersuchen und Zusammenhänge zu klinischen Erscheinungsbildern und Gen-Mutationen herzustellen. Der nächste Schritt ist, die Lücke zwischen Data Science und der angewandten Medizin zu schließen.



Die meisten Transdifferenzierungsvorgänge finden in der letzten Phase der Krankheit statt, wenn die Leber stark geschädigt ist (Foto: © Chris Gribben).

Forschende des BIH entschlüsseln Mechanismen der Leberregeneration

Forschende des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) und der Open Targets Initiative haben gemeinsam mit Kolleg*innen der Universität Cambridge sowie des Addenbrooke's Hospital in Cambridge UK aufgedeckt, mit welchen Mechanismen sich die Leber bei chronischen Erkrankungen regeneriert. Dieser Prozess hilft der Leber, sich bei chronischen Schäden selbst zu reparieren, kann aber auch zur Entstehung von Krebs führen. Die Forscher*innen konnten dies erstmals nachweisen, indem sie Biopsien von Patient*innen mit fortschreitender metabolischer Funktionsstörung und steatotischer Lebererkrankung (MASLD) auf Einzelzellen hin untersuchten. Die *in vivo* erzielten Ergebnisse wurden mit Hilfe von kultivierten Organoiden im Labor validiert. Die Forschenden haben ihre Ergebnisse nun in der Zeitschrift *Nature* veröffentlicht.

Ludovic Vallier züchtet Mini-Lebern, so genannte Organoiden, um zu erforschen, wie Erkrankungen der Leber entstehen und wie sie behandelt oder verhindert werden können. Er ist Einstein-Professor für Stammzellen in regenerativen Therapien am Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) und Max-Planck-Fellow am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik. Langfristig möchte er die Leberorganoiden auch für zellbasierte Therapien für Patient*innen mit Leberversagen einsetzen.

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) und ihre chronische Form Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH) – also eine Verfettung der Leber – sind die häufigste Ursache von Lebererkrankungen. Trotz jüngster Fortschritte besteht die einzige Behandlung für MASH im Endstadium in einer Lebertransplantation, die mit einer starken immunsuppressiven Behandlung verbunden ist. Jedoch kann nur eine begrenzte Anzahl von Patient*innen von dieser Therapie profitieren, da es an Organspender*innen mangelt. Mit diesem Thema beschäftigten sich nun Dr. Chris Gribben und Dr. Vasileios Galanakis aus dem Team Vallier im Rahmen eines Open Targets Projekts zusammen mit Dr. Irina Mohorianu (Wellcome-MRC Cambridge Stem Cell Institute an der Universität Cambridge) und Dr. Michael Allison (NHS Addenbrooke's Trust). „Es ist überraschend, wie wenig wir über die Mechanismen wissen, die beim Fortschreiten der Krankheit beim Menschen ablaufen. Das liegt daran, dass die Erforschung einer Krankheit, die Jahrzehnte dauern kann, bis sie sich vollständig entwickelt, sehr schwierig ist. Die erforderliche Technologie ist erst seit kurzem verfügbar“, sagt Vallier.

Entscheidend ist das Gleichgewicht zwischen Regeneration und Tumorentstehung

Diese Studie zeigt, dass sich menschliche Organe auch nach langwierigen Krankheiten und wiederholten Verletzungen regenerieren können. Der Prozess ist jedoch riskant und kann schief gehen. Die Kontrolle des Erwerbs der zellulären Plastizität ist von entscheidender Bedeutung. Diese Erkenntnis lenkt den Blick auf neue Aspekte der Pathophysiologie chronischer Lebererkrankungen.

Die Forschungsergebnisse bieten völlig neue Möglichkeiten für rechtzeitige Früherkennung (Foto: © Pixabay).



Proteine im Blut können das Risiko für die Entwicklung von mehr als 60 Krankheiten voraussagen

Eine neue kollaborative Studie von Forschenden des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH), Queen Mary University of London, University College London, University of Cambridge und des pharmazeutischen Unternehmens Glaxo-SmithKline (GSK) zeigt, dass Proteine, die in einem einzigen Blutstropfen gemessen werden, Risikovorhersagen für eine Vielzahl von Krankheiten treffen können.

Die Forschungsergebnisse, die am 22. Juli 2024 unter der Leitung von Prof. Dr. Claudia Langenberg in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Medicine* veröffentlicht wurden, belegen, dass sogenannte Protein-Signaturen das Risiko für das Auftreten von 67 verschiedenen Krankheiten vorhersagen können. Dazu gehören unter anderem das Multiple Myelom, das Non-Hodgkin-Lymphom, Motoneuronen-Krankheit, Lungenfibrose und dilatative Kardiomyopathie. In nur einem Blutstropfen sind tausende Proteine enthalten, die wichtige Erkenntnisse über das Auftreten möglicher Erkrankungen geben können. Im Rahmen des Projekts UK Biobank PharmaProteomics (UKB-PPP), der bisher größten Proteomstudie, haben die Forscher*innen die Daten von etwa 3.000 Plasma-proteinen aus einer zufällig ausgewählten Gruppe von über 40.000 Blutproben analysiert, die mit Informationen aus den elektronischen Gesundheitsakten der Teilnehmer*innen verknüpft sind.

Neue Möglichkeiten für rechtzeitige Diagnosen

Durch modernste Analyseverfahren konnten die Forscher*innen identifizieren, welche 5 bis 20 Proteine im Blut die

relevantesten für die Vorhersage bestimmter Krankheiten sind. Die Proteinvorhersagemodelle konnten eine bessere Vorhersagegenauigkeit aufweisen als herkömmliche Modelle, die auf klinisch erfassten Standardinformationen wie Blutbild, Cholesterin, Nierenfunktion und Diabetestests basieren. Damit eröffnet die Forschung neue Vorhersagemöglichkeiten für ein breites Spektrum von Krankheiten, einschließlich seltener Erkrankungen. Bei vielen kann es derzeit Monate und Jahre dauern, bis sie diagnostiziert werden. Die Forschungsergebnisse bieten völlig neue Möglichkeiten für rechtzeitige Früherkennung.

Kontakt:



Konstanze Pflüger

Leitung Stabsstelle
Kommunikation
Berlin Institute of Health at Charité (BIH)



Katharina Kalhoff

Redakteurin für Wissenschafts-
kommunikation
Berlin Institute of Health at Charité (BIH)



Ole Kamm

Redakteur für Wissenschafts-
kommunikation
Berlin Institute of Health at Charité (BIH)

www.bihealth.org

Systemmedizinische Forschung in Lymphomen und Leukämien

Der Blick auf die Tumorumgebung und die Medikamentensensitivität im Labor helfen, Therapien zu verbessern

von Peter-Martin Bruch, Nora Liebers und Sascha Dietrich

Lymphome und Leukämien, umgangssprachlich auch als Lymphdrüsenkrebs oder als Blutkrebs bezeichnet, verlaufen bei jeder Patientin und jedem Patienten individuell. Während viele Patient:innen durch moderne Therapien eine

sehr gute Prognose haben, erleiden immer noch zu viele Menschen den Lymphdrüsenkrebs als wiederkehrende, teilweise tödlich verlaufende Erkrankung. Um die Therapie von Lymphom- und Leukämiepatient:innen weiter zu verbessern, führen wir unsere systemmedizinische Forschung durch. Dies bedeutet, dass wir versuchen, alle Informationen über die Patientinnen, ihre Erkrankung, potenzielle Therapien und weitere Faktoren zusammenzuführen, um Rückschlüsse auf die Biologie der Erkrankung, die beste individuelle Therapie und die Prognose im einzelnen Fall zu ziehen.

Das Therapieansprechen von Patient:innen mit bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems (hämatologischen Neoplasien) wird nicht nur durch die Krebszellen selbst, sondern auch durch weitere Faktoren bestimmt, wie die umstehenden gesunden Zellen im Gewebe, dem Tumormikromilieu. Das Zusammenspiel dieser sogenannten *tumorextrinsischen* Faktoren mit den Eigenschaften der Krebszellen selbst (*tumorintrinsisch*) ist komplex, da Tumoren in ihrer Entstehung und ihrem Therapieansprechen vom Mikromilieu beeinflusst werden, jedoch umgekehrt auch selbst ihr Mikromilieu beeinflussen. Dieses komplexe Zusammenspiel bestimmt

Abbildung 1: Krebszellen können – je nach Erkrankung – mittels Blutentnahme, Knochenmarkspunktion oder Biopsie isoliert werden. Diese Zellen können dann außerhalb des Körpers mit einer Vielzahl an Medikamenten behandelt werden, um die wirksamste Therapie vorherzusagen. Noch ist die direkte Anwendung dieser Technologie nicht in der breiten klinischen Praxis angekommen, doch eine Vielzahl an Forschern arbeitet daran (Quelle: Sascha Dietrich, entworfen von DrawImpacts).



gemeinsam mit genetischen Veränderungen der Tumorzellen das Therapieansprechen und damit langfristig das Überleben der Patient:innen. Hier stellen wir Ihnen an einigen Beispielen unsere Forschung und deren Nutzen für eine bessere Versorgung der Patient:innen dar.

Die Sensitivität von Medikamenten *ex vivo* testen

Obwohl heute viele Resistenzmechanismen und prognostische Marker bekannt sind, lässt sich immer noch nicht sicher vorhersagen, wie gut Patient:innen auf bestimmte medikamentöse Therapien ansprechen, was die Auswahl der bestmöglichen Therapie erschwert. Wir haben deshalb die Strategie gewählt, direkt primäre Leukämie- und Lymphomzellen mit potenziellen Medikamenten zu untersuchen, um das Therapieansprechen vorherzusagen und die wirksamste Therapie im individuellen Fall zu bestimmen.

Wir haben hierzu eine klinische Studie unter dem Namen „SMARTrial“ durchgeführt, welche die Anwendung des sogenannten *Drug Response Profiling* im klinischen Alltag untersucht und etabliert hat. Profiling bedeutet hier, das Therapieansprechen auf verschiedene Chemotherapeutika bei einer individuellen Patientin oder einem Patienten zu testen. Diese Untersuchungen werden an zuvor der Person entnommenen Krebszellen außerhalb des menschlichen Körpers (*ex vivo*) durchgeführt, sodass die Patient:in hierdurch nicht belastet wird.

Die Krebszellen wurden mittels Blutentnahme, Knochenmarkspunktion oder chirurgischer Biopsie entnommen und mit einer breiten Palette an potenziell wirksamen Medikamenten behandelt (Abbildung 1). Im Durchschnitt

waren die Untersuchungsergebnisse des *Drug Response Profiling* innerhalb von drei Tagen verfügbar. Dies ist wichtig, um diese Untersuchung auch für den klinischen Alltag sinnvoll anwendbar zu machen, da beispielsweise bei akuten Leukämien und aggressiven Lymphomen in der Regel sehr schnell Therapieentscheidungen getroffen werden müssen.

Ein Vorteil ist, auf diese Weise deutlich mehr Medikamente *ex vivo* zu testen, als beim Patienten angewendet werden. Solche breit angelegten Screening-Untersuchungen sind durch hochautomatisierte Pipettierverfahren möglich, die hunderte Versuche parallel durchführen.

Mithilfe mathematischer Modelle haben wir das Therapieansprechen jeder Patient:in auf die verschiedenen Standardmedikamente und experimentellen Medikamente mit dem Ansprechen aller anderen Studienpatient:innen auf die gleichen Medikamente abgeglichen. Das so experimentell vorhergesagte Therapieansprechen wurde dann mit der tatsächlichen Wirkung der vom behandelnden Arzt ausgewählten Therapie verglichen. Das Resultat ist jeweils ein individuelles Profil an Medikamentenwirkungen, hierdurch lassen sich individuelle Verwundbarkeiten der Krebszellen identifizieren, aus denen unmittelbar eine Therapiemöglichkeit folgen kann.

Bei Patient:innen mit einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML), der größten Einzelgruppe in dieser Studie, konnte die Wirkung der Standardtherapie mit den beiden

Medikamenten Daunorubicin und Cytarabin auch über die bereits bekannten genetischen Risiken hinaus vorhergesagt werden. Insbesondere bei einem ungünstigen genetischen Risikoprofil (nach ELN-22 Leitlinien) könnten so Patient:innen identifiziert werden, die von einer alternativen Therapie profitieren könnten.

Ein Beispiel: Ein Studienteilnehmer mit aggressivem Lymphom wurde nach Versagen aller Standardtherapien

basierend auf dem *ex vivo* ermittelten Medikamentenansprechen seiner Krebszellen in einer individualisierten Therapie mit Methotrexat behandelt. Diese Therapie zeigte eine deutliche Wirkung und ermöglichte es, bei diesem Patienten eine Stammzelltransplantation durchzuführen, die zu einem langfristig guten Ansprechen geführt hat (Liebers *et. al.*, 2023).

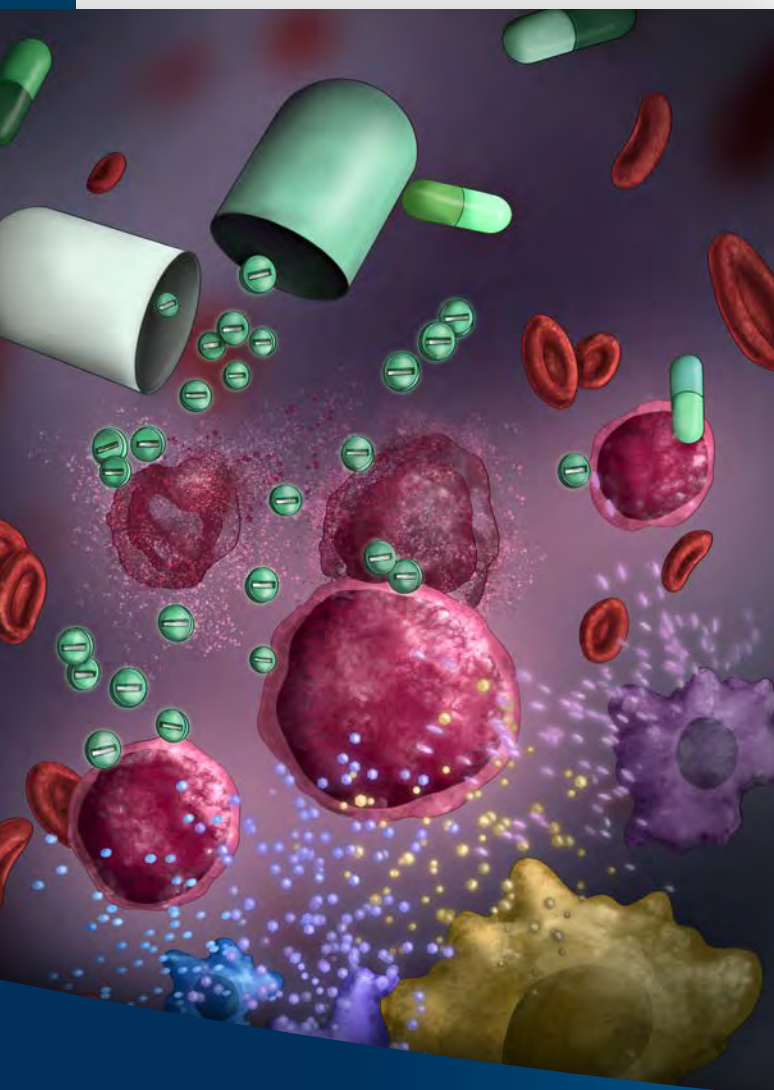
Weitere Studien sind notwendig, um den genauen Stellenwert dieser Technik in der klinischen Anwendung zu bestimmen, doch die ermutigenden Forschungsergebnisse der letzten Jahre versprechen eine deutliche Verbesserung der personalisierten Therapie von Blutkrebs. Mithilfe des *Drug Response Profiling* sollen zukünftig mehr Menschen von ihrer Erkrankung geheilt werden können und weniger unnötige Therapien mit potenziell starken Nebenwirkungen angewendet werden.

Einfluss des Tumormikromilieus auf die Medikamentenwirkung

Wie bereits eingangs erwähnt, wird das Therapieansprechen bei Krebs nicht nur durch die Krebszellen selbst, sondern auch von anderen Faktoren beeinflusst. So können gesunde Zellen im Gewebe, die zusammen das Tumormikromilieu bilden, zur Resistenz gegenüber Chemotherapien und zielgerichteten Medikamenten führen.

In weiteren Studien integrieren wir deshalb auch diese Effekte des Tumormikromilieus in die Untersuchung von Medikamentenwirkungen. So haben wir beispielsweise bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) den Einfluss löslicher Faktoren des Mikromilieus auf die Wirkung von Chemotherapien und zielgerichteten Medi-

Abbildung 2: Lösliche Faktoren des Mikromilieus beeinflussen Leukämiezellen in ihrer *ex vivo* Medikamentensensitivität. Titeldarstellung *Molecular Systems Biology* August 2023 zur Publikation (Quelle: Bruch *et.al*, 2022, entworfen von DrawImpacts).



kamenten analysiert (Abbildung 2). Hierbei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Leukämiezellen der einzelnen Patient:innen. Insbesondere konnten wir durch die funktionellen *ex vivo* Untersuchungen eine Gruppe von Patient:innen identifizieren, die eine deutlich schnellere Progression ihrer Erkrankung erlitten (Bruch *et.al.*, 2022). Diese funktionelle Charakterisierung kombinierten wir mit genetischen Daten, wodurch der Einfluss von Mutationen der Tumorzellen auf Mikromilieueffekte dargestellt werden konnte. Darüber hinaus wurde der Effekt des Mikromilieus auf klinisch relevante Medikamente wie Chemotherapien und B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren untersucht. Hierbei führte Interleukin-4, ein von Immunzellen im Lymphom produzierter Botenstoff, zur stärksten Resistenz gegenüber den untersuchten Therapien.

Verschiedene Immun- und Bindegewebszellen (sogenannten Stromazellen), bilden lösliche Faktoren, die auf die Tumorzellen wirken. Insbesondere direkte zelluläre Interaktionen zwischen Stromazellen und Krebszellen jedoch, können die Wirkung von Medikamenten beeinflussen. In einem komplexen Kokulturmodell haben wir deshalb auch die Einflüsse dieser Zell-Zell-Interaktionen untersucht. Die Messung dieser Effekte wird hierbei erschwert, da auch gesunde Zellen durch die Medikamente beeinflusst werden. Wir haben deshalb die Interaktion mittels konfokaler Hochdurchsatzmikroskope beobachtet und gemessen. Tatsächlich beeinflussten die gesunden Zellen die Wirkung der Medikamente auf Krebszellen massiv. Die hierdurch gewonnenen Erkenntnisse über Zell-Zell-Interaktionen sind insbesondere für die Entwicklung neuer Medikamente wichtig, die in der Regel zunächst im Labor und erst später an Tieren und Menschen getestet werden (Herbst *et.al.*, 2023).

Die Assoziation von genetischen Veränderungen, den funktionellen Messungen an den Leukämiezellen und dem klinischen Verlauf der Erkrankung erlaubt es, Rückschlüsse auf die Mechanismen der unterschiedlichen genetischen Alterationen zu ziehen. Dieses tiefe biologische Verständnis der Erkrankung soll in Zukunft noch individuellere, zielgerichtetere Therapien erlauben und so mehr Menschen ein langes Überleben mit der Erkrankung oder eine Heilung ermöglichen.

Untersuchung des Tumormikromilieus im Krebsgewebe

Die funktionelle Untersuchung von Krebs- und Mikromilieuzellen kann wichtige Erkenntnisse über Mechanismen von Therapieresistenzen hervorbringen, jedoch sind diese Untersuchungen sehr aufwendig und im klinischen Alltag jenseits von Universitätskliniken nur schwer realisierbar. Darüber hinaus lassen sich im Labor oft nur Interaktionen zwischen einzelnen Komponenten der komplexen Situation im Menschen abbilden.

Um den genauen Einfluss des gesamten Mikromilieus zu untersuchen, analysieren wir diagnostische Biopsien, welche regelhaft bei fast allen Patient:innen entnommen werden. Diese Gewebeproben werden zur Diagnostik gebraucht und können darüber hinaus nach Zustimmung der Patient:innen zudem für wissenschaftliche Zwecke genutzt werden. Wir untersuchen hierbei insbesondere die im Gewebe neben den Krebszellen vorhandenen Immunzellen. In der Regel nämlich können Immunzellen die Entstehung von Krebs verhindern. Jedoch können fehlerhafte Funktionen dieser Immunzellen oder Ausweichmechanismen der Krebszellen dazu führen, dass Menschen erkranken. Umgekehrt können Immunzellen

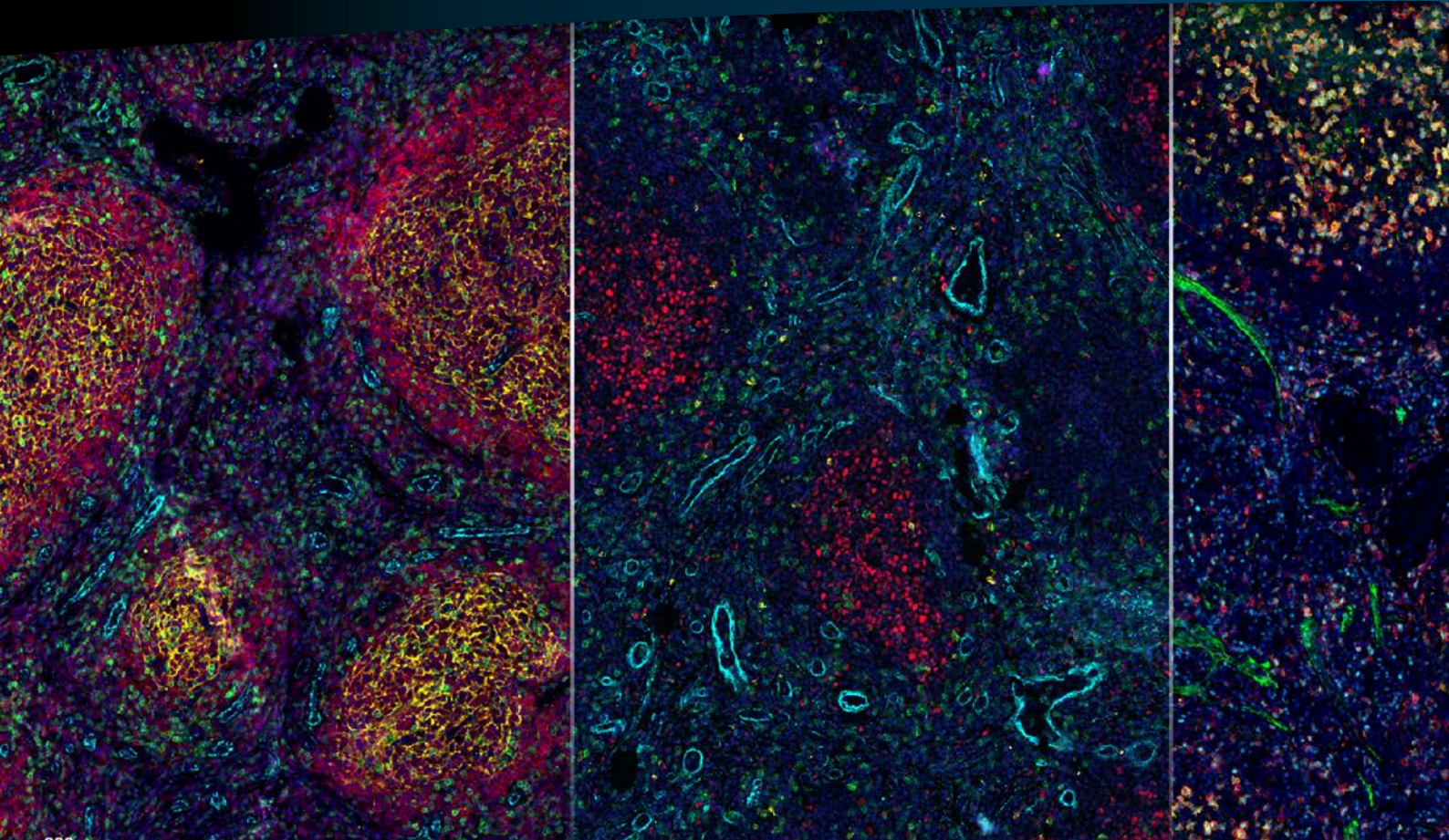


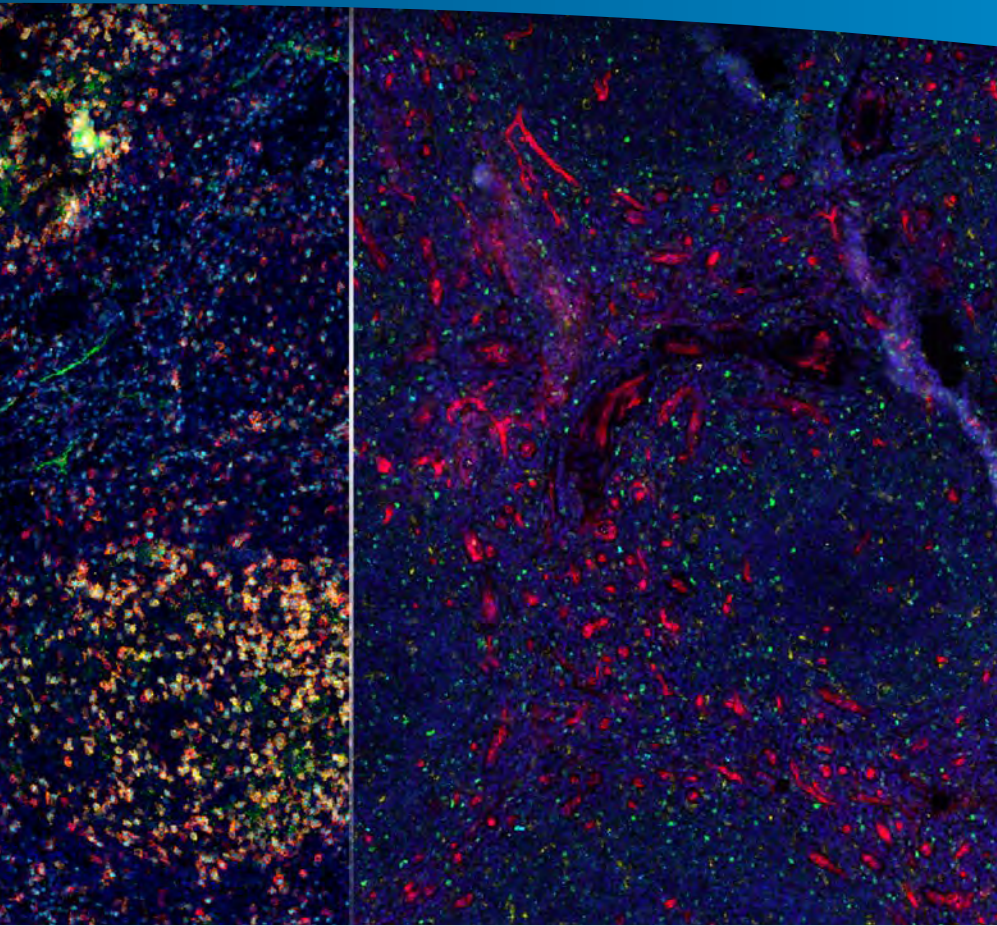
Abbildung 3: Multiparametrische Immunfluoreszenzfärbung von Zellen in einem folliculären Lymphom. Die verschiedenen Farben in den vier Paneelen repräsentieren verschiedene Oberflächenmoleküle. Durch die Kombination dieser Informationen lassen sich die verschiedenen Zellen im Gewebe erkennen (Quelle: Sascha Dietrich).

durch moderne Therapien, sogenannte Immuntherapien, wieder aktiviert werden, um Krebszellen anzugreifen. Dieses komplexe Bild aus pro- und anti-Krebs-Wirkungen entsteht, da viele verschiedene Subgruppen von Immunzellen im Gewebe vorhanden sind und unterschiedliche Funktionen erfüllen. Diese Zusammensetzung der Immunzellen zu verstehen, ist ein wichtiger Schritt zur Verbesserung zukünftiger Therapien.

Beispielsweise konnten wir vor kurzem in einer Studie an B-Zell-Lymphomen, der häufigsten Gruppe der Lymphdrüsenkrebskrankungen, die Infiltration von Immunzellen beobachten und mit dem klinischen Voranschreiten der Erkrankung verknüpfen. Es zeigte sich, dass insbesondere erschöpfte T-Zellen, welche weniger Aktivität gegen Krebszellen zeigen, mit einer schlechteren Prognose der Patient:innen assoziiert sind. Dies kann daran liegen, dass die T-Zellen, welche in der Regel Krebszellen erkennen und zerstören sollten, durch ihre Erschöpfung nicht mehr in der Lage sind, die Erkrankung zu kontrollieren (Roeder *et al.*, 2024).

Über die Zusammensetzung der Immunzellen hinaus ist auch die räumliche Darstellung des Gewebes entscheidend. Schließlich müssen die Immunzellen zunächst die Krebszellen erreichen, bevor sie diese angreifen können. Zur Charakterisierung dieser Gewebeproben nutzen wir multiparametrische Immunfluoreszenzfärbungen (Abbildung 3). Diese Technik erlaubt uns, eine Vielzahl von Oberflächenmolekülen darzustellen und so die Zelltypen im Gewebe zu identifizieren. Durch die daraus abgeleiteten Informationen zur Häufigkeit, räumlichen Verteilung und Aktivität verschiedener Immunzellen lassen sich Rückschlüsse auf die biologischen Vorgänge im Tumorgewebe ziehen.

Zusammenfassend versuchen wir durch die genaue Untersuchung von Krebszellen und des umliegenden Gewebes, die Entstehung von Krebskrankungen und ihr Ansprechen auf Therapien besser zu verstehen. Dieses biologische Verständnis ist die Grundlage für die bisherigen Entwicklungen zielgerichteter Therapien und soll auch in Zukunft zur weiteren Verbesserung von Therapien und dadurch der Heilungschancen der Patient:innen führen.



Referenzen:

Liebers, N., Bruch, P.-M., *et al.* (2023). „Ex vivo drug response profiling for response and outcome prediction in hematologic malignancies: the prospective non-interventional SMARTrial.“ *Nature Cancer*. DOI: 10.1038/s43018-023-00645-5

Bruch, P. M. H. A., Giles, *et al.* (2022). „Drug-microenvironment perturbations reveal resistance mechanisms and prognostic subgroups in CLL.“ *Mol Syst Biol*, 18(8), e10855. DOI: 10.15252/msb.202110855

Herbst S. A, Kim,V., *et al.* (2023). Comparing the value of mono- vs coculture for high-throughput compound screening in hematological malignancies. *Blood Adv.* Oct 10;7(19):5925-5936. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009652. PMID: 37352275; PMCID: PMC10558604.

Roider, T. M., Baertsch, A., *et al.* (2024). „Multimodal and spatially resolved profiling identifies distinct patterns of T cell infiltration in nodal B cell lymphoma entities.“ *Nat Cell Biol*. DOI: 10.1038/s41556-024-01358-2

Kontakt:



Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

Universitätsklinikum Düsseldorf,
Direktor der Klinik für Hämatologie,
Onkologie und Klinische Immunologie
Düsseldorf
Klinikleitung.Haematologie@
med.uni-duesseldorf.de

<https://uniklinik-duesseldorf.de/dietrichlab>

Diese Arbeit wurde im Rahmen der e:Med Nachwuchsgruppe SYMPATHY durch das BMBF gefördert.



Frischer Wind in der Systemmedizin – Nachwuchs gestaltet die Zukunft

Gespräche mit Silke Szymczak und Julie George

Ein besonderer Schwerpunkt des seit 2013 vom BMBF geförderten e:Med Systemmedizin Forschungskonzeptes ist die Unterstützung junger Forscher. Diese spezialisieren sich während des Studiums sowie als Doktorand*innen und als Post-Doktorand*innen auf medizinisch relevante Themen und sind so ein entscheidender Teil der e:Med Forschungsgemeinschaft.

Die e:Med Module „Juniorverbünde“ und „Nachwuchsgruppen“ geben gezielt jungen Wissenschaftler*innen die Möglichkeit, ihr Thema mit selbst eingeworbenen Fördermitteln an einer Institution einzubringen und sich zu etablieren. Der Nachwuchs erhält aber auch in den viele Standorte umfassenden „Forschungsverbänden“ und den anwendungsbezogenen „Demonstrator-Projekten“ eine Chance, sich wissenschaftlich zu entwickeln.

Der Erfolg ist beachtlich: Über 43% dieser Nachwuchswissenschaftler*innen erhielten eine Professur für ihre Arbeit, seit sie über e:Med durch das BMBF gefördert wurden, oft neu eingerichtet in der System-

medizin oder Personalisierten Medizin. Angebote für den wissenschaftlichen Nachwuchs, wie die von e:Med Wissenschaftler*innen organisierten „Summer Schools“, stärken die Kompetenz junger Forscher*innen.

Wer sind die jungen Wissenschaftler*innen, die mit dem e:Med Programm eine Professur aufgenommen haben?

Zwei von ihnen erzählen hier über ihren Weg und ihre Gedanken zur Nachwuchsförderung:

Prof. Dr. Julie George, Universität zu Köln und **Prof. Dr. Silke Szymczak**, Universität Lübeck.

gesundhyte.de: Frau Professor Szymczak, Sie leiteten sehr erfolgreich die e:Med Nachwuchsgruppe ComorbSysMed, worum ging es in dem Projekt?

Professor Dr. Silke Szymczak: Wir arbeiteten in ComorbSysMed mit Methoden des Maschinellen Lernens und Omics-Technologien in einem system-medizinischen Ansatz zur Untersuchung von Komorbiditäten in entzündlichen Hauterkrankungen. Das langfristige Ziel ist es, Entscheidungen für Therapie, Prognose oder Prävention individuell zu treffen, basierend auf den vielen gemessenen Daten. Die adäquaten statistischen und informatischen Methoden auszuwählen, ist besonders für hochdimensionale Omics-Datensätze entscheidend (Degenhardt *et al.*, 2019).

Über die e:Med Nachwuchsgruppe hinaus beschäftige ich mich mit Methodenentwicklung für spezielle Frage-





Prof. Dr. Silke Szymczak schreibt auch noch selber Skripte und wertet Daten aus (Foto: Wiebke Bergmann).

stellungen, beispielsweise inwieweit Messungen, die sich über die Zeit verändern, genutzt werden können. Oder mit der Frage, wie man mit fehlenden Daten umgeht. „Integrative Modelle“ sind ein weiterer Aspekt: wie können die Vorhersagen verschiedener Modelle sinnvoll kombiniert werden? Jedes der einzelnen Modelle wird dabei auf einem bestimmten Datentyp trainiert, also z. B. klinische Informationen, genetische Varianten oder Genexpression.

gesundhyte.de: In Ihrem Workshop „Künstliche Intelligenz – Spielerisch lernen“, den Sie für das e:Med Event EXPLORE Precision Medicine entwickelt hatten, haben Sie anschaulich Schüler*innen als Datenpunkte aufgestellt.

Professor Dr. Silke Szymczak: Ja, das hat sehr gut funktioniert. Den Workshop haben Professor Helena Zacharias von der MH Hannover und ich gemeinsam durchgeführt. Wir wollten grundlegende Vorgehensweisen für das Trainieren und Validieren von Modellen vermitteln. Die zugrundeliegenden Verfahren sind die Maschinellen Lernverfahren, ein Teilgebiet der künstlichen Intelligenz (KI, engl. artificial intelligence). KI ist aber mittlerweile ein auch allgemein bekannter Begriff, so dass wir den Workshop so benannt haben. Meinen eigenen Forschungsbereich bezeichne ich üblicherweise als „Maschinelles Lernen für die Präzisionsmedizin“.

gesundhyte.de: Womit wir mitten in Ihrer Forschung und auch in der Nachwuchsförderung wären. Bevor wir das vertiefen bin ich neugierig: wollten Sie schon als Schülerin Forscherin werden?

Professor Dr. Silke Szymczak: In der Schule war ich erschlagen von den vielen beruflichen Möglichkeiten. Ich hatte keine klare Vorstellung von den Optionen und deshalb musste ich mich orientieren. Wenn ich zurückblicke, habe ich immer einen Schritt nach dem anderen gemacht. Ich habe mich jeweils früh entschieden, wie der nächste Schritt aussehen soll. Und habe ihn dann umgesetzt. Es gehört aber auch Glück dazu, dass sich immer wieder entsprechende Möglichkeiten ergeben.

gesundhyte.de: Was würden Sie dem Nachwuchs empfehlen?

Professor Dr. Silke Szymczak: Was ich empfehlen kann: man muss vorbereitet sein, dann ist man in der Lage, die Chance zu ergreifen, wenn sie da ist. Beispielsweise habe ich während der Diplomarbeit schon initiativ Professoren dahingehend angeschrieben, ob ich in ihrem Team promovieren könnte. Als Postdoc habe ich früh angefangen, mich auf Professuren zu bewerben, um den Prozess kennenzulernen. Zuerst war ich aufgeregt, aber später kannte ich das Procedere schon und konnte die Erfahrungen zu meinem Vorteil nutzen.

gesundhyte.de: *Wie sahen Ihre Schritte bis jetzt zur Professur aus?*

Professor Dr. Silke Szymczak: Ich habe früh entschieden, dass ich nach der Promotion ins Ausland möchte, da ich das im Studium nicht gemacht habe. Als sich die Gelegenheit ergab, war ich bereit. Als Doktorandin konnte ich schon früh auch auf internationale Konferenzen fahren und Kontakte knüpfen. Zu den Poster Sessions kamen etablierte Professoren und sprachen gezielt mit den jungen Leuten, immer zugänglich und interessiert. Das erlebe ich auch in der übersichtlichen Systemmedizin Community. So kam ich ans NIH nach Baltimore, USA.

gesundhyte.de: *Das NIH war sicher eine tolle Erfahrung, aber Sie sind nicht dort geblieben, warum?*

Professor Dr. Silke Szymczak: Die Gruppe dort war wie eine große Familie und es gab viele interessante und spannende Projekte. Also war beruflich alles super, aber privat war es schwierig, da die USA ohne Führerschein eine Katastrophe sind. Für mich war deshalb früh klar, dass ich nach Deutschland zurückwollte. Ich habe mich sehr gefreut, nach Kiel zu kommen. In Norddeutschland in Ostseenehe habe ich mich schon während meiner Promotion in Lübeck sehr wohlfühlt.

Am UKSH in Kiel war ich zunächst bei Prof. Dr. André Franke am Institut für Klinische Molekularbiologie, danach bei Prof. Dr. Michael Krawczak im Institut für Medizinische Mathematik und Statistik. Wenn ich mich richtig erinnere war er es, der mich auf die e:Med Ausschreibung hingewiesen hatte. Sie kam zur passenden Zeit, und ich war sehr glücklich, dass mein erster eigener Antrag gefördert wurde. Ich glaube, dass diese Förderung wichtig für meinen weiteren Werdegang war.

gesundhyte.de: *Ihr nächster Schritt, also eine Professur, war da schon klar?*

Professor Dr. Silke Szymczak: Erstmal gar nicht. Die Universität fand ich toll, die Freiheiten der Forschung begeisterten mich. Schon als Doktorandin konnte ich an Projekten und Themen arbeiten, die mich interessieren. Lehre habe ich auch schon immer gern gemacht. Es war allerdings vorauszusehen, dass es kaum möglich sein würde, eine permanente Stelle unterhalb der Professur zu bekommen. Also entschied ich mich, eine Professur anzustreben.

„Das e:Med Programm ist besonders und gefällt mir aus verschiedenen Gründen. In der Systemmedizin Community kennt man sich über die Zeit. Und was ich auch spannend finde ist, dass es Leute aus so vielen verschiedenen Disziplinen zusammenbringt. Sonst bleibt man oft in seiner Community Blase.“

Professor Dr. Silke Szymczak

Universität zu Lübeck

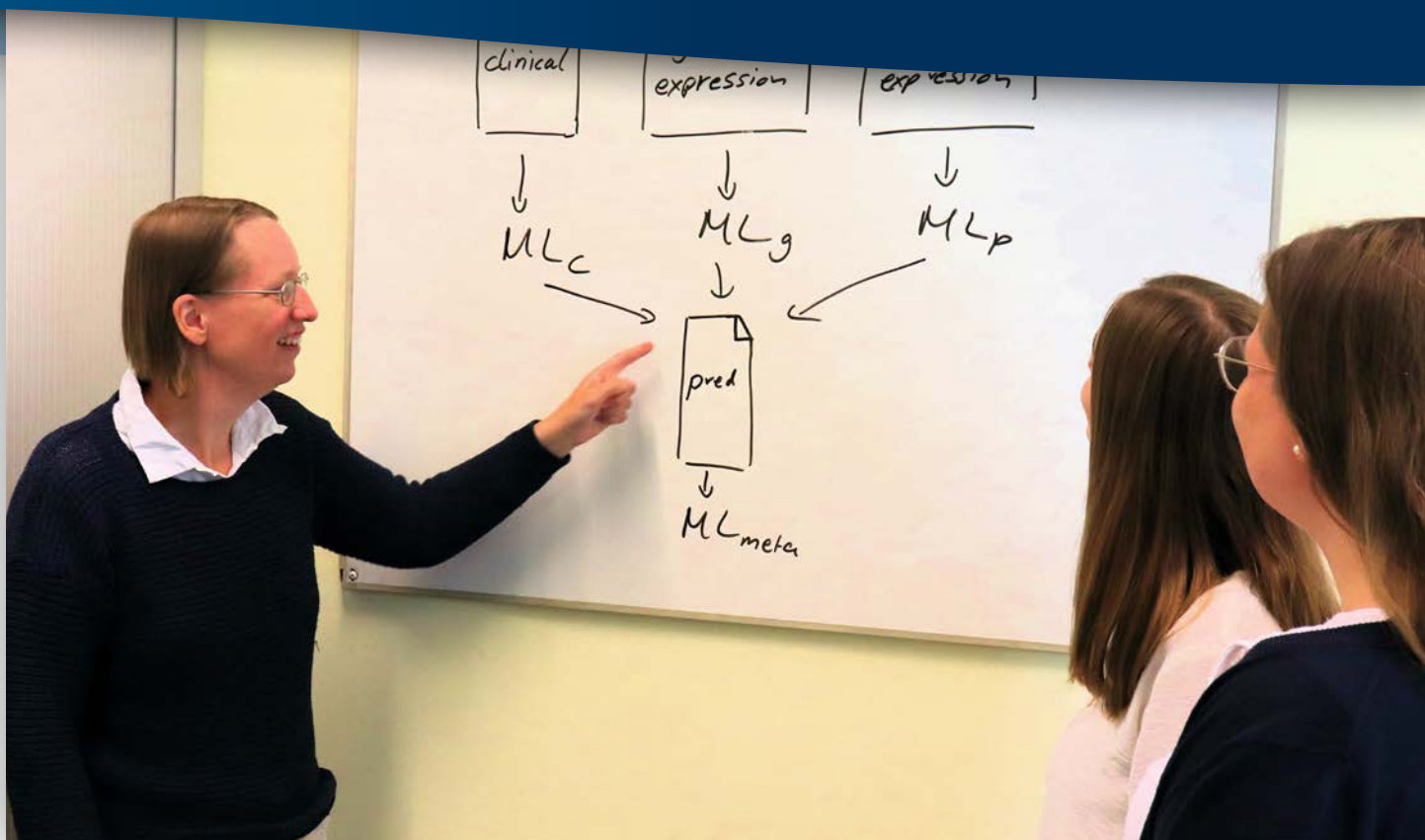
Die e:Med Nachwuchsgruppe war perfekt, denn so gab es keine Notwendigkeit, eine Habilitation zu machen. Und ich hatte schon Personal- und Budgetverantwortung. Die für eine Habilitation notwendigen Didaktikkurse habe ich trotzdem belegt.

gesundhyte.de: *Frau Professor Szymczak, Sie waren parallel an mehreren e:Med Projekten beteiligt.*

Professor Dr. Silke Szymczak: Ja genau, neben meiner Nachwuchsgruppe ComorbSysMed noch an dem Verbund coNfirm, von Tanja Zeller vom UKE Hamburg geleitet. Ich kannte sie noch aus meiner Doktorandenzeit. Wir hatten zusammen an den Daten der Gutenberg Herz Studie gearbeitet. Zudem bin ich noch als PI im GUIDE-IBD Projekt, geleitet durch Prof. Dr. Stefan Schreiber, Kiel.

Das e:Med Programm ist besonders und gefällt mir aus verschiedenen Gründen. In der Systemmedizin Community kennt man sich über die Zeit. Und was ich auch spannend finde ist, dass es Leute aus so vielen verschiedenen Disziplinen zusammenbringt. Sonst bleibt man oft in seiner Community Blase.

Bei e:Med sind viele tendenziell jüngere Leute. Da hat die Nachwuchsförderung wunderbar funktioniert. Ich war dreimal Dozentin bei Tanja Zellers Summer School „COME“, die sehr interdisziplinär ausgelegt war. Biologen, Methodiker und Kliniker mussten gemeinsam ein Projekt bearbeiten. Am ersten Tag stellten sie fest „wir können gar nicht miteinander reden!“ Wie wertvoll, das im geschützten Umfeld bereits während der Promotion zu erfahren!



Regelmäßige Gespräche und Diskussionen mit den Mitarbeitenden sind ein wichtiger Teil im Arbeitsleben von Silke Szymczak (Foto: Wiebke Bergmann).

Man hat viele Vernetzungsmöglichkeiten, etwa die Jahrestagungen. Man trifft sich jedes Jahr wieder, fragt, wen hast Du dabei, kommt ins Gespräch und auf Ideen für neue Projekte. So ist es auch, wenn jemand ans Poster kommt, durch die hohe Interdisziplinarität nur ein kleiner Aspekt als Anknüpfungspunkt dient. Da muss man seine Forschung auf einem ganz anderen Level erklären. Das ist sehr hilfreich und bietet neue Perspektiven.

e:Med hat mit den Events für die Öffentlichkeit auch die Möglichkeit gegeben, bereits Schüler*innen an die Systemmedizin heranzuführen, da haben wir uns gern beteiligt und den eingangs erwähnten Workshop mehrfach durchgeführt. Es war toll, die Begeisterung der Schüler*innen zu erleben. Und sie haben viele richtig gute Fragen gestellt.

gesundhyte.de: Sie haben sich früh mit Didaktik und Lehre befasst, haben Sie daraus Ideen für uns, wovon zukünftige Nachwuchsförderung profitieren könnte?

Professor Dr. Silke Szymczak: Zeit für eine individuelle Karrierebegleitung könnte schon in der Ausschreibung vorgegeben werden. Oft kommt die Zeit zu kurz, mit den jungen Wissenschaftler*innen ihren Werdegang und die nächsten Schritte zu besprechen. Die Verträge sind endlich, die Mitarbeiter*innen sollten sich frühzeitig Gedanken machen. Wenn ich die Ziele kenne, kann ich sie besser

unterstützen, Weiterbildungen vorschlagen und sie gezielt vermehrt einbinden. Auch um erfolgreiche Anträge zu planen, ist Zeit für Austausch und Diskussion wichtig.

Ein Mentorenprogramm halte ich für sehr nützlich. Es kann zwei bis drei Jahre laufen, Forscher*innen aus ganz unterschiedlichen Fachrichtungen und Einrichtungen zusammenbringen, um ein offenes Gespräch zu ermöglichen.

Lokale Unterstützung hatte ich durch eine Professorin, die mit mir die Anträge und Bewerbungsunterlagen durchgegangen ist und mit ihrem Erfahrungsschatz geholfen hat. Das mache ich nun auch mit meinen Mitarbeitenden, natürlich transparent aus meiner Perspektive.

Um die Orientierung zu verschiedenen Berufswegen zu erleichtern, laden wir bei uns ehemalige Mitarbeitende zum Vortrag im Forschungskolloquium ein.

Die Entwicklung, feste Stellen unterhalb der Professur einzurichten, finde ich auch sinnvoll. Wenn es mehr solcher Stellen gäbe, gäbe es berufliche Flexibilität auf dieser Ebene als eine alternative Perspektive.

Frau Professor George hat die neu geschaffene Professur für Molekulare Kopf- und Hals-Onkologie an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln inne. Sie arbeitet dort an der Klinik für HNO-Heilkunde im Bereich der Kopf-Hals-Onkologie. Sie ist außerdem weiterhin mit der Abteilung für Translationale Onkologie assoziiert unter Leitung von Professor Dr. Roman Thomas, mit dem sie auch gemeinsam den e:Med Verbund InCa leitet.

gesundhyte.de: *Woran arbeiten Sie aktuell?*

Professor Dr. Julie George: Das Hauptziel meiner Arbeit ist, ein mechanistisches Verständnis zur Tumorbiologie zu erlangen, um neue therapeutische Angriffspunkte für Krebspatient*innen aufzudecken.

Meine Arbeiten fokussieren sich auf Lungenkrebs sowie auf Kopf-Hals-Karzinome; beide zählen zu den häufigsten Krebsarten. Insbesondere Lungenkrebs ist global die häufigste krebsbedingte Todesursache.

Hierzu zählt das kleinzellige Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC), ein hochaggressiver Tumor der Lunge, der vor allem bei starken Raucher*innen auftritt. Aufgrund der schnellen Ausbreitung dieser Tumorerkrankung können die meisten Patient*innen nur mit einer systemischen Chemotherapie behandelt werden, die zunächst auch sehr gut anschlägt. In einer Langzeitstudie am kleinzelligen Lungenkrebs haben wir vor kurzem einen wesentlichen Mechanismus von Rückfall und Resistenz entschlüsselt: auf

*„Das Hauptziel meiner Arbeit ist, ein mechanistisches Verständnis zur Tumorbiologie zu erlangen, um neue therapeutische Angriffspunkte für Krebspatient*innen aufzudecken.“*

Professor Dr. Julie George
Universität zu Köln

die bei Diagnosestellung vorherrschende Krebszellpopulation wirkt die Therapie gut, jedoch gibt es zahlreiche weitere unterschiedliche Krebszellen, die sich therapieresistent ungebremsst vermehren. Diese Erkenntnis ist ernüchternd, aber sehr wichtig für Behandlungsstrategien der Zukunft (George *et al.*, 2024).

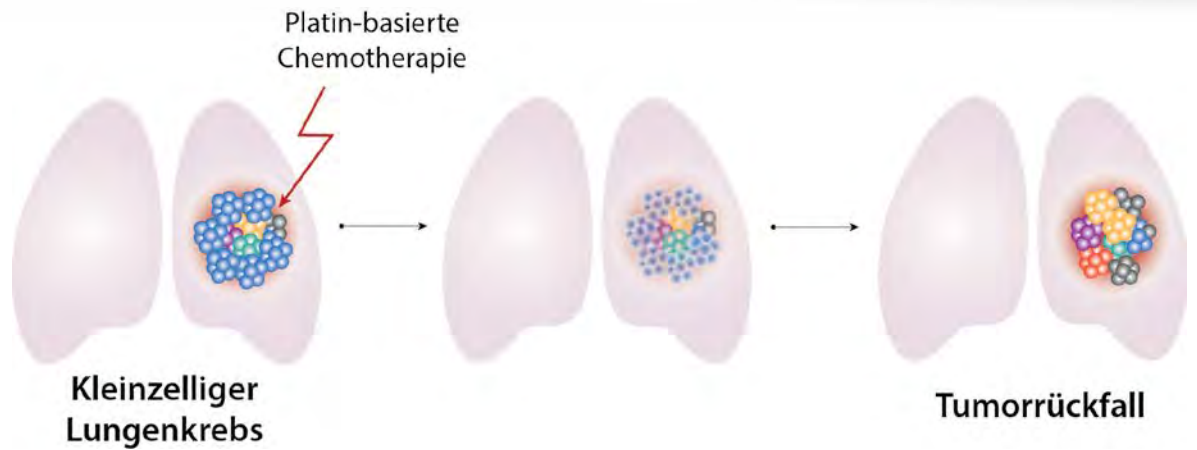
In dem e:Med Verbund InCa (Systemischer Ansatz zur Untersuchung von heterotypischen Wechselwirkungen von Lungenkrebszellen mit ihrer Mikroumgebung) befasste ich mich mit der Bestimmung der zellulären Komponenten im Lungenkrebs. In diesem Verbundprojekt wird der nicht-kleinzellige Lungenkrebs (NSCLC) untersucht, welcher mehrere Lungenkrebstypen umfasst.

Wir charakterisieren Tumorzellen und das zelluläre Tumordinfiltrat in NSCLC Proben von Patient*innen, die als Therapie sogenannte Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) erhalten, die in den letzten Jahren auch in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht werden. Indem wir Art und Quantität des Tumordinfiltrats mit dem genomischen Profil des Tumors in Bezug setzen, versuchen wir zu bestimmen, inwiefern das genomische Profil Einfluss auf das Tumordinfiltrat nimmt.

gesundhyte.de: *Ihre Professur haben Sie bereits 2021 angetreten, genau zehn Jahre nach Ihrer Promotion. Sie arbeiten mit Technologien, die erst in den letzten Jahren etabliert wurden. War es schon als Schülerin Ihr Ziel, Professorin zu werden?*

Professor Dr. Julie George: Mich hat so Vieles interessiert. Medizinische Inhalte und Krankheiten im Detail zu verstehen und zu ergründen, und dieses mit den ganz neuen Methoden der Omics Forschung, fand ich besonders faszinierend.

Als ich zu studieren begann, starteten die ersten Bachelor und Master Studiengänge mit interdisziplinärer Ausrichtung in Deutschland. Das war für mich entscheidend. Für mich war es ultraattraktiv, verschiedene wissenschaftliche Bereiche im Studium abzudecken, und mit einem Abschluss international arbeiten zu können.



Behandlung des kleinzelligen Lungenkrebses: anfänglich gutes Ansprechen auf Platin-basierte Chemotherapie, allerdings schnelles Auftreten eines Tumorrückfalls. Vergleichende Analysen zeigen, dass der Tumor zur Erstdiagnose vorwiegend aus einem dominanten Tumorklon besteht, allerdings viele andere Tumor-Subklone bereits existieren, die bei einem Tumorrückfall dominieren (Quelle: Julie George, Universität zu Köln).

Der Studiengang *Molecular Life Sciences* wurde damals eingeführt, was dann immer weiter etabliert wurde: Translational und interdisziplinär zu denken, zudem auf Englisch, das war sehr verlockend. Es gab damals nur wenige Studienorte, die dies anboten und in Lübeck wurde abgebildet, was mich besonders interessierte. Hier wurden die neuen Themen aufgegriffen, wie *Drug Design* und Strukturbiologie. Fünf Jahre später gab es vielerorts derartige Studiengänge.

gesundhyte.de: Das waren die Details, die Sie sich gewünscht hatten, die Basis, weiter in die Tiefe zu gehen.

Professor Dr. Julie George: Ja genau. Ich habe mich dann nach dem Master entschieden, in Deutschland zu bleiben und einen PhD in Heidelberg am Deutschen Krebsforschungszentrum gewählt. Hier habe ich am Immunsystem gearbeitet, strukturell und funktionell. In der Krebsforschung war die Untersuchung des Immunsystems schon immer ein Thema, aber vor dem Erfolg der Immuncheckpoint-Inhibitoren damals noch nicht so angesagt wie heute.

Da ich mit meinem Bachelor, Master und PhD relativ zügig fertig war, war ich nicht abgeschreckt, einen Postdoc zu machen. Ich wollte dafür ein neues Forschungsthema auswählen. Es war für mich wichtig, breiter zu bleiben, nicht nur in einem Feld, dies galt auch hinsichtlich meiner zukünftigen Ausrichtung.

gesundhyte.de: Es gibt auch die Möglichkeit in einer Firma oder in einem Start-up Unternehmen aktiv zu werden. Dafür haben Sie sich bisher aber nicht entschieden.

Professor Dr. Julie George: Ich habe öfter darüber nachgedacht, eventuell auch Wissenschaftsmanagement oder Wirtschaftsthemen aufzunehmen. Bei einem Start-up ist man häufig zunächst eng fokussiert. Das ist sehr spannend und das Ziel wichtig, die Teamarbeit super, aber ich wollte den Blick weiter halten. Deshalb habe ich mich entschieden, größere Projekte anzugehen, die man im akademischen Umfeld am besten erforschen kann.

*„Als Nachwuchswissenschaftlerin in dem e:Med Verbund InCa mitzuarbeiten eröffnete mir die Chance, meine Fragen mit dem noch weiteren Blickwinkel der Gesamtfragestellung in Austausch mit vielen hoch kompetenten Kolleg*innen zu bearbeiten. Das hat nicht nur Spaß gemacht, sondern mich inhaltlich und perspektivisch sehr weit gebracht.“*

Professor Dr. Julie George
Universität zu Köln

Als Nachwuchswissenschaftlerin in dem e:Med Verbund InCa mitzuarbeiten eröffnete mir die Chance, meine Fragen mit dem noch weiteren Blickwinkel der Gesamtfragestellung in Austausch mit vielen hoch kompetenten Kolleg*innen zu bearbeiten. Das hat nicht nur Spaß gemacht, sondern mich inhaltlich und perspektivisch sehr weit gebracht. Zudem sind wir permanent global in Kontakt mit internationalen Wissenschaftler*innen, tauschen Ressourcen und Technologien aus.

gesundhyte.de: Mit Rückblick auf Ihren Werdegang, welche Ideen finden Sie für den Nachwuchs besonders wichtig?

Professor Dr. Julie George: Gute Programme geben Raum für verschiedene Disziplinen. Die Frage ist zunehmend, wie man die Ergebnisse vertiefen und anwenden kann. Diese Aspekte verfolgt e:Med auch. Neben den Instrumenten der Nachwuchsförderung habe ich es als wichtig erlebt, dem Nachwuchs mit einem eigenen Thema in größerem Rahmen wie einem Verbund oder Konsortium Raum und Inspiration zu geben.

Wichtig finde ich Maßnahmen, die den Nachwuchs am Standort fördern. Juniorwissenschaftler*innen haben oft schon den Sprung geschafft, die eigene Forschung in eigener Arbeitsgruppe zu verfolgen und sich nun weiter zu etablieren. Hier sind Maßnahmen effizient, die dem Nachwuchs Möglichkeiten in einem Zeitraum von fünf bis acht Jahren bieten und damit eine reale Chance, sich mit dem Team und Thema zu positionieren. In dieser Zeit schafft der Nachwuchs Personalgewinnung, Kompetenz der neusten Daten, Laborauf- / umbau, Etablierung des Experimentportfolios und natürlich die Jahre der Durchführung, Auswertung, Prüfung, Präsentation, Publikation. Ein Zeitrahmen von mehreren Jahren ist unabdingbar dafür.

Lab visits sind ebenfalls wertvoll, also der Besuch anderer Arbeitsgruppen und temporäre Mitarbeit durch die jungen Wissenschaftler*innen. Es gibt Maßnahmen meistens für

*„Wichtig finde ich Maßnahmen, die den Nachwuchs am Standort fördern. Juniorwissenschaftler*innen haben oft schon den Sprung geschafft, die eigene Forschung in eigener Arbeitsgruppe zu verfolgen und sich nun weiter zu etablieren. Hier sind Maßnahmen effizient, die dem Nachwuchs Möglichkeiten in einem Zeitraum von fünf bis acht Jahren bieten und damit eine reale Chance, sich mit dem Team und Thema zu positionieren.“*

Professor Dr. Julie George

Universität zu Köln

Doktorand*innen und Postdocs. Ideal wären diese auch für den ganz frühen Nachwuchs, also für Bachelor Studenten und studentische Hilfskräfte. So können sie frühzeitig erkennen, in welche Richtung sie gehen möchten und sich darauf vorbereiten. Eine Möglichkeit wäre, dies in das Kurrikulum der Masterstudiengänge einzubringen.

Mir persönlich hat es schon als Studentin geholfen, bei internationalen Konferenzen zu helfen, so habe ich viele spannende Vorträge gehört.

gesundhyte.de: Ich danke Ihnen Beiden sehr für diese inspirierenden Gespräche.

Fazit

Nachwuchsförderung spielt eine entscheidende Rolle, um junge Wissenschaftler*innen auf ihrem Karriereweg zu unterstützen und ihnen eine reale Chance zur Etablierung zu bieten. Dabei ist sie ein wichtiges separates Instrument, ebenso der wissenschaftliche Raum innerhalb größerer Forschungsverbünde. Eine Kapazität für Mentoring ist essenziell, um den Nachwuchs gezielt zu fördern. Um diese Unterstützung nachhaltig zu gestalten, ist eine



Prof. Dr. Julie George und PhD-Studentin Zurwa Uzun bei der Arbeit im Labor (Foto: Oliver Siefer).

längerfristige Förderung notwendig. Frühzeitige Laborbesuche und der Austausch von Studierenden, bereits auf Ebene studentischer Hilfskräfte, Bachelor- und Master-Student*innen, sind ebenfalls wichtige Maßnahmen, um junge Talente frühzeitig in die wissenschaftliche Gemeinschaft einzubinden und zu fördern.

Die Interviews führte Dr. Silke Argo.

Referenzen:

Degenhardt, F., Seifert, S., Szymczak, S., Evaluation of variable selection methods for random forests and omics data sets, Briefings in Bioinformatics, Volume 20, Issue 2, March 2019, Pages 492–503, <https://doi.org/10.1093/bib/bbx124>.

George, J., Maas, L., Abedpour, N. et al. Evolutionary trajectories of small cell lung cancer under therapy. Nature 627, 880–889 (2024), <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07177-7>.

Kontakt:



Prof. Dr. Silke Szymczak

Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
silke.szymczak@uni-luebeck.de
www.imbs.uni-luebeck.de/mitarbeiter/unser-team



Prof. Dr. Julie George

Translationale Genomik, Universität zu Köln
Klinik für HNO-Heilkunde Kopf-/Halschirurgie, Universitätsklinik Köln
jgeorge@uni-koeln.de
www.translational-genomics.de

*„Nachwuchsförderung spielt eine entscheidende Rolle, um junge Wissenschaftler*innen auf ihrem Karriereweg zu unterstützen und ihnen eine reale Chance zur Etablierung zu bieten.“*

Standard ist der Mann mittleren Alters

Ein Interview zum Thema Diversität in der Medizin mit Sophie Van Linthout

„Die Anerkennung von Diversität in der Medizin ist eine Voraussetzung für angemessene translationale Forschung und personalisierte Medizin“. Mit dieser Überzeugung forscht Prof. Dr. Sophie Van Linthout, Leiterin der Arbeitsgruppe „Translationale Immunokardiologie“ am Berlin Institute of Health in der Charité (BIH), und setzt sich für eine Sensibilisierung für geschlechtsspezifische Verzerrungen in der Forschung und die Einführung von Standards und Leitlinien ein, die geschlechtsspezifische Diskriminierung in der medizinischen Forschung verringern.

gesundhyte.de: Was bedeutet Diversität in der Medizin und warum ist Diversität in der Medizin wichtig?

Prof. Dr. Sophie Van Linthout: Diversität in der Medizin meint eine Medizin, in der alle Geschlechter, Hintergründe, Ethnien, Überzeugungen und Perspektiven angemessen vertreten sind, um die bestmögliche Versorgung für jedes einzelne Individuum zu gewährleisten. In diesem Sinne beinhaltet personalisierte Medizin auch die Anerkennung und Einbeziehung von Diversität.

Vielfalt in der Medizin ist wichtig, um Gruppen, die derzeit in der Medizin unterrepräsentiert sind, Chancen zu eröffnen, Ungleichheiten in der Gesundheitsversorgung zu verringern und die Ergebnisse für die Patient*innen zu verbessern.

Studien haben gezeigt, dass Ärzt*innen aus unterrepräsentierten Minderheiten und Frauen sich eher um die Betreuung unterversorgter Gemeinschaften kümmern. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Einbeziehung von Diversität nicht nur das Engagement und die Bindung der Mitarbeiter verbessert, sondern dass so auch die Zufriedenheit der Patient*innen steigt und die Bearbeitung komplexer medizinischer Probleme verbessert wird.

In der Forschung, in der sowohl präklinisch als auch klinisch eine geschlechtsspezifische Verzerrung besteht, wird die Einbeziehung von Frauen als förderlich für den wissenschaftlichen Fortschritt im Allgemeinen und für Fortschritte im Bereich der Frauengesundheit im Besonderen angesehen. Dies wird zum Teil auf ihre größere Aufgeschlossenheit zurückgeführt, das Geschlecht als relevante biologische Variable in präklinischen Experi-



„Die Anerkennung von Diversität in der Medizin ist eine Voraussetzung für angemessene translationale Forschung und personalisierte Medizin.“

Prof. Dr. Sophie Van Linthout

Leiterin der Arbeitsgruppe „Translationale Immunokardiologie“
Berlin Institute of Health at Charité (BIH)



Gruppenbild vom Girls´ Day 2024. *Herzklopfen im Labor: Wie funktioniert der Motor unseres Körpers?*
(Foto: BIH)

menten zu berücksichtigen und geschlechtsspezifische Auswirkungen zu erforschen. Auf diese Weise kann eine stärkere Berücksichtigung von Frauen in der Wissenschaft die Qualität und Tiefe der Forschung verbessern, da Männer und Frauen unterschiedliche Fähigkeiten und Denkweisen einbringen können.

gesundhyte.de: *Wann hatten Sie selbst das erste Mal mit dem Thema zu tun und wie hat Diversität den Weg in Ihre Arbeit gefunden?*

Prof. Dr. Sophie Van Linthout: Mein erster Kontakt mit dem Thema Diversität war die Vorbereitung eines Positionspapiers für die Arbeitsgruppe Zelluläre Biologie des Herzens der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), in dem die Bedeutung des Geschlechts als biologische Variable in der kardiovaskulären Forschung angesprochen und Empfehlungen für die künftige Forschung gegeben wurden (Perrino *et al.*, 2020). Seitdem ist ein Teil meiner Forschung darauf ausgerichtet, die Auswirkungen des biologischen Geschlechts und des Alters bei Herzinsuffizienz zu untersuchen, und ich setze mich aktiv für Gleichberechtigung und Diversität im kardiovaskulären

ren Bereich ein. In meiner Funktion als Vorsitzende des Gremiums zur Beschleunigung der Gleichstellung von Frauen und Männern des Sonderforschungsbereiches (SFB)1470 und als Mitglied der Arbeitsgruppe „Frauen bei Herzinsuffizienz“ der Heart Failure Association (HFA) fördere ich Gleichberechtigung und Vielfalt, indem ich das Bewusstsein für geschlechtsspezifische Verzerrungen in der Forschung und für bestehende Programme zur Förderung von Frauen in der Wissenschaft schärfe und die Sichtbarkeit von Wissenschaftlerinnen erhöhe. In der Praxis habe ich ein Seminar über geschlechtsspezifische Vorurteile in der (kardiovaskulären) Forschung an der Berlin School of Regenerative Therapies (BSRT) implementiert und leite es. Außerdem organisiere ich und trage bei zu Kongressen und Sitzungen über/mit Frauen bei Herzinsuffizienz (HFA-Kongress 2024, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) Science on Friday 2024, CRC1470 Satellitensymposium „Frauen bei Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz bei Frauen“ 2024) und bin aktiv an Artikeln zu diesem Thema beteiligt (Perrino *et al.*, 2020, Rosano *et al.*, 2024).

gesundhyte.de: Was bedeutet Diversität konkret in der Grundlagenforschung z. B. am Thema Fibroblasten?

Prof. Dr. Sophie Van Linthout: Diversität in der Grundlagenforschung und der translationalen Forschung bedeutet, dass man die Auswirkungen verschiedener Merkmale (z. B. Alter, biologisches Geschlecht, Stamm usw.) von Zellen, Tieren und Patient*innen auf die Pathogenese der Krankheit, das Ansprechen auf die Therapie und auch auf das Ergebnis berücksichtigt. Leider ist selbst im Zeitalter der personalisierten Medizin, in der die Stratifizierung von Patient*innen ein wichtiges Merkmal ist, eine geschlechtsspezifische Verzerrung in der präklinischen (kardiovaskulären) Forschung weit verbreitet (Ramirez *et al.*, 2017). In experimentellen Studien werden hauptsächlich männliche Mäuse verwendet, und bei vielen Studien wird das Geschlecht der Zellen und Tiere nicht einmal angegeben. Wie wichtig es ist, in Experimenten auf Geschlechtsunterschiede einzugehen oder zumindest das Geschlecht der Tiere/Zellen anzugeben, zeigen unsere Ergebnisse mit Herzfibroblasten der Maus, die Geschlechtsunterschiede in der Kollagenproduktion und im Entzündungspotenzial (Pappritz *et al.*, 2023) aufweisen und Einblicke in die unterschiedliche Rolle von Herzfibroblasten bei der Pathogenese der Herzinsuffizienz bei Frauen und Männern geben. Darüber hinaus belegen unsere Forschungsarbeiten Unterschiede in den

Expressionsprofilen von aus Endomyokardbiopsien gewonnenen Fibroblasten von männlichen und weiblichen Patient*innen als ein Hinweis auf den möglichen Nutzen von patientenspezifischen, aus Endomyokardbiopsien gewonnenen Fibroblasten als Screening-Plattform zur Bewertung der Wirksamkeit neuartiger antifibrotischer Therapien in einer biologisch geschlechtsabhängigen Weise.

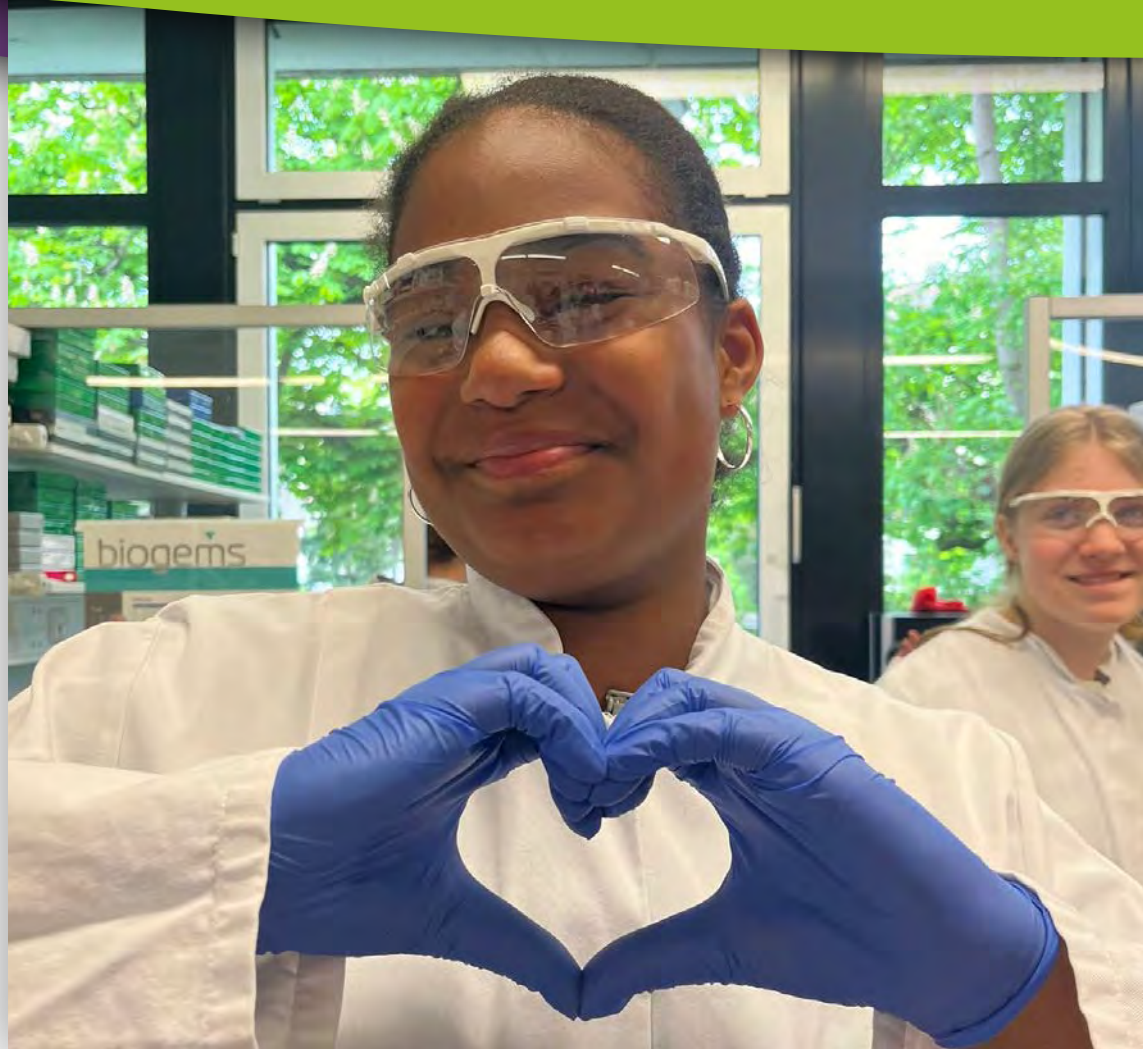
gesundhyte.de: Warum ist das Thema für Sie wichtig?

Prof. Dr. Sophie Van Linthout: Ich bin der festen Überzeugung, dass die Anerkennung von Diversität eine Voraussetzung für eine angemessene translationale Forschung und eine personalisierte Medizin ist.

Mit Blick auf die Herz-Kreislauf-Forschung finde ich es erschütternd, dass es anno 2024 immer noch Nachholbedarf in der geschlechtsspezifischen kardiovaskulären Versorgung von Frauen gibt. Das zeigt, dass es eines stärkeren Bewusstseins, integrierter Anstrengungen, einer erweiterten Forschungsfinanzierung und spezifischer Leitlinien für die Prävention und Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen bedarf, um diese Lücke zu schließen.

gesundhyte.de: Wie hat sich das Thema verändert, welche Entwicklungen hat es in den letzten Jahren gegeben?

„Mit Blick auf die Herz-Kreislauf-Forschung finde ich es erschütternd, dass es anno 2024 immer noch Nachholbedarf in der geschlechtsspezifischen kardiovaskulären Versorgung von Frauen gibt.“



Im Labor am Girls´ Day 2024. Herzklopfen im Labor: Wie funktioniert der Motor unseres Körpers?
(Foto: BIH)

Prof. Dr. Sophie Van Linthout: Das Thema Diversität in der Medizin hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, was sich u. a. in der Einrichtung von Ausschüssen für Diversität, Chancengleichheit und Inklusion in verschiedenen Gesellschaften/Verbänden, der obligatorischen Angabe von Diversitätskennzahlen in Studien und Veröffentlichungen, der Aufnahme von Diversität in Forschungsrichtlinien, der Integration von kultureller Kompetenz und Diversitätserziehung in die Lehrpläne von medizinischen Fakultäten, der Existenz von Mentorenprogrammen und Diversitätsschulungen widerspiegelt.

Trotz dieser Entwicklungen und mit Blick auf das Geschlecht gibt es immer noch eine geschlechtsspezifische Verzerrung. Während Frauen in der Medizin viel stärker vertreten sind, sind sie in Führungspositionen nach wie vor unterrepräsentiert, der so genannten „leaky pipeline“,

d. h. des sinkenden Anteils von Frauen in Medizin und Wissenschaft mit höheren Karrierestufen. Frauen sind in klinischen Studien unterrepräsentiert, und in der präklinischen (kardiovaskulären) Forschung sind geschlechtsspezifische Verzerrungen immer noch weit verbreitet.

gesundhyte.de: *Wo sehen Sie besondere Potenziale dieser Betrachtung – auch mit Blick auf die Zukunft und Behandlungschancen für die Patient*innen?*

Prof. Dr. Sophie Van Linthout: Diversität ist umfassend und komplex. Was das Geschlecht und mein Forschungsgebiet, die Herzinsuffizienz, betrifft, so ist ein umfassendes Verständnis der Mechanismen, die den geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Herzinsuffizienz zugrunde liegen, der Schlüssel zum Fortschritt bei der praktischen Anwendung der Präzisionsmedizin.

TIER- und ZELLMODELLE

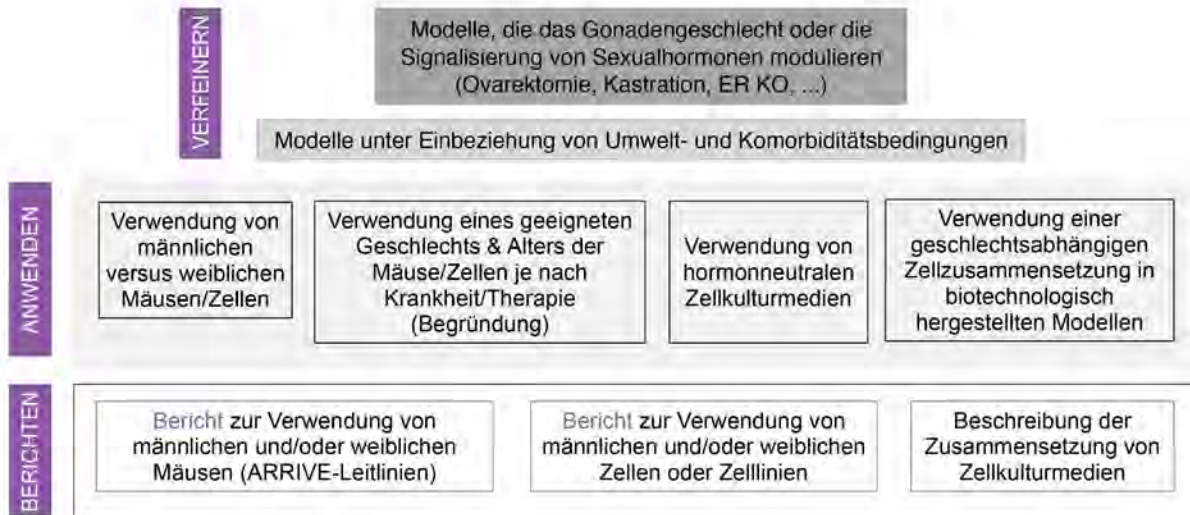


Abbildung 1: Beispielhafte Standards für die Verwendung von Tier- und Zellmodellen zur Untersuchung geschlechtsabhängiger Unterschiede bei Herzinsuffizienz. Von unten nach oben: Mindestkriterien (*Berichten*), über Kriterien, die Standards für die Versuchsplanung zur Vermeidung von geschlechtsspezifischen Verzerrungen in der präklinischen Herzinsuffizienzforschung festlegen (*Anwenden*), bis hin zu Kriterien, die auf das spezifische Verständnis von Geschlechtsunterschieden bei Herzinsuffizienz zugrunde liegenden Mechanismen, ausgerichtet sind (*Verfeinern*) (Grafik: Sophie Van Linthout).

Ein besonderes Potenzial sehe ich dabei in der Grundlagenforschung, die sich mit geschlechtsabhängigen Unterschieden befasst, aber auch in der Notwendigkeit, spezifische Einschlusschwellen für Frauen in randomisierten kontrollierten klinische Studien festzulegen oder spezielle randomisierte kontrollierte Studien für Behandlungen durchzuführen, um eine aussagekräftige geschlechtsspezifische Analyse zu ermöglichen, die dann gut belegte Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede oder Gleichheiten liefert.

Ein translationales Institut wie das BIH hat die Möglichkeit und die Verantwortung, die Integration von Vielfalt durch die Förderung des Bewusstseins und die Schaffung von Anreizen zu erleichtern, die die Forschung in diesem Kontext fördern.

gesundhyte.de: Welche Herausforderungen gibt es aus Ihrer Sicht in der präklinischen Forschung?

Prof. Dr. Sophie Van Linthout: Die Herausforderungen sind vielfältig und zeigen, dass Wissenschaftler*innen, Angehörige der Gesundheitsberufe, Universitäten, wis-

senschaftliche Gesellschaften, Herausgeber*innen von Fachzeitschriften, Peer-Review-Gutachter*innen und Fördereinrichtungen gemeinsam handeln müssen, um das Bewusstsein für die Bedeutung der Diversität in der vorklinischen medizinischen Forschung zu schärfen, einschließlich der Festlegung von Standards, die eine Orientierung bieten (siehe Abbildung 1).

Die Umsetzung von Diversität in der präklinischen Forschung wird durch ethische, finanzielle und statistische Probleme erschwert, die z. B. die paarweise Auswertung von weiblichen und männlichen Zellen/Tieren für alle wissenschaftlichen Fragen unmöglich machen. Daher kann den Wissenschaftler*innen, meiner Meinung nach, nur empfohlen werden, sowohl männliche wie auch weibliche Mäuse/Zellen in ihren Experimenten zu verwenden und zu vergleichen. Falls dies nicht möglich ist, sollten die Forscher Mäuse/Zellen von geeignetem Geschlecht und Alter je nach Krankheit und Therapie verwenden und dies auch begründen. So logisch das klingt, ist es doch keine gängige Praxis. Die Durchführung von Experimenten mit dem anderen biologischen Geschlecht könnte im Rahmen eines Konsortiums mit anderen For-

schenden erfolgen. Für die Angabe des Geschlechts der Tiere gibt es bereits Mindestkriterien und Leitlinien, wie sie in den ARRIVE-Leitlinien (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) (Kilkenny *et al.*, 2010) festgelegt sind. Dies gilt jedoch noch nicht für das Geschlecht der Zellen, das in vielen Fällen immer noch nicht angegeben wird und in vielen Fällen nicht bekannt ist (Shah *et al.*, 2014). Die Anerkennung des Geschlechts der Zellen ist notwendig, um die Anwendbarkeit der Entdeckungen der biomedizinischen Forschung zu verbessern. Das Bewusstsein für dieses Thema muss weiter geschärft werden, inklusive der Nutzung von hormonneutraler Zellkulturmedien und einer geschlechtsunabhängigen Zellzusammensetzung in biotechnologisch hergestellten Modellen. Da die Prävalenz und die Auswirkungen von Risikofaktoren und verschiedenen Begleiterkrankungen bei Männern und Frauen unterschiedlich sind, sollten in präklinischen Studien der Einfluss dieser Faktoren auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz geschlechtsspezifisch weiter untersucht werden. Schließlich kann der Einfluss der Geschlechtshormone auf die Geschlechtsunterschiede in spezifischen Modellen untersucht werden, die die gonadalen Geschlechtshormone modulieren. Diese Studien sind jedoch für Fachgruppen gedacht, die sich mit Gender-Medizin befassen, und können nicht Voraussetzung für alle Forscher*innen sein.

Neben der Unterrepräsentation von weiblichen Versuchsmodellen werden derzeit hauptsächlich humane Zelllinien von Spendern europäischer Abstammung ver-

wendet, was auf eine Unterrepräsentation anderer Gruppen in der präklinischen Forschung hinweist. Es müssen Anstrengungen unternommen werden, damit unsere präklinischen Forschungsmodelle verschiedene Bevölkerungsgruppen und somit auch unsere Patient*innen in all ihrer Diversität widerspiegeln.

gesundhyte.de: Welche Chancen ergeben sich aus Ihrer Arbeit am BIH? Welche Rollen spielen Kooperationen?

Prof. Dr. Sophie Van Linthout: Der BIH Excellence Award for Sex and Gender Aspects in Health Research ermöglichte mir die Zusammenarbeit mit dem Preisträger Dr. Ralph Knöll (Astrazeneca), der die geschlechtsabhängigen Auswirkungen der konstitutiven Myosin-Leichtkettenphosphorylierung auf die Herzfunktion untersucht. Im weiteren Sinne ermöglicht mir meine Arbeit am BIH, aktiv zu sein und zu Initiativen innerhalb des BIH, aber auch in (inter)nationalen Gesellschaften beizutragen, die diesem Thema Sichtbarkeit und Aufmerksamkeit verschaffen.

gesundhyte.de: Sie machen auch bei Aktionen wie dem Girls' Day mit und versuchen Mädchen für die Wissenschaft zu begeistern. Ist es möglich die Teilnehmerinnen da auch schon etwas für das Thema zu sensibilisieren?

Prof. Dr. Sophie Van Linthout: Ich glaube schon. Neben dem Hauptziel der Initiative, Mädchen für die Wissenschaft zu begeistern, bietet sie natürlich auch die Mög-

„Die Umsetzung von Diversität in der präklinischen Forschung wird durch ethische, finanzielle und statistische Probleme erschwert, die z. B. die paarweise Auswertung von weiblichen und männlichen Zellen/Tieren für alle wissenschaftlichen Fragen unmöglich machen.“

lichkeit, solche Themen anzusprechen und das Bewusstsein dafür zu schärfen. Konkret haben wir angesprochen, dass sich Frauen- und Männerherzen unterscheiden und dass Herzinsuffizienz als Männerkrankheit angesehen wird, obwohl mindestens genauso viele Frauen wie Männer betroffen sind und dass weitere Forschung notwendig ist, um diese Unterschiede zu verstehen und eine genaue Behandlung von Frauen zu ermöglichen.

Die Erkenntnis, dass Frauen für solche Themen empfänglicher sind, verdeutlicht noch mehr, wie wichtig es ist, Mädchen für die Wissenschaft zu begeistern.

Das Interview führte Katharina Kalhoff.

Referenzen:

Perrino, C., Ferdinandy, P., Bøtker, H., Brundel, B.J., Collins, P., Davidson, S.M., den Ruijter, H., Engel, F.B., Gerdts, E., Girao, H., Gyöngyösi, M., Hausenloy, D.J., Lecour, S., Madonna, R., Marber, M., Murphy, E., Pesce, M., Regitz-Zagrosek, V., Sluijter, J.P.G., Steffens, S., Gollmann-Tepeköylü, C., Van Laake, L.W., Van Linthout, S., Schulz, R. and Ytrehus, K. (2020). Improving Translational Research in Sex-specific Effects of Comorbidities and Risk Factors in Ischemic Heart Disease and Cardioprotection: Position Paper and Recommendations of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.*, Jun 2:cvaa155.

Rosano, G.M.C., Stolfo, D., Anderson, L., Abdelhamid, M., Adamo, M., Bauersachs, J., Bayes-Genis, A., Böhm, M., Chioncel, O., Filippatos, G., Hill, L., Lainscak, M., Lambrinou, E., Maas, A., Massouh, A.R., Moura, B., Petrie, M.C., Rakisheva, A., Ray, R., Savarese, G., Skouri, H., Van Linthout, S., Vitale, C., Volterrani, M., Metra, M. and Coats, A.J.S. (2024). Differences in presentation, diagnosis and management of heart failure in women. A scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.*

Ramirez, F.D., Motazedian, P., Jung, R.G., Di Santo, P., MacDonald, Z., Simard, T., Clancy, A.A., Russo, J.J., Welch, V., Wells, G.A. and Hibbert, B. (2017). Sex Bias Is Increasingly Prevalent in Preclinical Cardiovascular Research: Implications for Translational Medicine and Health Equity for Women: A Systematic Assessment of Leading Cardiovascular Journals Over a 10-Year Period. *Circulation.* 135:625-626.

Papritz, K., Puhl, S.L., Matz, I., Brauer, E., Shia, Y.X., El-Shafeey, M., Koch, S.E., Miteva, K., Mucha, C., Duda, G.N., Petersen, A., Steffens, S., Tschöpe, C. and Van Linthout, S. (2023). Sex- and age-related differences in the inflammatory properties of cardiac fibroblasts: impact on the cardiopleuric axis and cardiac fibrosis. *Front Cardiovasc Med.* 10:1117419.

Kilkenny, C., Browne, W.J., Cuthill, I.C., Emerson, M. and Altman, D.G. (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.*, 8:e1000412.

Shah, K., McCormack, C.E., Bradbury, N.A. (2014). Do you know the sex of your cells? *Am J Physiol Cell Physiol.*, 306:C3-18.

Kontakt:



Prof. Dr. Sophie Van Linthout

Leiterin der Arbeitsgruppe
„Translationale Immunokardiologie“
Berlin Institute of Health at Charité (BIH)
Berlin
Sophie.van-linthout@bih-charite.de

www.bihealth.org/en/research/research-group/translational-immunocardiology

baseTraCE

Das Mitmachprojekt für die Aus-, Fort- und Weiterbildung in der Medizininformatikinitiative

von **Dagmar Krefting** und **Carolin Bittner**

Das Verbundprojekt „basic services for Training and Continous Education within the Medical Informatics Initiative“ (baseTraCE) dient als zentraler Hub der Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen der Medizininformatik Initiative (MII).



baseTraCE

Die Digitalisierung der Medizin und die Entwicklung und Nutzung neuer Informationstechnologien schaffen neue und spannende Tätigkeitsfelder. Dazu sind neue digitale Kompetenzen von großer Bedeutung – insbesondere der Umgang mit klinischen Behandlungsdaten und Entscheidungsunterstützungssystemen, sowie die Verknüpfung von Informations- und Kommunikationstechnologien und Medizin.

In den vergangenen Jahren hat die Medizininformatikinitiative (MII) wichtige Fortschritte gemacht, um die Potenziale der Digitalisierung für die Verbesserung der Gesundheitsforschung und der -versorgung auszuschöpfen (Semler *et al.*, 2024). Ein wichtiger Baustein ist

dabei der Aufbau von sogenannten Datenintegrationszentren (DIZ) an den beteiligten Universitätskliniken. Die DIZ-Mitarbeitenden sorgen dafür, dass die stationären Behandlungsdaten unter Berücksichtigung aller rechtlichen Rahmenbedingungen, wie z. B. der informationellen Selbstbestimmung, für die Forschung zusammengeführt und bereitgestellt werden. Inzwischen werden auch in den ersten nichtuniversitären Häusern DIZe aufgebaut.

Dabei benötigen die Mitarbeiter:innen in den DIZen vielfältige Kompetenzen: Es gilt viele gesetzliche Regelungen zu beachten und sie müssen dafür sorgen, dass niemand unbefugten Zugriff auf sensible Gesundheitsdaten erhält. Außerdem müssen die Mitarbeitenden zahlreiche Technologien und Softwaresysteme kennen, damit die Daten von Forscher:innen gefunden, für die Nutzung beantragt und anschließend für die Analyse zur Verfügung gestellt werden können.

In Zeiten des Fachkräftemangels in Verbindung mit Gehältern und langfristigen Perspektiven in den DIZ, die derzeit nicht mit der freien Wirtschaft konkurrieren können, ist das übergeordnete Ziel von baseTraCE, einen nachhaltigen Betrieb der DIZ zu gewährleisten.

In der letzten Förderphase der MII sind viele Konzepte, Angebote und technische Infrastrukturen für Online-Lernen und Wissensmanagement entstanden. Dazu gehören zum Beispiel das Kursangebot „HiGHmeducation“, das Miracum-DIFUTURE-Kolloquium und die im Konsortium

SMITH entwickelten Lernzielkataloge. In baseTraCE wollen wir diese Angebote über eine gemeinsame Plattform auf-findbar und für möglichst viele Interessierte nachnutzbar machen, ebenso wie die in der aktuellen Förderphase entstehenden Angebote. Auch das Auffinden von relevanten Informationen und Fort- und Weiterbildungsangeboten soll über die gemeinsame Plattform vereinfacht werden.

Neue Aus-, Fort- und Weiterbildungsangebote werden innerhalb des baseTraCE Projektes nicht entstehen, da es sich um ein Projekt zur Strukturförderung handelt. Förderungen von Konzeptions- und Koordinationsaufwänden zur Bereitstellung und Pflege der Basisstrukturen wie Lernmanagementsystem oder Veranstaltungskalender sind vorgesehen. Dadurch werden die von den jeweiligen Expert:innen angebotenen Kurse und Lehrmaterialien besser bekannt gemacht und damit effizienter genutzt.

Der Schwerpunkt liegt dabei, wie bereits oben angedeutet, auf der Qualifizierung von DIZ-Mitarbeitenden. Eine besondere Herausforderung dabei ist, dass das Aufgaben- und Kompetenzspektrum innerhalb eines DIZ sehr heterogen ist, und je nach Struktur und Größe die Auf-

gabenverteilung sehr unterschiedlich sein kann. Und auf der anderen Seite sind auch die Kompetenzprofile von neuen Mitarbeitenden sehr unterschiedlich. Dies bedeutet, dass je nach Matching von vorhandenen zu benötigten Kompetenzen sehr unterschiedliche Lern-Angebote benötigt werden, um einen optimalen Start in den neuen Job zu bekommen. Ein erstes Ergebnis des Projektes wird ein sogenannter Quickstart-Guide sein, der einen Überblick über die Verbundstrukturen, in denen die Datenintegrationszentren eingebunden sind, und die wichtigsten Methoden und Technologien geben soll.

Doch der schnelle technologische Fortschritt, die Änderungen in den rechtlichen Rahmenbedingungen, die Weiterentwicklung der Medizininformatikinitiative und der Forschungslandschaft erfordern von DIZ-Mitarbeitenden lebenslanges Lernen.

Dies kann langfristig nur über eine lebendige und engagierte Community selbst gewährleistet werden, in der sich die MII-Mitglieder austauschen und ihre Erfahrungen und ihr Wissen miteinander teilen. Auch dies will baseTraCE durch geeignete Communitywerkzeuge und -plattformen unterstützen.

STECKBRIEF FORSCHUNGSPROJEKT: baseTraCE

Name des Projektes

basic services for Training and Continuous Education within the Medical Informatics Initiative

Akronym

baseTraCE

Laufzeit

01.07.2023 bis 30.06.2027

Förderung

BMBF

Projektpartner

- Hochschule Mannheim
- Medizinischer Fakultätentag (assoz.)
- Technische Universität München
- Universität Leipzig,
- Universitätsmedizin Göttingen

Ziel

Aufbau eines zentralen Hub der Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen der MII

Zielgruppe

DIZ-Mitarbeitende, MII-Mitarbeitende

Webseite

www.medizininformatik-initiative.de/de/basetrace



Gemeinsames Treffen der Projekte baseTraCE, EVA4MII, fit4translation und MII-Academy sowie des MFT auf der GMDS 2024: v.l.n.r.: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Röhrig, Alexander Brenner, Dr. Birgit Schneider, Jun.-Prof. Dr.-Ing. Myriam Lipprandt, Cornelia Dolling, Kai Günther, Dr. Michael Storck, Philipp Konhäuser, Erik Schiller, (Foto: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Röhrig).

Das Projekt lebt von einer breiten Unterstützung der Community: Einerseits durch die Bereitstellung von Lernmaterialien, die bereits entwickelt wurden und die Meldung von Veranstaltungen. Andererseits aber auch durch Feedback von Nutzer:innen, um Lücken im Lernangebot aufzudecken und die Weiterentwicklung der Angebote zielgerichtet auf die Bedarfe auszurichten. Insbesondere aber auch von der Entwicklung und Bereitstellung von aktualisierten und neuen Angeboten.

Eine vorläufige Sammlung von Lernmaterialien kann auf folgender Seite abgerufen werden:

<https://github.com/medizininformatik-initiative/BaseTRACE>

Referenz:

Semler, S.C., Boeker, M., Eils, R., Krefting, D., Loeffler, M., Bussmann, J., Wissing, F., & Prokosch, H.U. (2024). Die Medizininformatik-Initiative im Überblick – Aufbau einer Gesundheitsforschungsdateninfrastruktur in Deutschland [The Medical Informatics Initiative at a glance – establishing a health research data infrastructure in Germany]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 67(6), 616–628. <https://doi.org/10.1007/s00103-024-03887-5>

Kontakt:



Prof Dr. Dagmar Krefting

Projektleitung baseTraCE
Direktorin Institut für Medizinische Informatik
Universitätsmedizin Göttingen
Göttingen
dagmar.krefting@med.uni-goettingen.de



Carolin Bittner

Projektkoordinatorin baseTraCE
Institut für Medizinische Informatik
Universitätsmedizin Göttingen
Göttingen
carolin.bittner@med.uni-goettingen.de

www.medizininformatik-initiative.de/de/basetrace

Events

Internationale Aufmerksamkeit für BIH-Ausstellung

Ausstellung „Berlin - Hauptstadt der Wissenschaftlerinnen“

von Katharina Kalhoff

Die Ausstellung „Berlin – Hauptstadt der Wissenschaftlerinnen“, hat international Aufmerksamkeit erregt. In Zusammenarbeit mit Goethe-Instituten und dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) reist sie in Berliner Partnerstädte und war bereits in Prag, Tokio und Budapest zu sehen.

Das Projekt „**Berlin – Hauptstadt der Wissenschaftlerinnen**“ wurde 2021 im Rahmen des Wissenschaftsjahres als Kooperation der Senatskanzlei Berlin mit dem Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) durchgeführt. Ausgangspunkt waren mehrtägige Wikipedia Schreibwerkstätten, in denen interessierte Bürger*innen, vom Schüler bis zur Seniorin, über 50 Wikipedia Einträge über Berliner Wissenschaftlerinnen neu geschrieben oder editiert haben. Auf der Basis dieser Artikel ist eine Wanderausstellung entstanden, die 22 Berliner Wissenschaftlerinnen aus

unterschiedlichen Epochen und Fachrichtungen in kurzen Beschreibungen porträtiert. Die Ausstellung wurde bereits an verschiedenen Orten in Berlin gezeigt, in Hochschulen, Bibliotheken, Rathäusern und ist auch digital verfügbar.

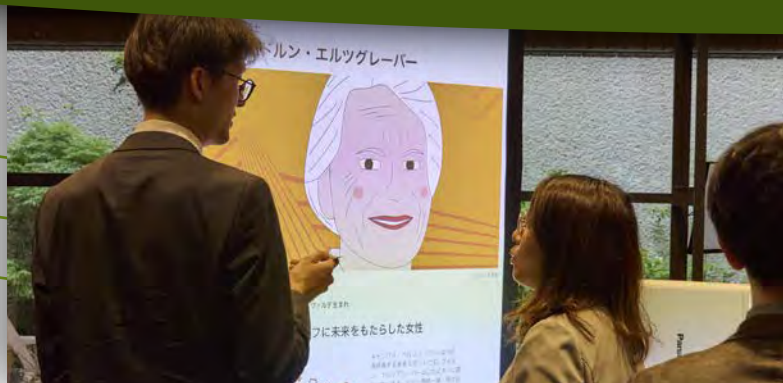
„Neben dem Abbau von strukturellen Barrieren und der individuellen Förderung von Wissenschaftlerinnen ist es uns als Forschungsinstitut ein großes Anliegen, mit verschiedenen Projekten dazu beizutragen, Wissenschaftlerinnen und ihre Forschung sichtbarer zu machen. Wissenschaftlerinnen, die sichtbar sind, können die Wahrnehmung verändern und Vorbilder sein“, sagt Karin Höhne, Leiterin Stabsstelle Chancengleichheit am BIH. Sie freut sich sehr über die internationalen Kooperationen und ergänzt: „Berlin ist mit einem Frauenanteil von 35 % auf Professuren die Hauptstadt der Wissenschaftlerinnen und die Ausstellung möchte einigen von ihnen eine Stimme geben.“



In Zusammenarbeit mit Goethe-Instituten und dem DAAD reist die Ausstellung in Berliner Partnerstädte (Foto: © BIH/Katharina Kalhoff).



In Prag wurde die Ausstellung in der Karls-Universität eröffnet (Foto: © BIH/Katharina Kalhoff).



Anlässlich des Jubiläums „30 Jahre Städtepartnerschaft Berlin-Tokyo 2024“ lud das Goethe-Institut die Ausstellung nach Tokyo ein (Foto: © Yohta Kataoka).

Im Mai feierte die Ausstellung Eröffnung in Prag und Tokio, im Juni in Budapest

In **Prag** wurde das gemeinsame Projekt im Rektorat der Karls-Universität von der Rektorin, Prof. Milena Králíčková und Mgr. Helena Reichlová, einer herausragenden Festkörperphysikerin, eröffnet. Frau Reichlová leitet derzeit das angesehene Forschungszentrum DIOSCURI am Institut für Physik der Akademie der Wissenschaften, ein Programm zur wissenschaftlichen Exzellenzförderung, das von der deutschen Max-Planck-Gesellschaft initiiert wurde. Die Ausstellung war einen Monat im Kreuzgang des Rektorats der Karls-Universität Prag zu sehen und als besonderes Angebot für Schulklassen wurde eine extra konzipierte digitale Actionbound-Rallye angeboten, bei der sich die Schüler*innen die Ausstellung interaktiv erschließen konnten.

Im Rahmen des Jubiläums „**30 Jahre Städtepartnerschaft Berlin-Tokyo 2024**“ lud das Goethe-Institut die Ausstellung nach **Tokyo** ein. Sie war vom 7. bis 17. Mai 2024 in japanischer, englischer und deutscher Sprache im Foyer des Goethe-Instituts Tokyo zu sehen. Als Begleitprogramm fand am 7. und 8. Mai in der Bibliothek des Goethe-Instituts ein Wikipedia-Edit-a-thon in japanischer Sprache statt. Zudem wurden unter dem Motto „Hauptstädte der Wissenschaftlerinnen: Gender-Gap in der Wissenschaft, Gesellschaft“ am 15. Mai in Anwesenheit des Regierenden Bürgermeisters von Berlin, Kai Wegner, sowie der Präsidentin des Abgeordnetenhauses von Berlin, Cornelia Seibeld, nicht nur

die Ergebnisse der Workshops vorgestellt, sondern auch Expertinnen aus den Bereichen Wissenschaft und Medien lieferten ihrerseits thematische Impulse.

In **Budapest** wurde die Ausstellungseröffnung im Goethe-Institut mit einer Podiumsdiskussion zum Thema „**Was Frauen wissen – Die Rolle der Wissenschaftlerinnen heute**“ verknüpft. Durch zwei Ausstellungen und ein Gespräch sollte so über die Situation der Wissenschaftlerinnen in Ungarn und in Deutschland diskutiert werden.

Christopher Baum, Vorsitzender des BIH-Direktoriums und Vorstand für Translationsforschung der Charité, betont: „Wir freuen uns, als Forschungsinstitut mit der Ausstellung einen Beitrag zur internationalen Vernetzung und zur unbedingt notwendigen höheren Sichtbarkeit von Wissenschaftlerinnen zu leisten.“

Weitere Kooperationen, u.a. in den Partnerstädten London, Brüssel und Paris sind in Planung.

Kontakt:



Katharina Kalhoff

Redakteurin für Wissenschaftskommunikation
Berlin Institute of Health at Charité (BIH)

www.bihealth.org

Events

Diversithon an Deck der MS Wissenschaft

Das BIH war zum wiederholten Mal Kooperationspartner auf der MS Wissenschaft

von Katharina Kalhoff

Das Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) war Kooperationspartner beim Diversithon an Deck der MS Wissenschaft, dem schwimmenden Science Center mit Exponaten zum Ausprobieren und Mitmachen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), mit Station in Köln. In der Wikipedia suchen viele Menschen nach Informationen. Doch wen bildet Wikipedia ab? Und wer schreibt und bearbeitet die Einträge? Gerade einmal 19 Prozent der biographischen Einträge bei Wikipedia sind Frauen gewidmet. Die meisten Personen, über die sich Informationen bei Wikipedia finden lassen, sind weiß und männlich.

Um diese Frauenquote zumindest etwas zu verbessern, setzte der Diversithon – eine Schreibwerkstatt über Wissenschaftlerinnen bei Wikipedia auf dem schwimmenden

Science Center des BMBF genau hier an. Zusammen mit engagierten Teilnehmer*innen wurden Artikel über Wissenschaftlerinnen bearbeitet, komplett neu angelegt und geschrieben.

„Ich arbeite an einem Max-Planck-Institut, also in der Wissenschaft und das Schreiben ist mein Hobby. Ich mag es diese beiden Welten miteinander zu verbinden und hatte deshalb große Lust in der Schreibwerkstatt mitzuwirken“, erklärte die Teilnehmerin Male Arimond.

Passend zum **Thema „Freiheit“** des diesjährigen Wissenschaftsjahres kamen die Anwesenden im Workshop auch ins Gespräch darüber, wie sich auf Wikipedia die Diversität unserer Gesellschaft besser abbilden lässt und knüpften so auch daran an, was bereits 2021 in den Schreibwerkstätten des BIH **„Berlin – Hauptstadt der Wissenschaftlerinnen“** begonnen hat. Die digitale



Das BIH war zum wiederholten Mal Kooperationspartner auf der MS Wissenschaft (Fotos: © BIH/Katharina Kalhoff).



Passend zum Thema „Freiheit“ des diesjährigen Wissenschaftsjahres kamen die Anwesenden im Workshop auch ins Gespräch darüber, wie sich auf Wikipedia die Diversität unserer Gesellschaft besser abbilden lässt (Foto: © BIH/Katharina Kalhoff).



Zusammen mit engagierten Teilnehmer*innen wurden Artikel über Wissenschaftlerinnen bearbeitet, komplett neu angelegt und geschrieben (Foto: © BIH/Katharina Kalhoff).

Version dieser inzwischen international tourenden Wanderausstellung begleitet die MS Wissenschaft auf ihrer diesjährigen Fahrt durch Deutschland und Österreich. „Das Berlin Institute of Health in der Charité veranstaltet den Diversithon bereits seit 2019, um Frauen und anderen in der Wissenschaft unterrepräsentierten Gruppen zu mehr Sichtbarkeit zu verhelfen. Alle nutzen Wikipedia und wenn dort bestimmte Personengruppen fehlen und wir nichts über sie finden können, ist das eine Verzerrung, der wir mit den Schreibwerkstätten entgegenwirken möchten. Die wissenschaftlichen Leistungen von Frauen und anderen unterrepräsentierten Gruppen brauchen mehr Aufmerksamkeit, denn ohne Vielfalt kann es keine neuen und bahnbrechenden Erkenntnisse geben“, so Karin Höhne, Leiterin Stabsstelle Chancengleichheit am BIH.

Überregionale Themen aus Wissenschaft und Forschung machen Lust auf mehr

Da das Recht auf Information die Freiheit umfasst „sich aus allgemein zugänglichen Quellen ungehindert zu unterrichten“, war für den Diversithon ganz wichtig, auch und gerade Personen ohne Vorerfahrungen zum Schreiben in der Wikipedia anzusprechen und durch Informationen und Anleitung eventuelle Barrieren abzubauen. So konnte etwa das Interesse bei Teilnehmerin Waltraud Kochhan geweckt werden: „Auf der MS Wissenschaft bin ich jedes Jahr aus privatem Interesse, ich finde die Themen aus Wissenschaft und Forschung super spannend und was hier gezeigt und angeboten wird ist ja auch von überregionaler Bedeutung. Da die MS Wissenschaft nicht in Aachen anlegen kann, komme ich eben zum Schiff an einer nahen Station und den Diversithon fand ich als Workshop sofort interessant. Ich habe heute schon eine Menge dazugelernt und jetzt richtig viel Lust weitere Artikel auch über Wissenschaftlerinnen zu schreiben“.



Kontakt:



Katharina Kalhoff

Redakteurin für Wissenschaftskommunikation

Berlin Institute of Health at Charité (BIH)

www.bihealth.org

Events

SBHD 2024 Moderne Wissenschaft in traditionsreichem Saal

16. jährliche internationale Konferenz zur Systembiologie menschlicher Krankheiten

von Lucas Arnoldt, Khue Nguyen und Julius Upmeier zu Belzen

Zum zweiten Mal lud die Vanderbilt University Anfang Juni 2024 internationale Forschende und Studierende zur Systems Biology of Human Disease (SBHD) ein. Nach einem brillanten ersten Treffen in Nashville im Jahr 2022 waren die Teilnehmenden begierig darauf, sich erneut zu treffen und persönliche Kontakte zu knüpfen. Angereiste aus der ganzen Welt brachten ihr Fachwissen und ihren musikalischen Geist in die Hauptstadt der Country-Music, Nashville, USA, um ihre wissenschaftlichen Durchbrüche zu diskutieren.

Am Abend des ersten Tages trafen sich die Teilnehmenden zu einem Begrüßungsempfang, wo sie die Gelegenheit zum Networking nutzten. Der lebendige Geist von Nashville brachte am nächsten Tag zusätzliche Energie in die internationale Gemeinschaft in der Vanderbilt Alumni Hall.

Das Planungsteam der sechzehnten Jahrestagung der SBHD 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 at Charité (BIH) hat die einzelnen Symposien nach aktuellen Themen der Krankheitsforschung wie Diabetes, Krebs, altersbedingte Krankheiten, Sehstörungen und Infektionen gegliedert. Zahlreiche hochkarätige Rednerinnen und Redner bereicherten jedes der fünf Symposien, darunter **Carlos Lopez** (Altos Labs), **Andrew Gentles** (Stanford University), **Cynthia Reinhart-King** (Vanderbilt University), **Benjamin Wild** (BIH at Charité) und **Samuel Scarpino** (Northeastern University). Um der Tradition der Förderung junger Forschenden gerecht zu werden, wurde jedes Symposium so konzipiert, dass Vorträge von sowohl erfahrenen als auch jungen Referierenden in einer Reihe von Kurzvorträgen vorgestellt wurden.

Forschende aller Erfahrungsstufen nahmen an zwei Postersitzungen teil, die während der dreitägigen Veranstaltung stattfanden, um aktuelle Trends in der systembiologischen Forschung zu diskutieren. Die Vortragenden stellten Hypothesen zu Krebstherapien und Immunologie, Insulinresistenz und Fettleibigkeit, genetischem Krankheitsrisiko und neurodegenerativen Erkrankungen vor. Ausgewählte Abstracts wurden vom Planungsausschuss ausgewählt, um einen kurzen, fünfzehnminütigen Vortrag zu halten, in dem sie ihre Forschungsergebnisse zusammenfassten.

Der diesjährige Anne-Heidenthal-Preis für Fluoreszenzforschung wurde an Sabrina Leigh Spencer von der Universität von Colorado verliehen (von links nach rechts: Georg Draude (Chroma), die Preisträgerin Sabrina Leigh Spencer und Roland Eils (SBHD Chair) (Foto: © Jessica Kimber).





Die beiden SBHD Chairs Roland Eils (links) und Vito Quaranta (rechts) überreichen Nikolaos Meimetis (Mitte) den Preis für den besten Kurzvortrag (Foto: © Jessica Kimber).



Der Wechsel des Veranstaltungsortes in letzter Minute erwies sich als großartige Sache! Der neue Veranstaltungsort war perfekt für die Größe der diesjährigen Veranstaltung und bot einen schönen Rahmen für den wissenschaftlichen Austausch und die Diskussionen während der Postersitzungen (Foto: © Jessica Kimber).

Die diesjährige Preisträgerin des Anne-Heidenthal-Preises für Fluoreszenzforschung, der von der Chroma Technology Corp. verliehen wird, **Sabrina Spencer**, außerordentliche Professorin an der University of Colorado Boulder, hielt ihren Vortrag „Mechanisms of Sensitivity and Adaptation to CDK2 Inhibitors“. Ihre Arbeit trägt zum Verständnis der Art und Weise bei, wie Krebszellen auf CDK2-Inhibitoren reagieren, was für die Entwicklung wirksamer Krebstherapien und die Überwindung von Resistenzen gegen Krebsmedikamente von entscheidender Bedeutung ist.

Die Postersitzungen boten eine weitere Gelegenheit zur Vernetzung und zum generationenübergreifenden Gedankenaustausch. Die Konferenzteilnehmenden zeigten ihre Unterstützung für junge Forschende, indem sie für die besten Posterpräsentationen und Kurzvorträge abstimmten. Ursprünglich waren lediglich zwei Preise pro Kategorie geplant. Aufgrund der außergewöhnlichen Qualität der Präsentationen erwies es sich jedoch als schwierig, nur zwei beste Kurzvorträge zu bestimmen. Schließlich wurden zwei zusätzliche Preise vergeben, so dass insgesamt sechs Auszeichnungen an herausragende Nachwuchsforschende gingen:

Bester Kurzvortrag

Nikolaos Meimetis, Massachusetts Institute of Technology

Titel: Leveraging Machine Learning Modeling to Identify Cues for Improving Tissue-on-Chip Studies of Human Liver Disease

Bester Kurzvortrag (Zweitplatzierung)

Marey Messingschlager, Berlin Institute of Health at Charité (BIH)

Titel: SARS-CoV-2 Induced Alterations of the Upper Airway DNA Methylome Exert Long-Term Effects on Genes Involved in Ciliary Function

Bestes Poster

Joseph T. Benthall, Vanderbilt University Medical Center

Titel: Identification of disrupted Gene Regulatory Networks in the Murine Sox10^{DOM} Enteric Nervous System via Single Cell Multiomics

Bestes Poster (Zweitplatzierung)

Khue M. Nguyen, Berlin Institute of Health at Charité (BIH)

Titel: Inference and Application of a Data-Driven Hierarchical Gene Ontology with Cell-Type Resolution Across the Human Body

Lobende Erwähnungen

Pablo Naranjo Meneses, University Hospital Heidelberg & BioQuant

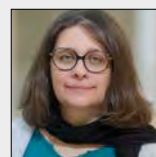
Titel: Optimization of Chemotherapeutic Regimens Using Multi-Objective Reinforcement Learning

Bryan Glazer, Vanderbilt University

Titel: TangleFlow: A Deep Learning Model of the Cellular Dynamics of Embryonic Development

Die Community freut sich auf ein Wiedersehen auf der SBHD 2025 in Berlin vom 16. bis 18. Juni.

Kontakt:



Franziska Müller

Projektmanagement und Redaktion
gesundhyte.de

Berlin Institute of Health at Charité (BIH)

https://www.hidih.org/events_sbhd

News

Community Building zur Krankheitsmodellierung

e:Med Online-Seminarreihe: Modellierung von Krankheitsprozessen

von Sara Checa, Markus Morrison, Kevin Thurley und Jana Wolf, für die e:Med Projektgruppe Modellierung von Krankheitsprozessen

In den letzten Jahrzehnten wurde die computer-gestützte Modellierung erfolgreich eingesetzt, um grundlegende biologische Prozesse zu beschreiben und aufzuklären. Dabei wurden verschiedene Modellierungsansätze angewandt, um ein quantitatives Verständnis der molekularen und zellulären Prozesse zu erlangen und um qualitative und quantitative Daten mit dem Ziel zu integrieren, die zugrunde liegenden Mechanismen zu erforschen.

In jüngerer Zeit hat sich das Gebiet weiterentwickelt und adressiert biomedizinische Forschungsthemen im Rahmen der Systemmedizin. Krankheiten sind häufig durch eine Vielzahl von Störungen in verschiedenen biologischen Prozessen gekennzeichnet, die von der Genexpression, dem Stoffwechsel, der intrazellulären Signalübertragung bis hin zur Zell-Zell-Kommunikation, Immunreaktionen oder der Gewebeorganisation reichen. Daher ist ein interdisziplinärer Austausch von Wissen und Fachkenntnissen dringend erforderlich.

Die e:Med-Projektgruppe **Modellierung von Krankheitsprozessen** wurde Ende 2021 zur Vernetzung von Wissenschaftler*innen gegründet, die unterschiedliche Krankheitsprozesse und Modellierungstechniken erforschen. Der Fokus liegt auf Aspekten der Krankheitsmodellierung, wie der Integration diverser Prozesse, der Implementierung von Störungen oder der Berücksichtigung von Patientenheterogenität. Ein wichtiges Forschungsthema ist derzeit auch die quantitative Analyse und Integration hochdimensionaler Datensätze in mathematische Modelle. Solche Datensätze resultieren aus der Einzelzellsequenzierung, der zeitaufgelösten Transkriptomik und Proteomik oder High-Content-Imaging, welche Einblicke in die räumlichen Beziehungen zwischen individuellen Zelltypen in komplexen Geweben geben. Methoden des maschinellen Lernens wie *Auto-encoder*, optimaler Transport und trainierte neuronale Netze sind in diesem hochdynamischen Forschungsbereich von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus werden Methoden zur Verknüpfung mit mechanistischen Modellierungstechniken dringend benötigt, um interpretierbare und datenbasierte Beschreibungen biologischer Prozesse zu erhalten. Innerhalb der Gruppe **Modellierung von Krankheitsprozessen** wird so eine Gemeinschaft von Modellierer*innen, Bioinformatiker*innen, Computer- und Datenwissenschaftler*innen sowie Kliniker*innen zusammengeführt. Durch die Einbeziehung von Sprecher*innen aus der pharmazeutischen Forschung





Abbildung 1: Teilnehmende des e:Med-Satelliten-Workshops „Modeling Approaches for Disease Processes“ auf der Systems Biology of Mammalian Cells Conference (SBMC), Mai 2022, Heidelberg (Foto: © Silke Argo, e:Med).

und Entwicklung wird darüber hinaus eine Brücke geschlagen zwischen der Modellierung und der rechnergestützten Forschung in der akademischen Welt und der Industrie. Anfangs wurde vor allem der Austausch zwischen den e:Med-Wissenschaftler*innen gefördert, sehr bald jedoch wurde eine breitere Gemeinschaft angesprochen, sowohl national als auch international. Mitglieder der Gemeinschaft werden über alle Karrierestufen hinweg eingebunden, von Student*innen bis hin zu erfahrenen Gruppenleiter*innen.

Seit Januar 2022 findet monatlich eine Online-Seminarreihe statt, die großen Zuspruch findet. Der Schwerpunkt dieser Seminare liegt auf der Einführung, Diskussion und dem Vergleich unterschiedlicher mathematischer Modellierungsansätze. Bis zum Sommer 2024 fanden 21 Seminare statt, wobei die Videoaufzeichnungen vieler Seminare öffentlich zugänglich sind. Ein persönliches Treffen fand als Satellitenworkshop der SBMC-Konferenz in Heidelberg im Mai 2022 statt (Abbildung 1).

Das Programm der Herbst-/Winter-Seminarreihe und Informationen zu weiteren Aktivitäten der Gemeinschaft finden Sie auf der Website <https://www.sys-med.de/en/networking/pg-modeling-of-disease-processes/online-seminar-series>.

Die intensiven Diskussionen innerhalb der Gruppe gaben den Anstoß zu einer Sonderausgabe „*Mathematical Modeling of Disease Processes*“ in der Zeitschrift „*Current Opinion in Systems Biology*“, die derzeit erscheint.

Link zur Publikation:

<https://www.sciencedirect.com/special-issue/10JBBNDV8TG>

Kontakt:



Prof. Dr. Jana Wolf

Head Mathematical Modelling of Cellular Processes
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine (MDC), Berlin
jana.wolf@mdc-berlin.de



Prof. Dr. Markus Morrison (Rehm)

Director, Institute of Cell Biology and Immunology
University of Stuttgart
markus.morrison@izi.uni-stuttgart.de



Prof. Dr. Kevin Thurley

Biomathematics, Institute of Experimental Oncology
University Hospital Bonn
kthurley@uni-bonn.de

News

Die Medizin der Zukunft – Visionen

Die neue CHARITÉ-Staffel springt ins Jahr 2049

Wie sieht die Medizin der Zukunft aus und welche sozialen Themen bewegen die Gesellschaft? Vor welchen Herausforderungen stehen Ärzt:innen und Pflegenden der fiktiven Charité im Jahr 2049? Die vierte Staffel der ARD-Serie wagt einen Blick in die Zukunft. Sie erzählt vom fortgeschrittenen Klimawandel, einem Gesundheitssystem unter Kostendruck und einem unbekanntem Bakterium sowie von Digitalisierung, innovativer Forschung und künstlicher Intelligenz in Diagnostik und Therapie.

Nach dem großen Erfolg der ersten drei historisch orientierten Staffeln starteten Anfang April sechs weitere Folgen zur Charité. Im Zentrum der Geschichte im Hochsommer 2049 stehen das Mikrobiom und dessen Erforschung.

Aus verschiedenen Handlungssträngen ist erneut eine Momentaufnahme des Mikrokosmos Universitätsmedizin entstanden. Die ARD-Erfolgsserie ist in Zusammenarbeit mit ARTE entstanden und von UFA Fiction produziert.

Sechs neue Folgen

Die Bewohner:innen Berlins erleben ein extremes Klima: Temperaturen bis 45 Grad sowie ergiebige Niederschläge sind keine Seltenheit mehr. Die Charité ist weiterhin die Hochburg medizinischer Exzellenz und Forschung mit modernster Ausstattung. Künstliche Intelligenz (KI) unterstützt die Teams bei der Diagnose, alle Patient:innen haben einen digitalen Zwilling für die OP-Simulation und Organe kommen aus dem 3D-Drucker. Innovative Therapien machen Hoffnung und neue Medikamente bringen Heilung. Trotz der effizienten Technologien wird deutlich,



Künstliche Intelligenz (KI) nimmt in der Zukunftsmedizin eine wichtige Rolle ein (Foto: © ARD/MDR/BDA/Benno Kraehahn).



In der vierten Staffel bleiben die Menschen trotz neuer effizienter Technologien wichtig in der Medizin (Foto: © ARD/MDR/BDA/Benno Kraehahn).

dass es die Menschen – die Pfleger:innen, Ärzt:innen und Techniker:innen – sind, die Diagnosen stellen und die Patient:innen versorgen.

Im Mittelpunkt der Serie stehen erneut erfolgreiche Frauen, allen voran die Mikrobiologin Maral Safadi (**Sesede Terziyan**), die mit ihrer Frau, der Gynäkologin Julia Kowalczyk (**Angelina Häntsch**), an die Charité kommt. Für die Spitzenforscherin Dr. Safadi ist es eine Rückkehr aus Boston, um an der Charité das Institut für Mikrobiologie zu leiten. Ihr erster Patient leidet an einer Infektion durch ein unbekanntes Bakterium. Als ein zweiter Patient mit der gleichen Symptomatik eingeliefert wird, beginnt die Ursachenforschung im Wettlauf gegen die Zeit.

Zusätzlich droht eine geplante Gesundheitsreform das Solidaritätsprinzip zu kippen und die Gesellschaft zu spalten: Die Krankenkassen erstellen für jeden Menschen einen Score-Wert und erheben Daten über Gesundheit und Lebenserwartung. Diese werden zur Grundlage einer medizinischen Behandlung oder auch Nicht-Behandlung.

Mikrobiom als Zukunftsthema

Für eine Staffel, die in der Zukunft spielt, war die Leitfrage: Für welchen medizinischen Durchbruch könnte es in 25 Jahren einen Nobelpreis geben? Dafür wurden aktuelle medizinische Entwicklungen weitergedacht und mit Unterstützung der beratenden Charité-Wissenschaftler:innen das Mikrobiom – das komplexe Zusammenspiel abertausender Bakterien im Körper –

als zukunftsträchtiges Forschungsfeld ausgewählt. Mit dieser Wahl wird ein interessanter Bogen zur ersten Staffel der Serie gespannt: Im 19. Jahrhundert war es Robert Koch, der Bakterien und ihre Rolle bei der Entstehung von Krankheiten entdeckt hatte. In der Handlungsgegenwart ist es die Mikrobiologin Dr. Safadi, die mithilfe eines Bakteriums eine mögliche medizinische Revolution auslöst.

Künstliche Intelligenz in der Medizin

Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Vorstandsvorsitzender der Charité, sieht in der künstlichen Intelligenz eine große Chance: „Der Einsatz von künstlicher Intelligenz wird auch die Medizin verändern und die Therapiemöglichkeiten erweitern. Zum Beispiel können mit Hilfe von KI komplexe Muster in medizinischen Daten analysiert werden und dies ermöglicht noch präzisere Diagnosen und individuelle, personalisierte Therapien. Grundsätzlich denke ich, dass KI in allen Bereichen der Medizin zum Einsatz kommen wird. Derzeit setzen wir KI insbesondere in der Radiologie und Pathologie zur Unterstützung ein. Und dennoch werden wir weiterhin medizinische Fachkräfte brauchen, die steuern, bewerten, bestätigen und begleiten. Die Medizin bleibt ein Beruf von Menschen für Menschen.“

Kontakt:

Manuela Zingl

Unternehmenssprecherin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
presse@charite.de

News

HDP4Germany

Nationaler Zugang zu Gesundheitsdaten für den EHDS

Seit September 2023 wird das Projekt **HDP4Germany** (Improving HealthData@EU-preparedness for Germany) im Rahmen des EU4Health Programms der Europäischen Kommission gefördert, um den Aufbau einer nationalen Datenzugangsstelle für Gesundheitsdaten zu realisieren. Das Projekt leistet so einen wesentlichen Beitrag, um den künftigen Europäischen Gesundheitsdatenraum (Englisch: European Health Data Space, EHDS) auf nationaler Ebene weiter voranzubringen.

Der EHDS sieht vor, die grenzübergreifende Nutzung von Gesundheitsdaten innerhalb der Europäischen Union (EU) zu verbessern, mit dem Ziel, allen EU-Bürgerinnen und -Bürgern einerseits einen verbesserten Zugang als auch mehr Kontrolle über die aus der Primärnutzung anfallenden Gesundheitsdaten zu ermöglichen, andererseits aber auch die Nutzung dieser Daten für wissenschaftliche Zwecke (Sekundärnutzung) auf EU-Ebene zu stärken.

Ein wichtiger Schritt zur Realisierung des EHDS auf nationaler Ebene ist daher der Aufbau von Datenzugangsstellen (Englisch: Health Data Access Body, HDAB), die eine zentrale Rolle bei der Vernetzung verschiedener Datenhaltenden Stellen, wie bspw. dem Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ) oder einzelnen Registern, spielen. Dies ist eine Grundvoraussetzung, um den Zugang zu Gesundheitsdaten für Forschung und Entwicklung, sowohl auf nationaler, als auch europäischer Ebene zu ermöglichen. So soll ein sicheres Netzwerk für eine harmonisierte Nutzung von Gesundheitsdaten in Europa aufgebaut werden.

Eine Hauptaufgabe von HDP4Germany besteht deshalb darin, die technischen und organisatorischen Voraussetzungen für die nationale Datenzugangsstelle zu erarbeiten und zu erproben. Hierbei wird als erster Anwendungsfall

eine Verknüpfung von Gesundheitsdaten auf nationaler Ebene angestrebt. Im Rahmen des Projekts werden die Ergebnisse früherer EU-Projekte mit Bezug zum EHDS (z. B. Joint Action: Towards the European Health Data Space, HealthData@EU Pilotprojekt), an denen bspw. das FDZ ebenfalls aktiv mitwirkt, als Grundlage verwendet, um die deutschen Aktivitäten im Einklang mit den europäischen Entwicklungen voranzubringen.

In HDP4Germany wird der Aufbau der nationalen Datenzugangsstelle im Rahmen von fünf technischen Arbeitspaketen mit den folgenden Schwerpunkten umgesetzt:

1. Die Einrichtung eines nationalen Antragsmanagementsystems
2. Die Bereitstellung eines nationalen Metadatenkatalogs
3. Die Schaffung einer sicheren virtuellen Umgebung für die Verarbeitung elektronischer Gesundheitsdaten
4. Die Einrichtung eines grenzüberschreitenden Gateways zur HealthData@EU-Infrastruktur
5. Die Qualität der von der Datenzugangsstelle zukünftig bereitzustellenden elektronischen Gesundheitsdaten zu verbessern

Die Konsortialpartner von HDP4Germany sind das Bundesministerium für Gesundheit (Koordination), das Forschungsdatenzentrum Gesundheit am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie das Forschungszentrum Jülich/Projektträger Jülich. Die Projektlaufzeit beträgt vier Jahre (01.09.2023 bis 31.08.2027). Das Projekt wird durch das 4. Gesundheitsprogramm der Europäischen Union (2021-2027) unter der Finanzhilfvereinbarung Nr. 101128672 kofinanziert.

Kontakt:

Rebecca Alvarado

FDZ/BfArM

Rebecca-Elizabeth.Alvarado@bfarm.de

Impressum

gesundhyte.de

gesundhyte.de

Das Magazin für Digitale Gesundheit in
Deutschland – Ausgabe 16, Dezember 2024

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 (BIH), Zentrum Digitale Gesundheit.

Redaktion:

Chefredakteur: Prof. Dr. Roland Eils
Berlin Institute of Health at Charité (BIH)

Redaktionelle Koordination: Franziska Müller
Berlin Institute of Health at Charité (BIH)

Redaktion:

Dr. Silke Argo (e:Med), Melanie Bergs (Ptj), Prof. Dr. Lars Kaderali (Universität Greifswald), Katharina Kalhoff (BIH), Dr. Marco Leuer (DLR-PT), Dr. Miriam Engels (Ptj), Dr. Matthieu-P. Schapranow (Hasso-Plattner-Institut), Dr. Thomas Steiner (Plattform Lernende Systeme), Konstanze Pflüger (BIH), Dr. Jessica Rosenberg (DLR-PT) und Stavroula Deoudi (HiGHmed).

Anschrift:

Redaktion gesundhyte.de
c/o Berlin Institute of Health at Charité (BIH)
Zentrum Digitale Gesundheit
Luisenstr. 65; 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 digital GmbH, Speyer (www.LPsp.de)

Druck:

D+L Printpartner GmbH, Bocholt, 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 oder einzelne Ausgaben bestellen möchten, wenden Sie sich bitte an:

Redaktion gesundhyte.de
c/o Berlin Institute of Health at Charité (BIH)
Zentrum Digitale Gesundheit
Luisenstr. 65; D-10117 Berlin
franziska.mueller@bih-charite.de

www.gesundhyte.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 multidisziplinären Redaktionsteam unterschiedlicher Institutionen der deutschen Forschung: Berlin Institute of Health at Charité (BIH), Hasso-Plattner-

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

Die Redaktionsmitglieder von gesundhyte.de:

v.l.n.r. **erste Reihe:** Prof. Dr. Roland Eils (BIH), Franziska Müller (BIH), Dr. Silke Argo (e:Med), Melanie Bergs (PtJ),

Prof. Dr. Lars Kaderali (Universität Greifswald), v.l.n.r. **zweite Reihe:** Katharina Kalhoff (BIH), Dr. Marco Leuer (DLR-PT),

Dr. Miriam Engels (PtJ), Dr. Matthieu-P. Schapranow (Hasso-Plattner-Institut), Dr. Thomas Steiner (Plattform Lernende Systeme),

v.l.n.r. **dritte Reihe:** Konstanze Pflüger (BIH), Jessica Rosenberg (DLR-PT), Stavroula Deoudi (HiGHmed) und Kai Ludwig (LANGEundPFLANZ)



Kontakt

Berlin Institute of Health at Charité (BIH)

Chefredakteur: Prof. Dr. Roland Eils
Redaktionelle Koordination und Abonnementservice:
Franziska Müller
c/o Berlin Institute of Health at Charité (BIH)
Zentrum Digitale Gesundheit
Luisenstr. 65; D-10117 Berlin
E-Mail: franziska.mueller@bih-charite.de
www.hidih.org

Kommunikation und Marketing, Pressestelle
Ansprechpartner:
Konstanze Pflüger und Katharina Kalhoff
Anna-Louisa-Karsch-Str. 2; D-10178 Berlin
E-Mail: konstanze.pflueger@bih-charite.de und katharina.kalhoff@bih-charite.de
www.bihealth.org

Lernende Systeme – Die Plattform für Künstliche Intelligenz

Ansprechpartner:
Dr. Thomas Steiner
Geschäftsstelle: c/o acatech
Karolinenplatz 4; D-80333 München
E-Mail: steiner@acatech.de
www.plattform-lernende-systeme.de

Projektträger Jülich

Forschungszentrum Jülich GmbH
Nachhaltige Entwicklung und Innovation
Hochschulen, Innovationsstrukturen, Gesundheit (HIG)
Ansprechpartner:
Melanie Bergs und Dr. Miriam Engels
D-52425 Jülich
E-Mail: m.bergs@ptj.de und mi.engels@ptj.de
www.ptj.de

DLR Projektträger

Bereich Gesundheit
Ansprechpartner:
Dr. Marco Leuer, Dr. Jessica Rosenberg und Dr. Bettina Koblenz
Heinrich-Konen-Str. 1; D-53227 Bonn
E-Mail: marco.leuer@dlr.de, jessica.rosenberg@dlr.de und
bettina.koblenz@dlr.de
www.dlr-pt.de

Geschäftsstelle des e:Med Projektkomitee

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

JUNE 16-18, 2025

SAVE THE DATE

SEE DETAILS @:
www.sbhdBerlin.org

KAISERIN FRIEDRICH-HAUS
ROBERT-KOCH-PLATZ 7
10115 BERLIN, GERMANY

ORGANIZED BY:

ROLAND EILS
BERLIN INSTITUTE OF HEALTH AT CHARITÉ (BIH), BERLIN, GERMANY

IRINA LEHMANN
BERLIN INSTITUTE OF HEALTH AT CHARITÉ (BIH), BERLIN, GERMANY

VITO QUARANTA
NORTHEASTERN UNIVERSITY, BOSTON, USA

SUPPORTED BY:

