



UNIVERSITÄT  
LEIPZIG

Medizinische Fakultät



**30 JAHRE INSTITUT FÜR  
MEDIZINISCHE INFORMATIK,  
STATISTIK UND EPIDEMIOLOGIE  
UND SEINE WISSENSCHAFTSFAMILIE**

1994 – 2024. Eine Bilanz

# INHALT

Vorwort .....	5
<b>EINRICHTUNGEN .....</b>	<b>6</b>
IMISE .....	8
ZKS .....	14
IZBI .....	23
LIFE .....	26
SMITH .....	29
<b>ARBEITSBEREICHE UND ARBEITSGRUPPEN .....</b>	<b>30</b>
<b>A Krankheitsforschung</b>	
Familiäre Tumorerkrankungen .....	32
Non-Hodgkin-Lymphome .....	37
Epidemiologie und Biometrie von klinischen Studien zur Sepsis .....	40
Systembiologie und Bioinformatik von Infektionserkrankungen der Atemwege .....	43
Biometrie in der Therapieoptimierung bei einer heilbaren Tumorerkrankung .....	46
<b>B Epidemiologie</b>	
Nationale Gesundheitsstudie (NAKO) .....	49
LIFE-ADULT-Studie & LIFE-LONG-COVID-Studie .....	51
LIFE-LONG-COVID-Studie .....	56
Sekundärdaten und Endpunktanalyse .....	58
Ophthalmologische Bildgebung und Epidemiologie .....	61
Molekulare Epidemiologie .....	64
<b>C Systembiologie / Modelle</b>	
Krankheits- und Epidemiemodelle .....	68
Systembiologie des Darms .....	72
Systembiologie von Lymphomen .....	75
<b>D Konzeptionelle Grundlagen</b>	
Terminologie- und Ontologie-basierte Phänotypisierung (TOP) .....	77
Ontologien in der Medizin (Onto-Med) .....	80
Genetische Statistik und Bioinformatik .....	83
<b>E Medizinische Informatik</b>	
Leipziger Health Atlas (LHA) und Nationale Forschungsdateninfrastruktur (NFDI4Health) .....	86
Medizininformatik und KI-basierte Versorgungsforschung am IMISE .....	89
Smart Medical Informatics in the Health-Care (SMITH) .....	92
SMITH Joint Expertise Center for Teaching (SMITH-JET) .....	95
Medizinische Informatik – Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen (MIG) .....	96
Risiken der Polypharmazie in der Versorgung – (POLAR) .....	101
<b>F Institutsmanagement</b>	
Institutsleitung .....	104
Institutsmanagement .....	105
IT-Datenbank .....	106
System-Administration .....	107
Lehre am IMISE .....	109
<b>MITARBEITERINNEN UND MITARBEITER IN UNSEREN PROJEKTEN UND EINRICHTUNGEN .....</b>	<b>114</b>
<b>PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>128</b>
Impressum .....	130

## VORWORT

Die vorliegende Broschüre ist anlässlich der Emeritierung von Professor Markus Löffler im Jahre 2023 entstanden. Passend zum Erscheinen dieser Broschüre steht im März 2024 das 30-jährige Bestehen des IMISE an. Wir nehmen dies zum Anlass, auf den folgenden Seiten die Entwicklung des IMISE vorzustellen und die Arbeiten des IMISE und seiner ‚Wissenschaftsfamilie‘ in Forschung und Lehre auszugswise zusammenzufassen und zu würdigen.

Das IMISE ist Teil der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig. Seine Kernkompetenzen liegen in der patientennahen klinischen Studienforschung, der Epidemiologie, der Medizinischen Informatik sowie der Systemmedizin und Modellierung.

Wissenschaftlich ist das IMISE eines der aktivsten Fachinstitute in Deutschland mit insgesamt 1600 Publikationen in begutachteten Zeitschriften, und aktuell 100 Publikationen pro Jahr.

Zudem leistete das IMISE maßgebliche Beiträge zum Aufbau weiterer Einrichtungen und nachhaltiger nationaler Forschungsverbände. Dazu gehören:

- das Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik, IZBI
- das Zentrum für Klinische Studien Leipzig, ZKS
- das LIFE-Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen
- die Nationale Gesundheitsstudie (NAKO)
- der Verbund SMITH der Medizininformatik-Initiative und die Projekte POLAR, INTERPOLAR und GEMTEX

Insgesamt haben wir in den zurückliegenden 30 Jahren über 150 Mio. Euro Drittmittel für die Universität Leipzig eingeworben, davon gingen 45 Mio. Euro Förderung direkt an das IMISE. Ferner waren wir an der Einwerbung weiterer ca. 100 Mio. Euro für andere Partneereinrichtungen in Deutschland beteiligt.

Diese Entwicklungen wären ohne unsere hochengagierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter nicht möglich gewesen. Es ist uns gelungen, Menschen mit Qualifikationen aus den Bereichen Mathematik, Biometrie, Epidemiologie, Informatik, Bioinformatik, Physik, Medizin, Psychologie Dokumentation und weiteren Disziplinen und Hintergründen zu einem starken interdisziplinären Team zusammenwachsen zu lassen.

Die Institutsleitung bedankt sich ganz herzlich bei allen ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern für den ausgezeichneten Spirit und den Glauben an die Mission.

Bedanken möchten wir uns auch bei allen, die am Zustandekommen dieser Broschüre mitgewirkt haben, sei es durch Schreiben von Texten, Korrekturlesen oder dem Beisteuern von Fotos und Daten.

Besonders danken möchten wir Frau Juliane Dorn für die umsichtige und beharrliche Koordination und redaktionelle Arbeit; ohne sie wäre diese Broschüre nicht zustande gekommen.

Wir hoffen, dass wir Ihnen hiermit eine interessante und informative Zusammenstellung unserer Arbeit präsentieren können und wünschen beim Studium viel Freude und neue Erkenntnisse.

Im Dezember 2023

Prof. Dr. Alfred Winter

Prof. Dr. Markus Scholz

Prof. Dr. Markus Löffler



## ÜBERBLICK

- 8 IMISE
- 14 ZKS
- 23 IZBI
- 26 LIFE
- 29 SMITH

# EINRICHTUNGEN

# ENTWICKLUNG DES IMISE

Ein Überblick



Das IMISE, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, ist 1994 aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation entstanden und von Prof. Dr. Markus Löffler übernommen worden. Die zwei großen Aufgaben des Instituts bestanden zum einen in der Ausbildung der Studierenden und zum anderen in Anwendung und Weiterentwicklung von biostatistischen Methoden und Verfahren zur rechnergestützten Dokumentation. Seitdem sind nunmehr fast 30 Jahre vergangen. Das Institut besteht heute aus drei Professuren und zahlreichen Arbeitsgruppen und -bereichen, deren vielfältige Inhalte auf den folgenden Seiten nachgelesen werden können. (Aktuell Mitarbeitende: 71)



Die Anfänge unseres Instituts reichen bis in die 1960er Jahre zurück, als Dr. Helmut Bernt zum Professor mit Lehrauftrag für Medizinalstatistik berufen wurde. Unter seiner Führung richtete die Universität Leipzig 1973 einen Lehrstuhl für Medizin Statistik und Dokumentation ein, aus dem 1984 das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation hervorging. Zu den Aufgaben der 19 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter zählten neben der Ausbildung der Studierenden vor allem die Anwendung und Weiterentwicklung von biostatistischen Methoden und von Verfahren zur rechnergestützten Dokumentation. Prof. Bernt leitete das Institut bis zu seiner Emeritierung 1991.

Die Jahre nach der politischen Wende und Wiedervereinigung markieren eine Zeit einschneidender Veränderungen. Von 1991–1994 übernahm der Biophysiker PD Dr. Dieter Barthel die kommissarische Leitung des Instituts. Es gelang ihm, mit einer motivierten und engagierten Mannschaft im Prozess der Hochschulerneuerung zu bestehen und das Institut sicher bis zur Berufung von Prof. Dr. Markus Löffler zu leiten. Am 1. März 1994 trat Prof. Löffler sein Amt als Direktor des neu benannten Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) an. Herr Prof. Löffler hatte sich in Köln für das Fach habilitiert. Sein Ziel war es, das IMISE innerhalb kürzester Zeit national und international wettbewerbsfähig zu machen. Dazu sollte das Institut in seiner Ausrichtung ein neues und in vielerlei Hinsicht einzigartiges Profil erhalten.

## KLINISCHE STUDIEN

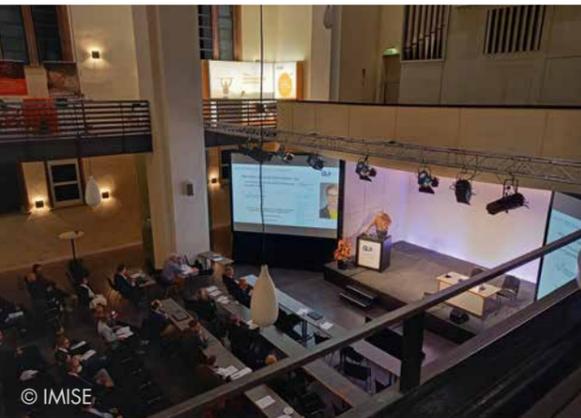
Von Beginn an war die Biometrie von klinischen und epidemiologischen Studien ein zentraler Forschungsschwerpunkt am IMISE. Markus Löffler brachte auf diesem Gebiet eine große Expertise aus seiner vorangegangenen Tätigkeit an der Universität Köln mit. Dort leitete er mit der Studienzentrale der Klinik für Innere Medizin des renommierten Onkologen Prof. Volker Diehl eine führende Einrichtung in der Erforschung von bösartigen Lymphom- und Bluterkrankungen. In Leipzig konnte ein Teil dieser Arbeiten vor allem in der Kooperation mit der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (DSHNHL) fortgeführt werden. Seit 29 Jahren ist unser Institut inzwischen unter der Leitung von Prof. Löffler innerhalb der German Lymphoma Alliance (GLA, früher DSHNHL) verantwortlich für die biometrische Konzeption,

Dokumentation, Datenhaltung und statistische Auswertung großer multizentrischer klinischer Studien.

Zügig erweitert wurde dieser Forschungsbereich durch eine erfolgreiche Einwerbung von Drittmitteln. Unter der Federführung von Prof. Löffler errang die Medizinische Fakultät im Jahre 1999 den Zuschlag für eine BMBF-Förderung zum Aufbau des Koordinierungszentrums für Klinische Studien Leipzig (KKSL). Im Jahr 2006 gelang es, eine weitere Zuwendung des BMBF für die Ausweitung der Studienaktivitäten unter dem Dach eines Zentrums für Klinische Studien Leipzig (ZKS) einzuwerben. Aktuell arbeiten im Kontext klinischer Studien am IMISE und ZKS rund 80 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in einem interdisziplinären Team aus den Bereichen Biometrie, Medizin, Projektmanagement, Dokumentation, Monitoring und Informatik. Zusammen mit ihren klinischen Partnern sind sie in zahlreichen nationalen Forschungskonsortien im Bereich der Krebserkrankungen, Herzerkrankungen, Intensivmedizin u. a. m. aktiv, die vom Forschungsministerium, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Deutschen Krebshilfe und z. T. auch der Industrie, finanziert werden. Die betreuten Studien umfassen häufig mehrere hundert Patientinnen und Patienten an vielen Kliniken, was neben biometrischer Expertise eine leistungsfähige telematische Infrastruktur und ein effizientes wissenschaftliches Projektmanagement erfordert. Heute werden IMISE und ZKS innerhalb der medizinischen Verbundforschung als eine der führenden Studienzentralen in Deutschland wahrgenommen. Details zur Entwicklung des Zentrums für Klinische Studien, ZKS, siehe separater Text.

## MEDIZINISCHE INFORMATIK

Geprägt wurde das wissenschaftliche Profil des IMISE durch eine weitere Berufung. 1996 gelang es, Herrn Dr. Alfred Winter für eine Professur für Medizinische Informatik und damit für den Neuaufbau eines weiteren Kernbereichs zu gewinnen. Medizinische Informatik befasst sich mit der systematischen Verarbeitung von Informationen und Daten in der Medizin und in der Gesundheitsversorgung. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter um Prof. Winter interessieren sich dabei speziell für die Planung, Steuerung und Überwachung komplexer Informationssysteme im Gesundheitswesen. In seiner Projektgruppe werden Methoden und Werkzeuge entwickelt, die eine systematische und effiziente Informationsverarbeitung unterstützen. Exemplarisch dafür steht die erfolgreiche Zusammenarbeit mit dem



hiesigen Universitätsklinikum (UKL) in den 1990er Jahren bei der Planung und Weiterentwicklung eines Klinikum-Informationssystems. So halfen die am IMISE entwickelten Konzepte, am UKL ein leistungsfähiges Informationssystem für die Behandlung von Patientinnen und Patienten und den Austausch von Daten einzuführen.

Seit 2000 hat sich am IMISE ein weiterer medizininformatischer Forschungszweig ausgebildet. Vorangetrieben von Frau Dr. Barbara Heller wurden Forschungsarbeiten im Bereich der Medizinischen Ontologien aufgenommen. In kongenialer Zusammenarbeit mit dem theoretischen Informatiker Prof. Heinrich Herre widmete sich Frau Dr. Heller der Konzeption wissenschaftlicher Begriffssysteme und wie diese sich als leistungsfähige Auskunfts- und Konsultationsinstrumente in medizinischer Forschung und Versorgung nutzen lassen. Barbara Heller erkrankte 2002 schwer, leitete ihre Projektgruppe aber weiter und erhielt im Jahr 2004 die Habilitation für das Fach Medizinische Informatik. Nach ihrem für uns alle schmerzhaften Tod wurden die Arbeiten in den Medizinischen Ontologien von Prof. Herre weitergeführt, der 2007 als Emeritus an unser Institut wechselte.

Die Arbeiten von Frau Dr. Heller und Herrn Prof. Herre erwiesen sich als wegweisend. Sie bereiteten die Basis für die spätere Einwerbung von großen Forschungskonsortien im Rahmen der BMBF-finanzierten Medizininformatik-Initiative, MII. Diese begann 2018 mit der Einwerbung des SMITH-Konsortiums mit 7 Standorten unter Leitung von Prof. Löffler. In 2020 kam das Konsortium POLAR zum Thema Arzneimittelsicherheit mit 13 Standorten hinzu. Seit Beginn 2023 führen wir das SMITH-Konsortium mit 10 Standorten fort. Das Jahr ist auch der Beginn des INTERPOLAR-Konsortiums mit 13 Standorten zum Thema interventionelle Pharmakovigilanz und des GEMTEX-Konsortiums zur Herstellung eines großen deutschsprachigen annotierten medizinischen Textkorpus.

Die Rolle von IMISE und ZKS als Studienzentrale interdisziplinär zusammengesetzter und überregional vernetzter Forschungskonsortien bestimmt das Tätigkeitsfeld weiterer Informatik-Arbeitsgruppen. Zu nennen ist hier vor allem die Nationale Datenforschungsinfrastruktur für Gesundheit (NFDI4HEALTH), an deren Zustandekommen das IMISE wesentlichen Anteil hatte.

#### SYSTEMBIOLOGISCHE MODELLE UND BIOINFORMATIK

Bereits von 1994 an lag unter der Federführung von Prof. Löffler ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Aktivitäten auf der bioinforma-

tischen und biomathematischen Modellierung von Prozessen in Medizin und Biologie. Projektgruppen am IMISE beschäftigen sich mit mathematischen Modellen zur Erklärung bestimmter Regulations- und Selbstorganisationsprozesse im Organismus. International stark beachtet werden unsere Arbeiten auf dem Gebiet der Stammzellmodellierung, bei der mittels Modellbildung das Verhalten von Stammzellen am Computer simuliert und so versucht wird, die Prinzipien der Zell- und Gewebsorganisation zu verstehen und Gesetzmäßigkeiten der biologischen Vorgänge (z. B. Blutbildung oder Gewebewachstum) abzuleiten. Mehrmals gelang es mittels derartiger Modelle auch, verbesserte Behandlungsverfahren theoretisch vorherzusagen und diese Vorhersagen in klinischen Studien zu verifizieren. Um diese Modelle mit Daten abzugleichen, wurden am IMISE bioinformatische Verfahren für die Analyse molekulargenetischer Daten sowie in der Genetischen Statistik entwickelt und angewendet.

Die Entwicklung dieses Projektbereichs wurde wesentlich beflügelt durch die DFG-Förderung zur Einrichtung eines Bioinformatikzentrums sowie einer Professur für Bioinformatik an der Universität Leipzig, deren Antragstellung 1999 Prof. Löffler federführend koordinierte. Anfang 2002 nahm schließlich das Interdisziplinäre Zentrum für Bioinformatik (IZBI) mit Markus Löffler als wissenschaftlichem Direktor und Herrn PD Dr. Hans Binder als Geschäftsführer seine Arbeit auf. Noch im gleichen Jahr trat Prof. Peter Stadler die Leitung des neu eingerichteten Lehrstuhls für Bioinformatik an der Fakultät für Mathematik und Informatik an. Begünstigt durch den gemeinsamen Standort in der Härtelstraße besteht zwischen IMISE und IZBI eine rege Zusammenarbeit. In den Jahren 2005 bis 2018 gab es in Deutschland eine Blütezeit der System-Biologie und System-Medizin. Es fanden zahlreiche Ausschreibungen statt. So konnten wir am IMISE gemeinsam mit dem IZBI zahlreiche Verbünde initiieren. Besonders hervorzuheben sind Projekte zur molekular-genetischen Charakterisierung von Tumorerkrankungen (Lymphomen, Kolorektalen Karzinomen, Melanome), zur Modellierung von regenerativen Geweben (Blutbildung, Darmepithel) und zur molekularen Charakterisierung von bakteriellen Pneumonien. Es wurden erfolgreich Mittel bei der DFG, dem BMBF und der Deutschen Krebshilfe eingeworben.

#### EPIDEMIOLOGIE

Im Jahre 2009 gelang die Einwerbung des LIFE-Exzellenzclusters für Zivilisationserkrankungen aus EFRE-Mitteln des Freistaats

#### Erfolgreich eingeworbene Fördermassnahmen

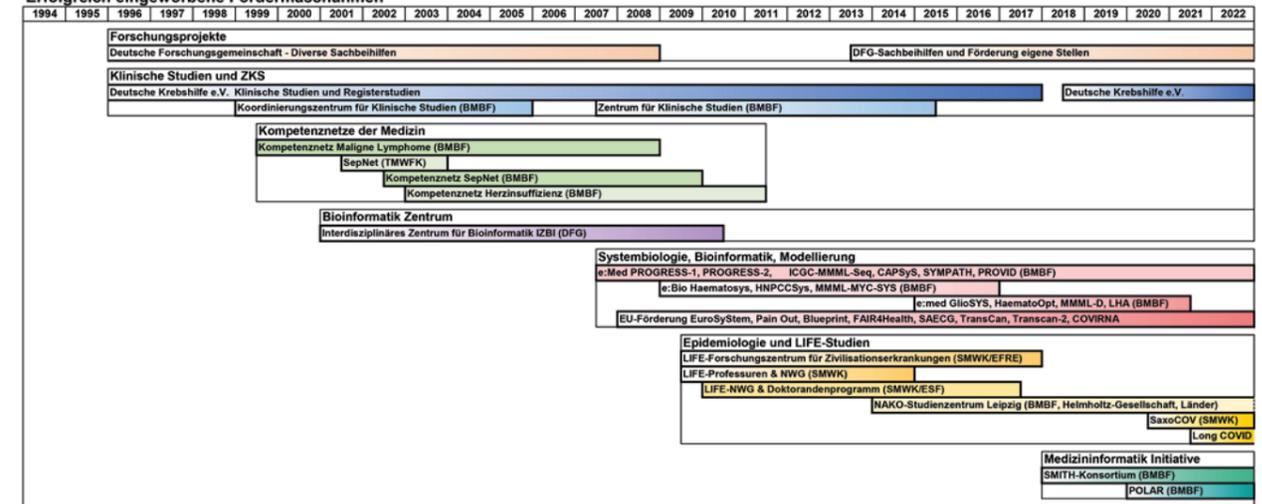


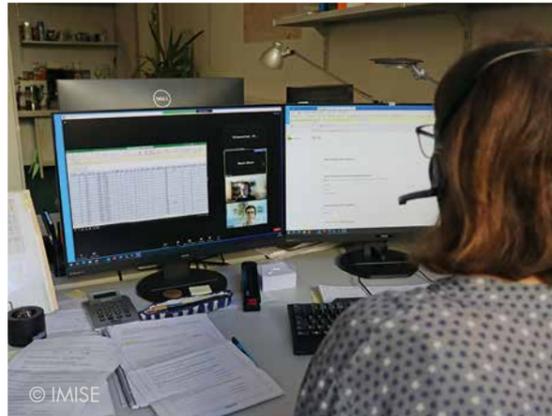
Abbildung 1: gibt einen Überblick über die Drittmiteleinwerbungen nach Themen gruppiert. Am Anfang stehen die Einwerbungen von klinischen Studien und dem Zentrum für Klinische Studien (ZKS) sowie mehreren Kompetenznetzen der Medizin. Es gelang die Einwerbung des Interdisziplinären Zentrums für Bioinformatik bei der DFG und nachfolgend viele Projekte im Rahmen der Systembiologie und Systemmedizin IZBI. Es folgten die Einwerbung der großen epidemiologischen Vorhaben wie LIFE und NAKO und ab 2020 die Medizininformatik-Initiative

Sachsen. Die Hauptantragsteller waren Prof. Dr. J. Thiery und Prof. Dr. M. Löffler, gemeinsam mit vielen Kolleginnen und Kollegen aus der Universitätsmedizin Leipzig. Erstmals konnten wir damit große epidemiologische Kohorten an unserer Fakultät aufbauen. Insbesondere in die Konzeption, Kohortierung und Auswertung von zwei Kohorten war das IMISE involviert: (1) LIFE-ADULT-Studie für 10.000 erwachsene Probandinnen und Probanden aus der Leipziger Bevölkerung und (2) LIFE-HEART Studie für 7.000 Patientinnen und Patienten aus dem Herzzentrum Leipzig. Mithilfe der Förderung konnte auch Prof. Dr. Markus Scholz für eine W2-Professur für Genetische Statistik und biomathematische Modellierung gewonnen werden. Die LIFE-Förderung reichte bis 2014, seither werden die Kohorten mit Mitteln der beteiligten Institute und weiterer Drittmiteleinwerbungen fortgeführt.

Im Jahre 2013 gelang es zudem, für Leipzig ein Studienzentrum der nationalen Gesundheitsstudie (NAKO e. V.) einzuwerben. Es wurden in der ersten Förderperiode 10.000 Leipziger Bürgerinnen und Bürger untersucht und inzwischen erfolgen Nachbefragungen und Nachuntersuchungen. Das Vorhaben wird bis 2028 fortgesetzt und Prof. Markus Scholz hat die Aufgabe der zentralen genetisch-statistischen Analyse der NAKO übernommen.

Das IMISE hatte und hat damit einen wesentlichen Anteil am Aufbau eines starken epidemiologischen Standortes mit vielen Partnern am Standort Leipzig.

Was vor 29 Jahren als kleine Einrichtung begann, hat sich zu einem der erfolgreichsten Institute an der Medizinischen Fakultät entwickelt. Aktuell sind unter der Leitung von drei Professoren ca.



Eingeworbene Drittmittel 1994 - 2022

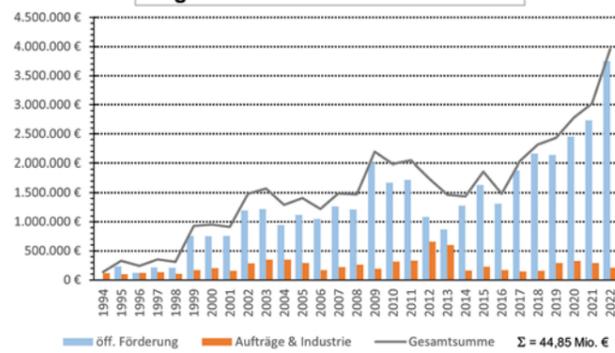


Abbildung 2: Drittmittelinwerbungen am IMISE. Diese Zahl betrug vor 20 Jahren knapp 1 Mio €/Jahr und ist aktuell auf 4 Mio €/Jahr angewachsen. Dabei stammen die meisten Mittel aus öffentlicher Förderung. Insgesamt haben die Aktivitäten des IMISE zu 150 Mio € Drittmittelinwerbung an die Universität Leipzig geführt.

Publikationen 1994 - 2022

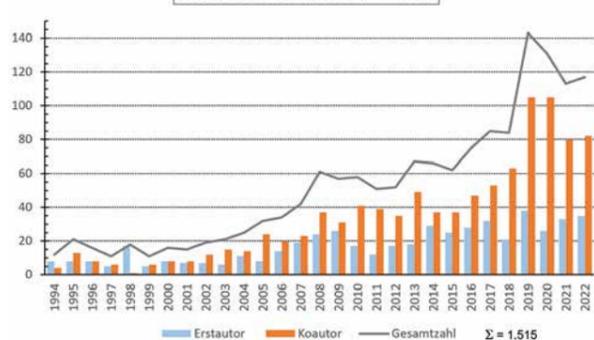


Abbildung 3: zeigt die Entwicklung der Publikationen mit Autorinnen und Autoren aus dem IMISE. Insgesamt können wir auf 1500 Publikationen verweisen und in den letzten Jahren gelang es mehrfach, über 100 Publikationen pro Jahr zu veröffentlichen.

60 wissenschaftliche und 20 nicht-wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am IMISE tätig, die zu rund 80% über eingeworbene Drittmittel finanziert werden. Gemessen an Publikationsaktivitäten

und Drittmittelinwerbungen zählt unser Institut heute zu den erfolgreichsten vergleichbaren Einrichtungen in Deutschland.

Neben der Unterstützung durch die Medizinische Fakultät und das Universitätsklinikum Leipzig erscheinen im Rückblick zwei Aspekte als besonders bedeutsam, die zu der erfolgreichen Entwicklung des IMISE beigetragen haben.

Zum einen war die Forschung am IMISE immer charakterisiert durch hohe Interdisziplinarität über Universitäts-, Instituts- und Abteilungsgrenzen hinweg. Diese Zusammenarbeit mit Forschungsinstitutionen und Versorgungszentren verschiedener Fachrichtungen bereitete den Weg für unser Engagement in zahlreichen klinischen und grundlagenwissenschaftlich-orientierten Forschungskonsortien.

Mit Errichtung großer nationaler und internationaler Forschungsverbünde hatte die medizinische Forschung vor einigen Jahren Neuland betreten. Heute ist unumstritten, dass Spitzenforschung ohne arbeitsteilig vernetzte, interdisziplinäre Strukturen kaum noch möglich ist. Daran orientieren sich mittlerweile auch die Programme öffentlicher Förderer. Paradigmatisch für diesen Trend an unserem Institut steht die patientennahe klinische Verbundforschung. Die daraus resultierende starke Involvierung in medizinische und biologische Fragestellungen hat Biometrie, Medizininformatik und Bioinformatik am IMISE sowohl inhaltlich als auch methodisch wesentlich geprägt und unsere Fächer an aktuelle lebenswissenschaftliche Entwicklungen herangeführt. So haben wir am IMISE Strukturen etablieren und Kompetenzen aufbauen können, die uns heute zu einem gefragten Partner in der medizinischen Verbundforschung machen.

Zum anderen ist es gelungen, viele unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter auch trotz immer wieder neu befristeter Arbeitsverträge an unser Institut zu binden. So arbeiten in unseren Reihen hochqualifizierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und Fachkräfte, allesamt Spezialisten auf ihrem Gebiet, von deren Wissen und Sachverstand unser Institut entscheidend profitiert. Unsere Projekt- und Teamleiterinnen und -leiter verfügen über jahrelange Erfahrungen in der Konzeption und Durchführung großer Forschungsprojekte, in der Zusammenarbeit mit Verbundpartnern und Förder-Institutionen. Dies hilft uns immer wieder, bei Antragstellungen um neue Forschungsvorhaben erfolgreich zu sein. Und schließlich ist es den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des IMISE geglückt, sich die Aufbruchsstimmung und den Geist der Innovation zu bewahren. Hohes Engagement, die Entwicklung neuer Fähigkeiten und Kom-

petenzen, die Kultur eines wissenschaftlichen Diskurses, die Übernahme von Verantwortung durch die Mitarbeitenden aller Tätigkeitsbereiche und gegenseitiger Respekt ließen am IMISE eine gute Arbeitsatmosphäre und ein produktives Klima entstehen und bis heute aufrechterhalten.

#### AUSBLICK

Vor 29 Jahren haben wir am IMISE einen Entwicklungsprozess eingeleitet, der uns zu immer neuen, umfangreicheren Vorhaben getragen und unser Institut mit universitären und externen Forschungseinrichtungen in einer neuen Qualität vernetzt hat. Dabei haben die Anforderungen an unsere Arbeit stetig zugenommen – ein Trend, der sich für die mathematisch-naturwissenschaftlichen Disziplinen in der Medizin generell beobachten lässt. Sich auf diese neuen Herausforderungen einzulassen und ihnen mit innovativen Lösungen zu begegnen, ist der Motor, der uns antreibt. Die Bedeutung von Mathematik und Informatik in medizinischer Forschung und Versorgung werden weiter steigen. Wir glauben, dass die stärkere Durchdringung der Medizin mit den Gedanken der Modellbildung eine wesentliche wissenschaftliche Weiterentwicklung befördern wird. Die Ausbildung von Theorien und prädiktiven quantitativen Konzepten steht der Medizin noch bevor. Die Anwendung von künstlicher Intelligenz in der Medizinischen Versorgung steckt noch in den Kinderschuhen, wird aber auf vielen Ebenen in Versorgung, Forschung und Lehre viele neue Felder eröffnen. Angesichts dieser Perspektive sehen wir uns als Vertreter einer mathematisch orientierten Medizin am Beginn einer neuen, faszinierenden Entwicklung.

# ZENTRUM FÜR KLINISCHE STUDIEN LEIPZIG

(ZKS Leipzig)



Das Zentrum für klinische Studien Leipzig (ZKS) ist Ende der 90er Jahre als eines der ersten Zentren seiner Art in Deutschland mit Hilfe einer Fördermaßnahme des BMBF an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig etabliert worden. Ziel der über mehrere Förderphasen laufenden Unterstützung der Zentren durch das BMBF war, die patientenorientierte Forschung in Deutschland zu verbessern und einheitliche Qualitätsstandards in der klinischen Forschung an deutschen Universitätsklinika zu schaffen. Nach Auslaufen der Fördermaßnahmen konnte das ZKS an der Fakultät verstetigt werden. Es unterstützt seit seiner Gründung Ärztinnen und Ärzte der Universitätsmedizin Leipzig bei der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien. (Aktuell Mitarbeitende: 66 – davon 8 teilweise am ZKS und IMISE)



## DIE ANFÄNGE: GRÜNDUNG UND ENTWICKLUNG DES KKS

Nachdem Prof. Markus Löffler 1994 die Leitung des IMISE übernommen hatte, baute er den Bereich Klinische Studien zu einem der Schwerpunkte des Instituts aus und richtete eine Abteilung für klinische Studien ein. Dieses Engagement konnte vier Jahre später dank einer Ausschreibung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung zur Gründung von „Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS)“ an Medizinischen Fakultäten weiter intensiviert werden: 1998 wurde ein Antrag beim BMBF eingereicht, mit dem sich das IMISE neben ca. 25 weiteren Bewerbern um die finanzielle Förderung eines KKS bewarb. Leipzig wurde als einer von neun Standorten ausgewählt und erhielt vom BMBF eine zwei mal drei Jahre währende Anschubfinanzierung zur Gründung des KKS Leipzig.

Aufgabe des Leipziger KKS war es, die Kompetenz im Bereich klinischer Studien in Leipzig weiter zu entwickeln und effiziente Infrastrukturen zu etablieren, um patientennahe klinische Forschung auf hohem wissenschaftlichem Niveau und nach anerkannten Qualitätskriterien zu gewährleisten. In diesem Sinne war und ist es unsere Aufgabe, Medizinerinnen und Mediziner, Studiengruppen sowie weitere akademische Partner in der Planung, Vorbereitung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien zu unterstützen. Im Oktober 1999 begannen unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Markus Löffler und der Geschäftsführung von Dr. Oana Brosteanu elf Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ihre Arbeit.

Bereits in den ersten drei Jahren gelang es, die Zahl der von uns betreuten Studien kontinuierlich auf knapp 20 zu erhöhen, 2006 konnte dies mit 52 Studien noch einmal deutlich erhöht werden. Ähnlich positiv entwickelte sich die Zahl der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von 11 auf 39, sechs Jahre nach Gründung des KKS. Die positive Entwicklung des KKS spiegelte sich auch wider in der erfolgreichen Zwischenbegutachtung im Jahr 2002 und zwei bestandenen System-Audits. Nach Ende der Förderung durch das BMBF hatte sich das KKS damit erfolgreich als akademischer Kooperationspartner für Investigator-Initiierte Studien (IITs) etabliert, mit Reichweite über den Standort Leipzig hinaus.

Wichtige Voraussetzung für diese Entwicklung war das erfolgreiche Einwerben von Drittmitteln, unter anderem zum Aufbau der Studienzentren verschiedener medizinischer Kompetenznetze und größerer Studienprojekte. Im Februar 2001 konnten wir zusammen mit dem IMISE und in Kooperation mit der Universität Jena eine

Ausschreibung des BMBF zur Gründung eines Kompetenznetzes Sepsis (SepNet) für uns entscheiden. Zusammen mit dem IMISE stellten wir die erforderliche Expertise zur Planung, Koordination und biometrischen Auswertung von klinischen und epidemiologischen Studien im SepNet bereit. Ziel des Kompetenznetzes war es, die in Deutschland bislang fehlenden Voraussetzungen für eine bessere klinische und experimentelle Erforschung der Sepsis und damit der Entwicklung effizienter Behandlungsansätze zu schaffen. Gemeinsam konnten wir mehrere deutschlandweite Studien zur Behandlung der Sepsis durchführen, die inzwischen hochrangig publiziert wurden und viel Beachtung gefunden haben (1–4).

Zudem wurden durch das IMISE und das KKS zu dieser Zeit die gesamte telematische Infrastruktur zur Erfassung und Verarbeitung klinischer Studiendaten entwickelt und bereitgestellt. Dies umfasste insbesondere die damals noch neue Möglichkeit dezentraler Dateneingaben und die Durchführung eines zentralen Datenmanagements mittels Spezialsoftware für klinische Studien.

Ein Jahr später, 2002, war die Bewerbung um eine BMBF-Förderung für die Gründung eines Pädiatrischen Moduls im Rahmen eines deutschlandweiten Pädiatrischen Netzwerks (PAEDNet) erfolgreich. Dieses Netzwerk sollte dazu beitragen, die Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter zu optimieren und sicherer zu machen. An der Universitätsmedizin Leipzig wurde eines von bundesweit sechs pädiatrischen Modulen eingerichtet, deren zentrale Aufgabe der Aufbau einer nationalen Infrastruktur für multizentrische Studien in der Pädiatrie war. Das Leipziger Modul war von 2002–2007 in das KKS eingebunden, das die optimale Planung, Durchführung und Auswertung der Studien verantwortete.

Ein weiterer Meilenstein für das KKS war die Förderung des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz (KNHI), an dessen Aufbau wir wesentlich beteiligt waren. Im Juni 2003 wurde dieses vom BMBF geförderte interdisziplinäre Kooperationsvorhaben zwischen Wissenschaft und klinischer sowie ambulanter Versorgung gegründet. Auch in diesem Kompetenznetz übernahm das KKS die Aufgabe des Zentrums für Studienkoordination, Studienmanagement und Biometrie (ZSSB) für das gesamte Netz. Dies ermöglichte dem Kompetenznetz die Durchführung von groß angelegten und international wettbewerbsfähigen wissenschaftlichen Studien.

Eine für das KKS wichtige internationale Kooperation besteht innerhalb der EuroNet Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group (EuroNet-PHL), ein 2005 gegründeter Verbund internationaler



Studiengruppen. Deren gemeinsames Ziel ist es, internationale Standards in der Behandlung des Hodgkin Lymphoms zu setzen. Das KKS Leipzig hat innerhalb des EuroNet-PHL-Verbunds die Verantwortung für die biometrische Betreuung, das Management schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs), das Meldewesen, den Aufbau, die Validierung und den Betrieb einer gemeinsamen Studien-datenbank sowie für das Datenmanagement und das klinische Monitoring inne. (Siehe näheres zur Hodgkin's Lymphoma-Group im Beitrag von Dirk Hasenclever, Kapitel X)

**DIE ERWEITERUNG: GRÜNDUNG DES ZKS**

Die Etablierung von 12 Koordinierungszentren für Klinische Studien durch zwei Fördermaßnahmen des BMBF in den Jahren 1999 und 2001 war sehr erfolgreich und hatte Auswirkungen insbesondere auf die Initiierung und Durchführung international kompetitiver IITs in Deutschland. Es war daher nur folgerichtig, dass das BMBF im Jahr 2006 eine weitere Ausschreibung auf den Weg brachte, dieses Mal mit dem Ziel, die lokale Studiendurchführung in Prüfzentren zu stärken. Es gelang uns, im Rahmen dieser neuen Ausschreibung den Zuschlag für eine Strukturfördermaßnahme zum Aufbau eines Klinischen Studienzentrums zu erhalten. Wir waren damit eines von deutschlandweit sechs Zentren, die von 2007 bis 2016 gefördert wurden. Im Zuge der BMBF-Förderung wurde das KKS durch eine Site Management Organisation (SMO) erweitert, und es erfolgte die Umbenennung zum Zentrum für Klinische Studien Leipzig. Am KKS wurden weiterhin schwerpunktmäßig IITs betreut, während die SMO die aktive Unterstützung v.a. industriegesponserter Studien vor Ort in den Kliniken übernahm. Sie stellte den beteiligten Kliniken studienbezogenen personelle Ressourcen zur Verfügung, um so administrative Prozesse sowie die Abläufe bei der Studiendurchführung zu optimieren und effizienter zu gestalten. Von 2007 bis 2016 wurden unter dem Dach der SMO des ZKS mit Hilfe der BMBF-Infrastrukturförderung zahlreiche Studieneinheiten in den Prüfzentren der Universitätsmedizin Leipzig aufgebaut. Mit Ende der BMBF-Förderung konnten alle Studieneinheiten erfolgreich in die Eigenfinanzierung überführt werden.

**DAS ZKS HEUTE**

Als zentrale Einrichtung der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig mit inzwischen über 60 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist

das ZKS sowohl wissenschaftlicher Partner als auch akademisches Auftragsforschungsinstitut für klinische Studien aus der Universitätsmedizin Leipzig, aber auch überregional. Das ZKS ist technisch an das IMISE angebunden, insbesondere verfügen die beiden Einrichtungen über eine gemeinsame IT-Plattform.

**STUDIENZENTRALE FÜR INVESTIGATOR INITIIERTE STUDIEN: VON DER IDEE ZUR PUBLIKATION**

Der weitaus größte Bereich am ZKS ist die Studienzentrale für Investigator Initiierte Studien (IITs). Unser interdisziplinäres Team aus Biometrikern und Projektmanagern unterstützt wissenschaftlich tätige Ärzte, die eine Idee für eine klinische Studie haben. In einem gemeinsamen Diskussionsprozess erarbeiten wir das optimale Design der Studie und stellen Anträge zur Drittmittelfinanzierung der Studie – vorzugsweise bei öffentlichen Förderern, aber auch bei Industriepartnern. Ist der Antrag erfolgreich und die Finanzierung gesichert, stehen im ZKS qualifizierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus allen erforderlichen Bereichen zur Verfügung, um die Studie vorzubereiten, die erforderlichen Genehmigungen von Ethikkommissionen und Behörden einzuholen, während der Studiendurchführung alle zentralen Aufgaben wie Projektmanagement, Datenmanagement, zentrales und vor-Ort Monitoring und Vigilanz zu übernehmen und zu einem erfolgreichen Abschluss mit Publikation der Ergebnisse zu führen.

Seit 1999 wurden mehr als 200 Studien mit maßgeblicher Beteiligung des ZKS durchgeführt. Im Jahr 2021 waren insgesamt 77 klinische Studien aktiv. Die Mehrzahl der Studien untersucht Fragestellungen zu therapeutischen Interventionen (83%). 46% der Studien unterliegen dem Arzneimittelgesetz bzw. der Clinical Trials Regulation 536/2014, und 10% den vollen Vorgaben des Medizinproduktegesetzes bzw. der Medical Device Regulation 2017/745. Ca. 70% der Studien sind multizentrisch, 22% international. Insgesamt 68% der Studien haben eine öffentliche Förderung, die meisten davon durch das BMBF (30%) über diverse Fördermaßnahmen (u. a. Programm Klinische Studien, Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren), aber auch durch die DFG (12%, insgesamt neun Studien). In 66% der Studien liegt die Studienleitung an der Universitätsmedizin Leipzig, in den anderen Fällen handelt es sich um externe Kooperationen. Das ZKS ist offen für Anfragen aus allen medizinischen Indikationsbereichen, dementsprechend breit ist die Palette der betreuten Studien. Schwerpunkte mit langjähriger Expertise liegen in der Hämatologie (15 Studien) und Kardiologie (14 Studien).

© Mitarbeiter@zks

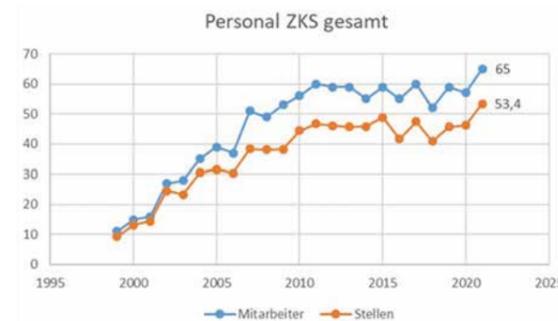


Abbildung 1: Personalentwicklung des ZKS

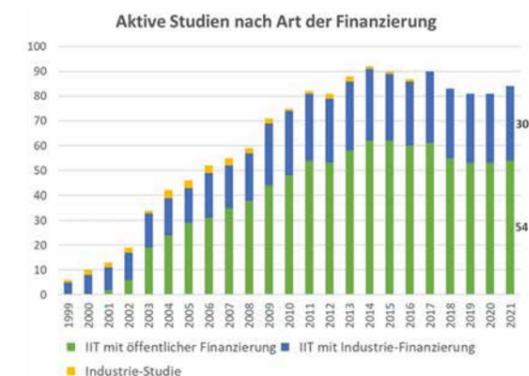


Abbildung 2: Vom ZKS begleitete Studien nach Art der Fördermittelgeber

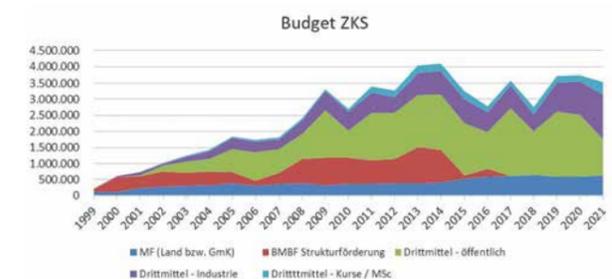


Abbildung 3: Entwicklung Budget des ZKS 1999–2021

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des ZKS waren inzwischen bei über 380 Publikationen beteiligt, bei ca. 70 davon mit (geteilter) Erst- oder Seniorautorenschaft.

**DER BEREICH SITE MANAGEMENT AM ZKS LEIPZIG**

Nach Auslaufen der BMBF-Förderung 2016 und erfolgreicher Überführung des lokalen Studienpersonals in die Eigenfinanzierung der einzelnen Studieneinheiten der Universitätsmedizin besteht der Bereich ‚Site Management Support‘ am ZKS aus einer koordinativen Dachstruktur und ist personell mit 2 Stellen ausgestattet. Das breite Aufgabenspektrum umfasst Qualitätsmanagement für Prüfzentren, Schulung und Weiterbildung des Studienpersonals, sowie zahlreiche weitere zentrale Services. Konkret sind die Mitarbeiterinnen des Site Management Supports verantwortlich für die Pflege und Weiterentwicklung des QM-System für Prüfzentren, sie helfen bei der Vorbereitung und Begleitung von externen Audits und Inspektionen und sorgen durch regelmäßige Informationsveranstaltungen für eine Vernetzung des nicht-klinischen Studienpersonals. Außerdem organisieren sie spezifische Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen und tragen damit zur kontinuierlichen Qualifizierung von Study nurses und Studienkoordinatorinnen und -koordinatoren bei. Kliniken ohne eigene Studieneinheiten werden in der Studienvorbereitung, bei der Kalkulation von leistungsbasierter Prüferhonoraren und der Nachverhandlung mit industriellen Sponsoren, sowie beim Vertragsmanagement, unterstützt. Zusätzlich verfügen wir über ein Team von inzwischen fünf mobilen Studienassistentinnen, die für Kliniken mit geringem Studienaufkommen oder bei Personalengpässen zur Verfügung stehen. Das Angebot erfreut sich wachsenden Zuspruchs. Die Personalkosten der mobilen Studienassistentinnen werden von den jeweiligen Kliniken refinanziert.

Seit 2020 wird das SAP-basierte Ulmer Trial Managements Systems zur Erfassung aller laufenden Studien zunächst im onkologischen Bereich (UCCL) eingesetzt. Der Einsatz des UTMS wird von unserem Site Management-Team personell unterstützt. Das UTMS entwickelt sich zu einem zunehmend akzeptierten und genutzten Werkzeug, um laufende Studien in den Studieneinheiten zu managen. Es sind einige Erweiterungen in Arbeit, die die Arbeit vor Ort zusätzlich erleichtern werden. Das Ziel ist, eine flächendeckende Erfassung der durchgeführten klinischen Studien zu erreichen.



Nicht zuletzt sind wir auch im Bereich der Studienakquise aktiv: durch langjährige Kooperationen mit den CROs Parexel, IQVIA und ICON können durch die Mitarbeiterinnen des Site Management erfolgreich innovative neue Studien eingeworben werden.

#### DIE AKADEMIE DES ZKS UND IHRE AUFGABEN

Neben der unmittelbaren Arbeit in der Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien hat das ZKS von Beginn an besonderes Augenmerk auf die Fort- und Weiterbildung des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals im Bereich der klinischen Forschung gelegt. Unser Ziel ist die Einhaltung und Etablierung der hohen ethischen, wissenschaftlichen und rechtlichen Standards bei der Durchführung Klinischer Studien. Bereits im Oktober 1999, dem Gründungsmonat des KKS, konnten wir wissenschaftlich tätigen Ärzten einen Kurs für Studienleiterinnen und Studienleiter zur „Konzeption und Durchführung klinischer Studien“ anbieten. Dieser Kurs wird seitdem jährlich durchgeführt und soll insbesondere Ärztinnen und Ärzte der Universitätsmedizin motivieren, eigene klinische Forschungsprojekte zu konzipieren.

Seit dem Jahr 2000 veranstaltet das ZKS zweimal jährlich Kurse zur Ausbildung von Studienassistentinnen und -assistenten (StAs). In diesem Kurs erhalten angehende, aber auch erfahrenere StAs spezifisches Wissen über die regulatorischen Anforderungen an klinische Studien und praktische Aspekte der Studiendurchführung. Das Curriculum der Fortbildung wurde federführend vom damaligen KKS Leipzig konzeptualisiert und anschließend innerhalb des KKS-Netzwerkes deutschlandweit umgesetzt und zertifiziert.

Ein Schwerpunkt des Schulungsangebots am ZKS sind Kurse für Studien-durchführende Ärztinnen und Ärzte: In speziellen Weiterbildungen werden sie für eine Tätigkeit in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln und Medizinprodukten geschult. Diese Fortbildungen sind inzwischen obligatorisch; die Durchführung der Kurse erfolgt in Übereinstimmung mit den gemeinsamen Curricula des Arbeitskreises medizinischer Ethikkommissionen und der Bundesärztekammer, die erstmalig 2013 veröffentlicht wurden. Bei Änderungen von gesetzlichen Vorgaben werden sie seitdem regelmäßig aktualisiert. Das ZKS passt sein Kursangebot entsprechend regelmäßig den Empfehlungen der Curricula und die aktuellen regulatorischen Vorgaben an. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer erhalten in Grundlagen- und Aufbaukursen eine fundierte Basis zu den ethischen und regulatori-

schen Rahmenbedingungen sowie praxisrelevantes Wissen zur professionellen Studiendurchführung. Für diejenigen, die diese Kurse bereits absolviert haben, bieten wir in weiteren Kursen wie z. B. dem Update-Kurs, die Möglichkeit an, vorhandenes Wissen entsprechend der aktuellen Gesetzeslage zu erweitern oder aufzufrischen.

Seit 2010 koordiniert das ZKS den weiterbildenden, berufsbegleitenden Master of Science-Studiengang „Klinische Forschung und Translationale Medizin“. Der Studiengang wurde auf Initiative des Direktors des IMISE und wissenschaftlichen Leiters des ZKS, Prof. Dr. Markus Löffler, an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig eingerichtet. Das Curriculum des Studiengangs wurde in Zusammenarbeit mit den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ZKS und zahlreichen Kolleginnen und Kollegen aus der Universitätsmedizin Leipzig konzipiert. Der Studiengang soll Ärztinnen und Ärzten aber auch Absolventinnen und Absolventen aus den Natur- und Lebenswissenschaften aktuelles Wissen zur Planung und Durchführung von klinischen Forschungsprojekten vermitteln. Ziel ist es, die Studierenden dazu zu befähigen, eigene Studienideen zu einem Forschungsprojekt zu entwickeln und interdisziplinäre Forschungsprojekte zu managen. Der modularisierte Studiengang setzt dazu drei Schwerpunkte:

- In Modulen zum Trial Design und der Medizinischen Statistik, sowie der Epidemiologie sollen die Studierenden in die Lage versetzt werden, eigene Forschungsideen in ein geeignetes Studiendesign umzusetzen und die entstehenden Daten auszuwerten.
- Ein zweiter Schwerpunkt liegt auf der praktischen Durchführung von (klinischen) Forschungsprojekten. Dazu werden in verschiedenen Modulen der regulatorische Rahmen klinischer Studien, sowie das Projekt- und Personalmanagement behandelt.
- Um die Studierenden zu befähigen, in einem zunehmend interdisziplinären Forschungsumfeld mit Projektpartnern aus verschiedenen Fachbereichen auf Augenhöhe kommunizieren zu können, werden in Modulen zur Translationalen Medizin die Anforderungen und Abläufe bei der Translation von Forschungsergebnissen von ‚Bench to Bedside‘ diskutiert. Dabei erhalten die Studierenden einen Überblick über den aktuellen Stand in Therapie und Forschung in ausgewählten, forschungsintensiven Indikationsgebieten wie der Onkologie, Kardiologie oder Neurologie. Darüber hinaus wird ihnen Wissen zu aktuellen Methoden und Anforderungen an die Präklinische Forschung vermittelt.

Studierende im MSc Clinical Research

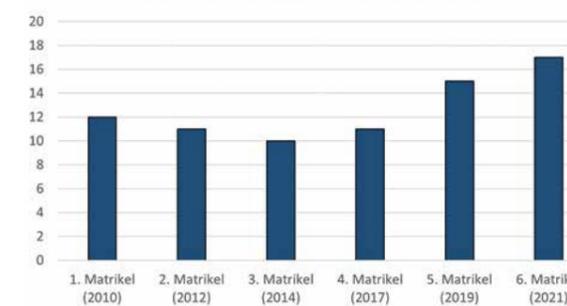


Abbildung 5: Grafik Anzahl Studierende MSc Clinical Research and Translational Medicine

Teilnehmerzahlen ZKS-Kurse

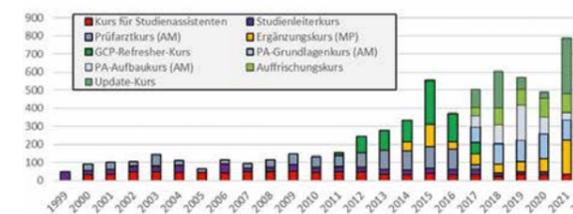


Abbildung 6: Entwicklung der Teilnehmerzahlen an ZKS-Kursen bis 2022

Die Lehre im Studiengang wird insbesondere von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und Ärztinnen und Ärzten des ZKS, des IMISE und des Universitätsklinikums Leipzig übernommen. Beteiligte Einrichtungen sind z. B. das Universitäre Krebszentrum (UCCL), die Klinik und Poliklinik für Neurologie, sowie das Institut für Laboratoriumsmedizin, aber auch der Sächsische Inkubator für klinische Translation (SIKT). Für ausgewählte Themen werden auch externe Fachleute als Lehrende eingeladen, z. B. aus dem Leipziger Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie (Fraunhofer IZI).

Der Studiengang ist auf vier Semester Regelstudienzeit ausgelegt und startet alle zwei Jahre im Wintersemester. Im Wintersemester 2021/22 konnte die 6. Matrikel immatrikuliert werden. Die dann 7. Matrikel startet im Oktober 2023.

#### QUALITÄTSMANAGEMENT

Eine Grundvoraussetzung für die erfolgreiche Durchführung klinischer Studien liegt in der kontinuierlichen inhaltlichen und regulatorischen Qualitätssicherung. Das ZKS Leipzig führt klinische Studien gemäß den Vorgaben von Good Clinical Practice (GCP) und im Einklang mit den aktuell gültigen nationalen und internationalen Gesetzen und Regularien durch.

Gemäß den Vorgaben der ICH Guideline E6 „Good Clinical Practice“ hat das ZKS Leipzig ein standardisiertes, risikobasiertes Qualitätsmanagementsystem etabliert. Das Qualitätsmanagement stellt sicher, dass alle relevanten, studienspezifischen Prozesse qualitätsgesichert durchgeführt werden und gewährleistet so gemeinsam mit den Mitarbeitenden der studien-durchführenden Bereiche des ZKS sowie den Sponsoren und Studienleitungen die Sicherheit der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und die Validität der in den Studien erhobenen Daten.

Das im ZKS Leipzig etablierte Qualitätsmanagement-System basiert auf Standard Operating Procedures (SOPs). Alle methodenwissenschaftlich betreuten Teilprozesse einer klinischen Prüfung und generelle Prozesse in den Studieneinheiten der Universitätsmedizin Leipzig werden durch diese SOPs beschrieben. Der Inhalt der SOPs orientiert sich an den Vorgaben der europäischen Arzneimittel- und Medizinproduktegesetzgebung und internationaler Standards und Richtlinien und unterliegt einer kontinuierlichen Anpassung im Falle geänderter interner und externer Vorgaben. Die Pflege und Aktualisierung der SOPs führt zu einer ständigen Weiterentwicklung der Prozesse und damit zur Verbesserung von Qualität und Effizienz der Arbeit des ZKS Leipzig.

Auf Grundlage des Qualitätsmanagementsystems überwachen die Beschäftigten des Qualitätsmanagements die Planung, Durchführung und Auswertung der durch das ZKS betreuten klinischen Prüfungen. Außerdem sind sie an der Beratung der Ärztinnen und Ärzte und Forschenden beteiligt, die selbst klinische Prüfungen planen und durchführen wollen und schulen die gesetzlichen Grundlagen klinischer Studien in den Kursen der Akademie des ZKS Leipzig. Neben der internen Überwachung der Prozesse unterliegt das ZKS Leipzig als forschende Dienstleistungseinrichtung einer regelmäßigen Kontrolle durch die zuständige Landesbehörde im Rahmen von Sponsor- und CRO-Inspektionen. Außerdem finden Überwachungen durch Kooperationspartner und Auftraggeber im Rahmen von Vendor-Audits statt.



### VERNETZUNG NATIONAL UND INTERNATIONAL

Bereits 1999 verabredete das KKS Leipzig zusammen mit den anderen Koordinierungszentren und unter der Ägide des BMBF eine enge Kooperation unter dem Dach des KKS-Netzwerks (KKS), dem inzwischen bundesweit 26 aktiv kooperierende Studienzentren angehören. Seitdem arbeiten wir aktiv in allen Fachgruppen mit, und sowohl Prof. Löffler als auch Frau Dr. Brosteanu gehörten für mehrere Jahre dem Vorstand des KKS an. Wir sind zudem Partner des European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) bei der Durchführung internationaler klinischer Studien, und assoziiertes Mitglied der TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. und partizipieren dort an relevanten Arbeitsgruppen.

### 1. BRAUCHEN AN CHRONISCHER HEPATITIS B-ERKRANCKTE EINE LEBENSLANGE BEHANDLUNG?

Mit etwa 350 Millionen chronisch infizierten Menschen ist die Hepatitis B weltweit eine der häufigsten Virusinfektionen. Die Therapie einer chronischen Hepatitis B ist schwierig. Meist ist keine vollständige Heilung zu erwarten. Die Patientinnen und Patienten müssen also in vielen Fällen ein Leben lang Medikamente einnehmen. Diese Medikamente sind jedoch mit belastenden Nebenwirkungen und hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. In der Behandlung HBe-Antigen (HBeAg)-negativer Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B wird das oberste Behandlungsziel, der Verlust der HBs-Antigens (HBsAg), nur in weniger als 1% der Fälle erreicht. Daher erhalten die meisten Erkrankten eine lebenslange Therapie mit Nucleos(t)id-Analoga (NUC).

In der von Prof. van Bömmel zusammen mit dem ZKS durchgeführten BMBF-geförderten Stop-NUC Studie (EudraCT 2013-004882-15), wurde bei Erkrankten, die über 4 Jahre unter NUCs virologisch supprimiert waren, die Therapie abgesetzt oder weitergegeben (n=166). Innerhalb von zwei Jahren kam es bei 8/79 (10%) nach Absetzen der NUC-Therapie zu einer funktionellen Heilung mit HBsAg-Verlust, aber bei keinem der Erkrankten, die weiter behandelt wurden. Das Absetzen führte zwar zu transienten Erhöhungen der Leberwerte (35% der

Fälle), aber zu keinen relevanten Nebenwirkungen und auch nach zwei Jahren hatten 68% der Erkrankten keine Indikation zur Wiederaufnahme der NUC-Therapie. (5)

### 2. LASSEN SICH ORGANSCHÄDIGUNGEN NACH EINER HERZOPERATION DURCH EINE EINFACHE PRÄKONDITIONIERUNG VERMEIDEN?

Bei Herzoperationen kann es zu einer gravierenden Unterversorgung lebenswichtiger Organe (Herz, Niere, Gehirn) mit Sauerstoff kommen. Ein viel diskutierter Therapieansatz zur Vorbeugung von derartigen Organschädigungen ist die sogenannte Fern-Präkonditionierung, bei der der Körper noch vor der Operation auf das kommende Stressereignis vorbereitet wird. Prof. Patrick Meybohm hat zusammen mit dem ZKS in der großen, multizentrischen – von der DFG geförderten RIP-Heart-Studie (NCT01067703) – untersucht, ob eine absichtlich induzierte wiederholte Ischämie an einem Oberarm mit Hilfe einer Blutdruckmanschette (sogenannte Fern-Präkonditionierung) zu einer Reduktion schwerwiegender postoperativer Komplikationen wie beispielsweise Herzinfarkt, Nierenversagen oder Schlaganfall führt. Durch das wiederholte Aufpumpen einer Blutdruckmanschette über den systolischen arteriellen Blutdruck hinaus wird ein kurzzeitiger Sauerstoffmangel im Unterarm erzeugt. Dadurch soll über die Freisetzung von Botenstoffen – ein angeborener Schutzmechanismus – die Widerstandsfähigkeit weiter entfernter lebenswichtiger Organe, wie Gehirn und Herz, erhöht werden. Insgesamt wurden 1403 Personen randomisiert der Präkonditionierung bzw. einer Kontrollgruppe zugewiesen. In der RIPHeart-Studie konnte weder für den Zeitpunkt der Krankenhausentlassung noch nach 90 Tagen ein Vorteil durch die Fern-Präkonditionierung gefunden werden. Das in der Vergangenheit vielversprechende Konzept der Fern-Präkonditionierung hat sich in dieser großen multizentrischen als nicht wirksam gezeigt. (6)

### 3. DIAGNOSTIK DER NICHT-ALKOHOLISCHEN FETTLBERERKRANKUNG

Laut WHO litten 2016 1,9 Milliarden Menschen weltweit an Übergewicht und 650 Millionen an Adipositas, und auch in Deutschland ist dies ein erhebliches Problem. Die Universitätsmedizin Leipzig ist als Expertenzentrum für Adipositas ausgewiesen, maßgeblich auch durch das vom BMBF finanzierte Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Adipositas Erkrankungen, das 2010–2020 von Prof. Michael Stumvoll geleitet wurde. Das ZKS hatte dabei die Aufgabe einer Studienzentrale.

Neben der Unterstützung vieler klinischer Studien hat sich das ZKS gemeinsam mit Prof. Volker Keim, Prof. Johannes Wiegand, Prof. Thomas Karlas und Dr. Valentin Blank der nicht-invasiven Diagnostik der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und der hepatischen Fibrose/Zirrhose gewidmet. Als Goldstandard für die Diagnose dieser Erkrankungen gilt die Leberbiopsie, die allerdings risikobehaftet ist und sich kaum für Verlaufskontrollen eignet. Als nicht-invasive Methoden haben sich MR- und ultraschallbasierte Elastographie-Verfahren etabliert. Bei Elastographie wird nicht bildgebend, sondern mit den mechanischen Eigenschaften der Leber gearbeitet. Die hierfür verwendeten Ultraschallgeräte sind leicht zu bedienen, transportierbar und verhältnismäßig günstig. Deshalb entstand weltweit in kurzer Zeit eine Vielzahl von Arbeiten über den „Controlled Attenuation Parameter (CAP)“ zur Quantifizierung der hepatischen Steatose. So war dann Mitte der 2010er Jahre die Zeit reif für die Synthese der wachsenden Evidenz, innerhalb einer auf Individualdaten basierenden Meta-Analyse.

Bei unserer ersten Meta-Analyse zu dieser Thematik haben wir 21 Veröffentlichungen identifiziert, die unseren Einschlusskriterien entsprachen und erhielten Daten von 97% der identifizierten Erkrankten aus 19 Arbeiten von drei Kontinenten und zehn Ländern. Diese erfolgreiche und effiziente Kooperation führte zu einer vielbeachteten Publikation, die Ätiologie, Diabetes und BMI als wesentliche Einflussfaktoren für die Einordnung der CAP-Messung identifiziert und optimale Cut-offs zur Einteilung nach Grad der Steatose vorschlägt (Karlas\*, Petroff\* et al., J Hepatol, 2017;66(5):1022-30). Mit einer Untermenge

von demselben Datensatz war es möglich zu zeigen, dass die Ultraschallmessung allein nicht reicht, um eine Zirrhose zu diagnostizieren, wohl aber um diese auszuschließen (Karlas\*, Petroff\* et al., Aliment Pharmacol Ther. 2018 Apr;47(7):989-1000). Die Relevanz der Elastographie unter Patientinnen und Patienten mit Adipositas wurde immer deutlicher und eine neue Sonde wurde entwickelt (die sogenannte XL-Sonde), um mit dem großen Abstand zwischen Haut und Leberkapsel zurecht zu kommen. In einer zweiten IPDMA mit zum Teil neuen wissenschaftlichen Partnern, aber erneut mit einem sehr internationalen Konsortium, konnten wir die diagnostischen Eigenschaften der XL-Sonde untersuchen. Auch hier zeigte sich eine Ätiologieabhängigkeit, aber auch die Grenzen von CAP wurden deutlicher (Petroff\*, Blank\* et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Mar;6(3):185–98). Auch deshalb werden immer mehr kombinierte Verfahren etabliert und evaluiert, die Elastographie mit Blutwerten und ggf. anthropometrischen Parametern kombinieren.

Dieses Forschungsprojekt verdeutlicht, zu welchem Erfolg eine enge Kooperation zwischen Klinik und ZKS, aber auch die rege Beteiligung internationaler Kolleginnen und Kollegen, führen kann.

### REFERENZEN

- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehnopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008 Jan 10;358(2):125-39. doi: 10.1056/NEJMoa070716. PMID: 18184958.
- Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, Bogatsch H, Briegel J, Engel C, Gerlach H, Goldmann A, Kuhn SO, Hüter L, Meier-Hellmann A, Nierhaus A, Kluge S, Lehmeke J, Loeffler M, Opper M, Resener K, Schädl D, Schuerholz T, Simon P, Weiler N, Weyland A, Reinhart K, Brunkhorst FM; SepNet-Critical Care Trials Group. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients with Severe Sepsis: The HYPRESS



# DAS INTERDISZIPLINÄRE ZENTRUM FÜR BIOINFORMATIK (IZBI)

Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Nov 1;316(17):1775-1785. doi: 10.1001/jama.2016.14799. PMID: 27695824.

- Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludewig K, Putensen C, Nierhaus A, Jaschinski U, Meier-Hellmann A, Weyland A, Gründling M, Moerer O, Riessen R, Seibel A, Ragaller M, Büchler MW, John S, Bach F, Spies C, Reill L, Fritz H, Kiehntopf M, **Kuhnt E**, **Bogatsch H**, Engel C, Loeffler M, Kollef MH, Reinhart K, Welte T; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet). Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. JAMA. 2012 Jun 13;307(22):2390-9. doi: 10.1001/jama.2012.5833. PMID: 22692171.
- Bloos F, **Trips E**, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaschinski U, Moerer O, Weyland A, Marx G, Gründling M, Kluge S, Kaufmann I, Ott K, Quintel M, Jelschen F, Meybohm P, Rademacher S, Meier-Hellmann A, Utzolino S, Kaisers UX, Putensen C, Elke G, Ragaller M, Gerlach H, Ludewig K, Kiehntopf M, **Bogatsch H**, Engel C, Brunkhorst FM, Loeffler M, Reinhart K; for SepNet Critical Care Trials Group. Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2016 Sep 1;176(9):1266-76. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2514. PMID: 27428731.
- Van Boemmel F, ..., **Brosteanu O**, Berg T. Effect of cessation of nucleos(t)ide treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B on HBsAg loss: A randomized controlled multicenter trial. J Hepatol 2023 accepted
- Meybohm P, Bein B, **Brosteanu O**, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, Coburn M, Schaele G, Böning A, Niemann B, Roesner J, Kletzin F, Strouhal U, Reyher C, Laufenberg-Feldmann R, Ferner M, Brandes IF, Bauer M, Stehr SN, Kortgen A, Wittmann M, Baumgarten G, Meyer-Treschan T, Kienbaum P, Heringlake M, Schön J, Sander M, Treskatsch S, Smul T, Wolwender E, Schilling T, Fuernau G, Hasenclever D, Zacharowski K; RIPHeart Study Collaborators. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. N Engl J Med. 2015 Oct 8;373(15):1397-407. doi: 10.1056/NEJMoa1413579. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26436208.



Das IZBI existiert nun seit mehr als 20 Jahren. Wer hätte das gedacht?

## GRÜNDUNG

Das Zentrum startete 2002, damals in von der Universität angemieteten Räumen in der Inselstraße. Eine Gruppe Leipziger Wissenschaftler unter Federführung von Prof. Dr. Markus Löffler hatte erfolgreich eine DFG-Förderung für die Einrichtung eines Bioinformatikzentrums sowie einer Professur für Bioinformatik eingeworben. Das IZBI war damit das erste Bioinformatikzentrum im Osten Deutschlands. Markus Löffler leitete das Zentrum seit seiner Gründung als wissenschaftlicher Direktor mit PD Dr. Hans Binder als Geschäftsführer. Prof. Peter Stadler übernahm im September 2002 die Leitung des Lehrstuhls für Bioinformatik an der Fakultät für Mathematik und Informatik, der eng mit dem IZBI kooperiert.

Das Ziel eines Bioinformatikzentrums bestand darin, Forschung und wissenschaftliche Expertise auf dem Gebiet der Bioinformatik an der Universität Leipzig zu etablieren und andere Partner zu unterstützen – das ist gelungen. Das IZBI wird von drei Fakultäten der Universität (Mathematik und Informatik, Medizin, Biowissenschaften) und den Leipziger Max-Planck-Instituten unter Vertretung des MPI für Mathematik in den Naturwissenschaften getragen. Heute ist das IZBI das einzige der fünf vor 20 Jahren gegründeten Zentren, das nach wie vor existiert – eindeutig ein Signal für den Erfolg der Initiative. Es gelang, wissenschaftliche Kapazitäten auf diesem wichtigen Gebiet in Leipzig aufzubauen und zu halten.

## ETABLIERUNG UND WISSENSCHAFTLICHE POSITIONIERUNG

Nachdem in der Aufbauphase bis Ende 2003 die Arbeitsfähigkeit des IZBI als wissenschaftliche Einrichtung hergestellt und das wissenschaftliche Arbeitsprogramm initiiert wurde, konzentrierten sich die wissenschaftlichen Aktivitäten auf die Themen Systembiologie der Gewebsorganisation, Microarray-basierte Expressionsstudien sowie der genetische Evolution. Die Aufbauarbeit des Zentrums wurde 2003 durch ein hochkarätiges Gutachtergremium der DFG und 2007 in einer Endbegutachtung der DFG positiv evaluiert. In den Jahren ab 2010 verschoben sich die Schwerpunkte in Richtung der Integration und Analyse von „Omics“-Daten (Genomics, Transcriptomics, Epigenomics), vor allem als Partner von Konsortialstudien

zur Aufklärung molekularer Mechanismen von verschiedenen Krebstypen wie Lymphomen, Gliomen, Melanomen und Darmkrebs in den Gruppen von H. Binder, St. Bernhard H. Löffler-Wirth, und St. Hoffmann. Als Bioinformatik-Partner im ICGC (Internationales Cancer Genome Consortium) spielt das IZBI erfolgreich auch in der internationalen Top-Liga. Weitere Schwerpunkte sind die Modellierung der Gewebsorganisation (J. Galle) und der genetischen Evolution (AG EvoDevo S. Prohaska). Das IZBI war zudem an der Ausgestaltung der Leipziger Gesundheitsstudie LIFE aktiv mit einer Nachwuchsgruppe beteiligt.

Seit der Gründung erschienen über 500 wissenschaftliche Publikationen in Journalen mit Peer-Review-System. Hinter diesem beachtlichen wissenschaftlichen Beitrag stehen Drittmittelwerbungen in Millionenhöhe, die das IZBI mit seinen Partnern einwerben konnte.

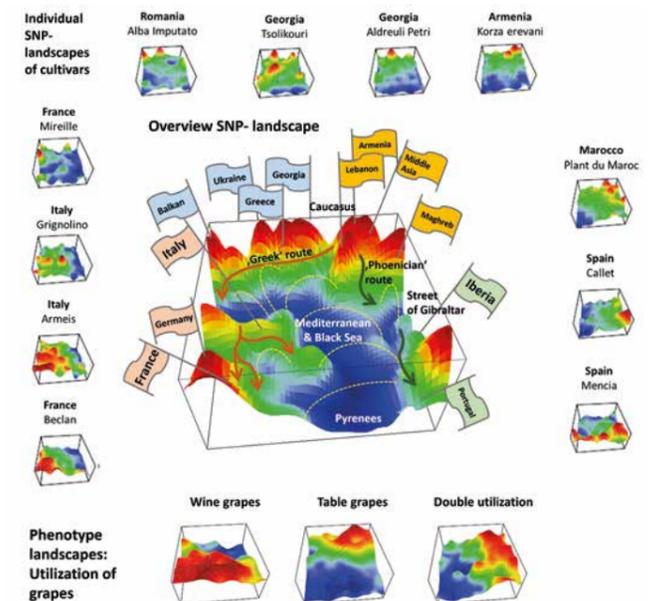


Abbildung 1: Genetische Landschaften wurden für 783 Kultursorten der Weinrebe erstellt und in eine integrierte Karte überführt (Bildmitte). Rote Bereiche repräsentieren jeweils unterschiedliche und teilweise sorten-spezifische Mutationsmuster.

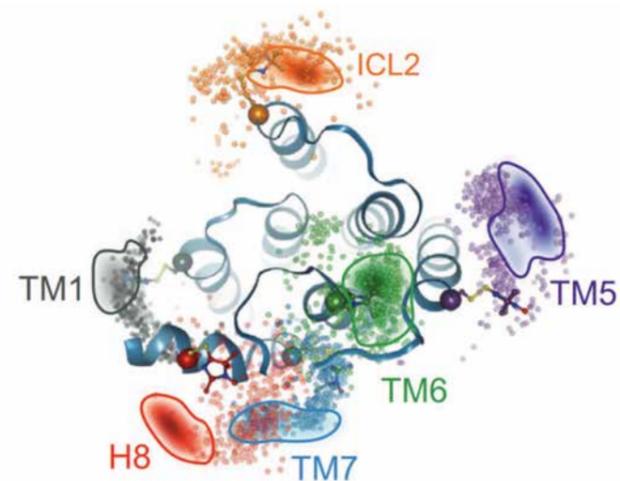


Abbildung 2: one recent studies from the Elgeti lab: Wir beschreiben, wie die strukturelle Dynamik des des Angiotensin-Rezeptors, eines wichtigen Ziel für die Behandlung von Bluthochdruck Bluthochdruck, für das Design von Medikamenten genutzt werden kann. (Wingler und Elgeti et al., Cell 2019)

**AUSBILDUNG UND KOLLABORATIONEN**

Das IZBI ist eine nachgefragte Adresse der Graduierten- und Postgraduiertenbildung. Über zwanzig Diplomanden und zehn Doktoranden haben ihre Arbeiten am IZBI erfolgreich abgeschlossen. Erfreuliches Detail: IZBI-Absolvent Stefan Höhme konnte eine der prestigeträchtigen Emmy Noether-Förderungen gewinnen. Aus dem IZBI sind mehrere sehr erfolgreiche Wissenschaftler hervorgegangen. Stellvertretend seien Prof. Toralf Kirsten und Prof. Steve Hoffmann erwähnt, die auf W3-Lehrstühle berufen wurden

Neben der Kooperation mit den Kernpartnern des Instituts – hervorzuheben ist die enge Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Bioinformatik und dem IMISE mit erheblichen Synergien am gemeinsamen Standort seit 2004 in der Härtelstraße – beteiligt es sich auch an großen, deutschlandweiten medizinischen Konsortialprojekten, wie der Deutschen Lymphomallianz und dem Deutschen Gliomnetzwerk.

**FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE**

Zu den Schwerpunkten der wissenschaftlichen Arbeit gehört heute die molekulare Medizin, insbesondere in Cancer-omics-Präzisionsmedizin. Die Analyse von hochdimensionalen Genom-, Proteom- und Genexpressions- (d. h. Transkriptom-) Daten stellt den aktuell wichtigsten Ansatz zur molekularen Charakterisierung und Abgrenzung von Krankheitsidentitäten und damit eine Grundlage für personalisierte Präzisionsmedizin dar. Die in der Regel von mehreren Partnern im Rahmen von großen Forschungsverbänden erhobenen Daten bedürfen des Managements und der konzertierten Auswertung, für die das IZBI geeignete technologische Plattformen (Datenbanken mit integrierten Analyseprogrammen und -algorithmen) entwickelt und zur Verfügung stellt. Die hochdimensionale Struktur der Daten erfordert die Anwendung qualifizierter statistischer Data-Mining-Verfahren, die das biologische Problem, z. B. bei der genomischen Regulation, adäquat abbilden. Weitere Schwerpunkte der Arbeit des IZBI sind:

**MODELLIERUNG VON BIOLOGISCHEN PROZESSEN, REGENERATIVE GEWEBE:**

Die Modellierung von Lebensprozessen unter systembiologischen Gesichtspunkten ist eine wichtige Strategie, um deren Funktionsweise zu studieren, Experimente zu planen und biotechnologische Prozesse zu steuern. Eine Anwendung ist die regenerative Medizin, z. B. bei der Konditionierung von Bioreaktoren zur Gewebezüchtung. Modelliert werden Mechanismen und Prozesse der Genregulation sowie die intrazelluläre Signalverarbeitung, Zelldifferenzierung und die Selbstorganisation von Geweben bis hin zu Organen.

**BIOLOGISCHE UND MEDIZINISCHE BILDANALYSE:**

Hochauflösende Mikroskopie (z. B. 2D, 3D, Video-, Hellfeld-, konfokale Laser-Scanning- oder Zwei-Photonen-Fluoreszenz-Mikroskopie), CT, MRT und Elektronenmikroskopie erlauben Untersuchungen mit zellulärer und molekularer Auflösung. Zur Analyse dieser Aufnahmen werden am IZBI neue Technologien wie Superpixel, Supervoxel, Maschinelles Lernen und Künstliche Intelligenz entwickelt und verwendet. Diese Ansätze machen es mittels Mustererkennung möglich, in den Bildern Substrukturen in Geweben (z. B. Krebs versus normales Gewebe, fibröses

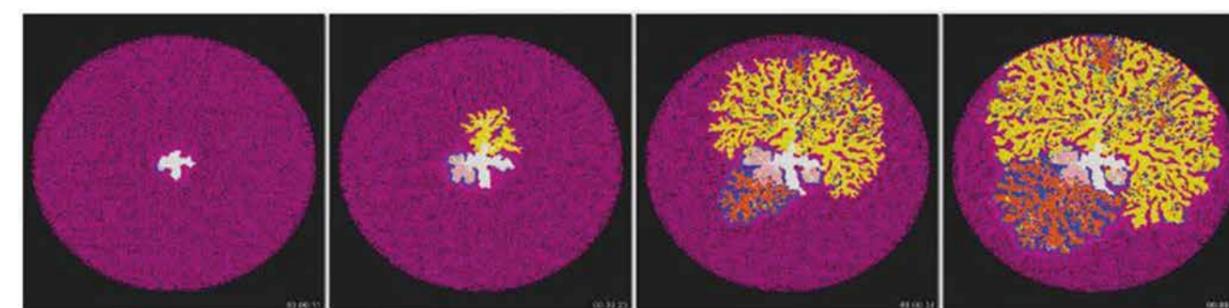


Abbildung 3: Computergestützte 3D-Organmodelle: Leber Patientenspezifische Krankheitsrisikovorhersage und Therapieplanung Mikroevolution und Wachstumsvorhersage bei invasivem Krebs

versus normales Gewebe) zu unterscheiden. Damit können Objekte klassifiziert werden, ohne dass eine zusätzliche Färbung notwendig ist.

**MASCHINELLES LERNEN, INSBESONDERE VON SELF-ORGANISIERENDEN KARTEN (SOM) ZUR ANALYSE UND INTEGRATION VON OMICS-DATEN:**

Als Methode des maschinellen Lernens können Selbstorganisierende Karten (Self-organising Maps, SOMs) zur Analyse, Integra-

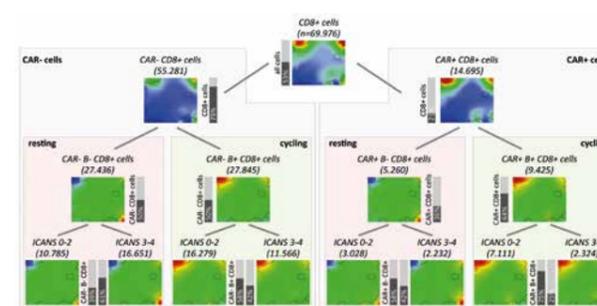


Abbildung 4: Einzelzell-basiertes Serum-Profilung von 24 Immuntherapiepatienten: Insgesamt 70000 CD8+ T-Zellen wurden nach Zellidentität (CAR+ versus CAR-), Aktivierungszustand (ruhend versus aktiviert) und Grad der assoziierten Nebenwirkungen (0-2 versus 3-4) gruppiert und spezifische Transkriptionsmuster der Strata miteinander verglichen.

tion und Visualisierung von Datensätzen aus verschiedensten Quellen verwendet werden. Die multidimensionalen Daten werden dabei automatisch (unsupervised) in zwei Dimensionen zu Clustern zusammengefasst. Diese Cluster haben gemeinsame Eigenschaften, welche dann untersucht werden können. Das macht SOMs zu einer interpretierbaren Art maschinellen Lernens. Das IZBI hat mit OPOSSOM ein Programmpaket zur Analyse transkriptomischer und epigenetischer Daten mittels SOM entwickelt, das weite Verbreitung findet.

Wir danken den Vorständen des IZBI für ihre Begleitung. Diese waren Prof. Jürgen Jost, Prof. Martin Schlegel, Prof. Mario Mörl, Prof. Martin Middendorf, Prof. Erhardt Rahm, Prof. Peter Stadler und der langjährige Geschäftsführer PD Dr. Hans Binder.

**PUBLIKATIONEN 2002–2023:**

537

**FÖRDERUNGEN DES INSTITUTS DURCH:**

EU (EFRE, FP7), DFG, BMBF (diverse Ausschreibungen), Deutsche Krebshilfe e. V.

**HOMEPAGE IZBI:**

<https://www.izbi.uni-leipzig.de/>

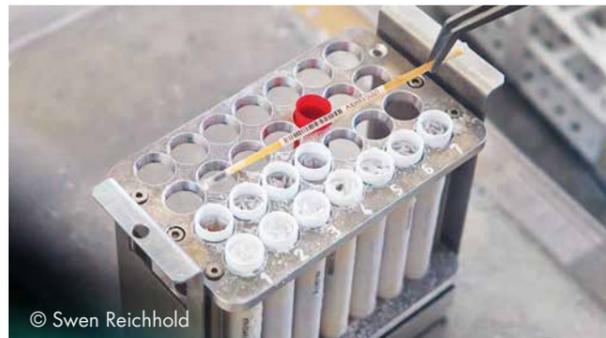


# LIFE – DAS LEIPZIGER FORSCHUNGSZENTRUM FÜR ZIVILISATIONSERKRANKUNGEN



Warum bleiben manche Menschen trotz hohem Cholesterinspiegel und Übergewicht lange gesund und werden sehr alt, während viele Menschen schon sehr früh aufgrund eines ungünstigen Lebensstils erkranken?

Das Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationskrankheiten hat sich die Beantwortung derartiger Fragen zum Ziel gesetzt. Seit Herbst



2010 untersuchen wir am LIFE-Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen 10.000 Menschen aus der Leipziger Bevölkerung. Es geht dabei um Fragen nach dem Zusammenspiel von genetischer Anlage, Stoffwechsel, der individuellen Lebensführung mit dem Auftreten von Krankheiten. Gegründet wurde das LIFE Forschungszentrum im Jahr 2009 von Prof. Markus Löffler, ehemaliger Direktor des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, und Prof. Dr. Joachim Thiery, ehemaliger Direktor des Instituts für

Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig. Finanziert wurde das Forschungszentrum zunächst im Rahmen der Sächsischen Landesexzellenzinitiative aus Mitteln der Europäischen Union (EFRE), des Europäischen Sozialfonds (ESF) und des Freistaats Sachsen, bis es fester Bestandteil der Universitätsmedizin Leipzig wurde.

Am Leipziger Forschungszentrum werden aufwändige epidemiologische Langzeitstudien durchgeführt, die sich mit einem breiten Spektrum an häufigen Zivilisationskrankheiten befassen. Der Fokus der Langzeitstudien liegt dabei unter anderem auf Gefäßerkrankungen und Herzinfarkt, Diabetes mellitus, Adipositas, Depression, frühe Demenz, Allergien und Makuladegeneration. Ziel waren und sind das Auffinden von frühen Veränderungen und deren Entwicklung. Die im LIFE-Forschungszentrum ansässige Studienambulanz für Erwach-



sene führt unterschiedliche Projekte mit den LIFE-Kohorten durch und beteiligt sich als Studienzentrum auch an der deutschlandweiten NAKO- Gesundheitsstudie. Die NAKO-Studie ist ebenfalls eine Langzeitstudie, die sich auf die Entstehung und den Verlauf von Volkskrankheiten fokussiert und ebenfalls 10.000 Probandinnen und Probanden umfasst.

Neben dem positiven Umstand, dass die Langzeitstudien am gleichen Ort durchgeführt werden, gibt es in unmittelbarer Umgebung eine Infrastruktur, die ihresgleichen sucht: Neben Spitzentechnologie für Bildung und Analytik und einem umfangreichen Bioinformatik-Netzwerk an der Universität Leipzig steht den Forschenden eine zentrale Bioproben- und Datenbank zur Verfügung.



schen der Universitätsmedizin Leipzig sowie nationalen und internationalen Kooperationspartnern zur Verfügung.

Aus LIFE-ADULT gingen inzwischen 160 Publikationen hervor.

Das Studiendesign wurde publiziert von Loeffler et al. In BMC Public Health (2015) 15:691 DOI 10.1186/s12889-015-1983-z. Ein Kohorten-Profil wurde beschrieben von Engel et al. International Journal of Epidemiology, 2022, 1–14 <https://doi.org/10.1093/ije/dyac114>.

In der seit 2010 aufgebauten Biobank sind bisher weit über 1 Million Bioproben gelagert, womit die aus den LIFE-Studien entstandene universitätseigene Leipzig Medical Biobank mittlerweile zu den größten in Deutschland zählt. Seit 2017 werden in Kooperation mit diversen Institutionen des Universitätsklinikums Leipzig zudem Proben von Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichsten Krebserkrankungen gesammelt. Die über Jahre gewonnene Expertise in der Probenaufbereitung, der fachgerechten Lagerung und Datenverarbeitung kann damit vielseitig genutzt werden. So soll es Ärztinnen und Ärzten sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern möglich sein, Proben aus eigenen Forschungsvorhaben oder aus klinischen Studien fachgerecht und langfristig einzulagern und später für Forschungsvorhaben zu nutzen.

Die Daten und Bioproben aus den LIFE-Studien stehen über die LIFE-Forschungsdatenbank und das LIFE-Datenportal allen For-



# DAS LIFE MANAGEMENT CLUSTER

Das LIFE Management Cluster (LIFE MC) als Teil des Forschungsreferats der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig ist aus der seit 2010 bestehenden Geschäftsstelle des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationserkrankungen (LIFE) hervorgegangen. Die Hauptaufgaben des LIFE MC umfassen die Organisation, Moderation, Koordination und Verwertung von Kooperations- und Verbundprojekten innerhalb der Medizinischen Fakultät.

Konkret beinhaltet die Koordinationsarbeit folgende Schwerpunkte: Fachliches Controlling und inhaltliches Management, Verwaltung finanzieller Mittel (einschließlich Controlling, Drittmittelverwaltung und Beschaffung, mit Schnittstellen zur Verwaltung), projektübergreifende IT-Unterstützung, Datennutzungs- und -zugriffsprozesse, Biobanking, Qualitätssicherung, Bewilligung, PR/Internetauftritt/Social Media, Drittmittelbeantragung in Zusammenarbeit mit wissenschaftlichen Partnern, Kooperationen mit öffentlichen Einrich-



tungen, Forschungsinstitutionen und externen Unternehmen sowie Forschungstransfer und -marketing. Das LIFE MC betreut Kooperationsprojekte in den Bereichen Medizin, Public Health, Medizininformatik und Biobanking und versteht sich als Dienstleistungseinheit für Wissenschaftler:innen innerhalb der Universitätsmedizin Leipzig. Des Weiteren übernimmt das LIFE MC das Management von Projektgremien, wie dem LIFE-Forschungszentrum, den Verbundprojekten der Medizininformatik-Initiative, der GBA/Leipzig Medical Biobank, sowie Projekten wie NAKO, AMPEL, AMIS II, Leipziger Gesundheitsatlas und LIFE-Long Covid. Zusätzlich verantwortet es die Organisation des fakultätsübergrei-

enden Life Sciences Research Festivals der Universität Leipzig und fungiert als die Lokale Koordinierungsstelle der Universitätsmedizin Leipzig im Netzwerk Universitätsmedizin (NUM).

Die zentrale Aufgabe des LIFE Management Clusters ist es, das Forschungsmanagement in enger Zusammenarbeit mit den Führungsebenen der Medizinischen Fakultät und der Universität Leipzig, den beteiligten Wissenschaftler:innen, Partnern sowie den Förderorganisationen und deren Verwaltungsbehörden zu gewährleisten. Dies ermöglicht es, antragstellende Wissenschaftler:innen von Beginn der Antragstellung bis zur abschließenden Berichterstattung von organisatorischen, kalkulatorischen und verwaltungstechnischen Aufgaben zu entlasten und zu unterstützen. Das LIFE MC vernetzt dabei die Bereiche IT, Datenmanagement, Biobanking/Labor und Controlling/Berichtswesen der verschiedenen Verbundprojekte so miteinander, dass Synergieeffekte in der Verwaltung und Organisation entstehen. Gleichzeitig wird eine umfassende Transparenz der Forschungsergebnisse und ein offener Zugang zu den Projektergebnissen gewährleistet, unter Einhaltung der vereinbarten und gemeinsam erarbeiteten Regelungen sowie unter Berücksichtigung der Datenschutzgesetze und gesetzlichen Bestimmungen, insbesondere der Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO).

Seit 2010 hat LIFE MC Mittel in Höhe von rund 85 Millionen Euro für die Universitätsmedizin Leipzig verwaltet. Zusätzlich konnten etwa 5,5 Millionen Euro über Förderanträge, die vom LIFE MC selbst und in Zusammenarbeit mit Wissenschaftler:innen der Medizinischen Fakultät gestellt wurden, eingeworben und bewilligt werden. Im Rahmen der Medizininformatik-Initiative (MII) wird vom LIFE-MC die administrative und koordinative Betreuung standortübergreifender Verbundprojekte mit einem Gesamtvolumen von etwa 107 Millionen Euro gewährleistet.



# SMITH – SMART MEDICAL INFORMATION TECHNOLOGY FOR HEALTHCARE

SMITH bedeutet „Smart Medical Information Technology for Healthcare“ und ist eines von vier Konsortien der durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Medizininformatik-Initiative (MII). Im SMITH-Konsortium arbeitet ein Netzwerk aus universitären und universitätsmedizinischen Partnern daran, Forschung und Gesundheitsversorgung zielgerichtet und datenschutzgerecht miteinander zu verknüpfen. Die hierfür an den klinischen Standorten aufgebauten Datenintegrationszentren sind die zentralen technologischen Schnittstellen. Sie bereiten die im klinischen Alltag anfallenden Versorgungsdaten auf und stellen sie in standardisierter Form der medizinischen Forschung zur Verfügung. Anhand klinischer und methodischer Anwendungsfälle erprobt und belegt SMITH den Mehrwert der erarbeiteten IT-Lösungen. Das Konsortium setzt sich derzeit aus der Geschäftsstelle an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig und den Datenintegrationszentren an den universitätsmedizinischen Standorten in Aachen, Bochum, Bonn, Düsseldorf, Essen, Halle, Hamburg, Jena, Leipzig und Rostock zusammen.

Die Ziele des SMITH-Konsortiums und der Medizininformatik-Initiative werden in mehreren Phasen umgesetzt. Bevor die Datenintegrationszentren aufgebaut und die IT-Lösungen entwickelt werden konnten, mussten zunächst Konzepte für den gemeinsamen Datenaustausch und die Datennutzung erstellt sowie klinische Anwendungsfälle erarbeitet werden. Hierfür hat das BMBF von 2016 bis 2017 eine neunmonatige Konzeptphase gefördert. Die überzeugendsten Konzepte, darunter das des SMITH-Konsortiums, wurden dann in einer vierjährigen Aufbau- und Vernetzungsphase (2018–2022) umgesetzt. Im Rahmen der aktuellen Ausbau- und Erweiterungsphase von 2023 bis 2026 wird die datenbasierte Gesundheitsforschung durch die Kooperation mit neuen Partnern, insbesondere aus der regionalen Versorgung, weiter ausgebaut. Der Ausbau der medizininformatischen Infrastruktur erfolgt in enger Kooperation mit dem Netzwerk Universitätsmedizin (NUM).

Seit 2018 liegt die Geschäftsstelle und damit die leitende Koordination des SMITH-Konsortiums beim LIFE Management Cluster. Hauptaufgabe der SMITH-Geschäftsstelle ist es, die Fördermittelverwendung in Übereinstimmung mit den Aufgaben, die in den antragsgemäßen Arbeitspaketen definiert sind, zu verwalten. Zudem soll eine effektive Kommunikation zwischen den Partnern gewährleistet

werden. Die Geschäftsstelle organisiert hierfür vierteljährlich stattfindende Klausurtagungen, um die Projektbeteiligten über Entwicklungen zu informieren und übernimmt die Presse- und Öffentlich-

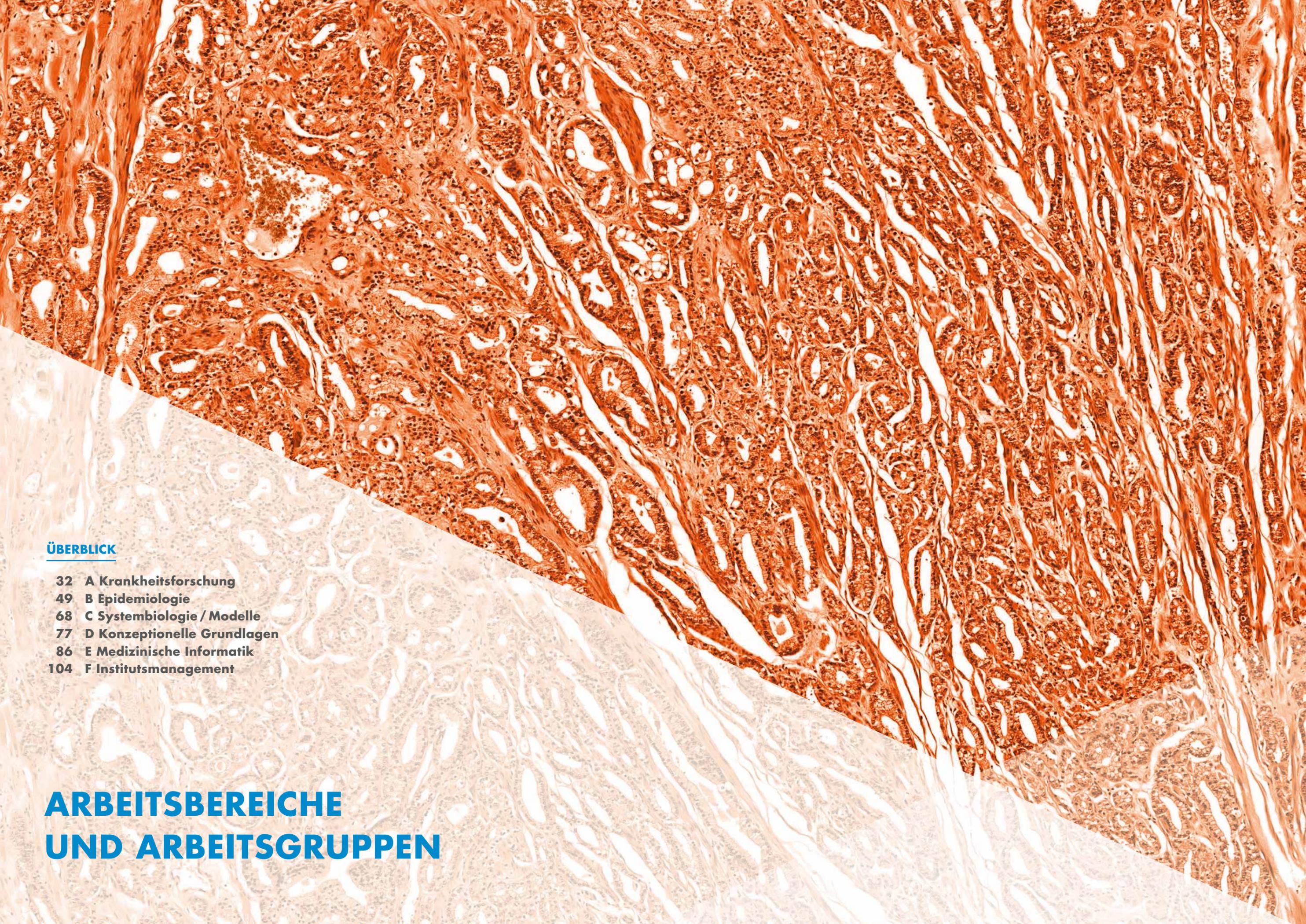


keitsarbeit im Konsortium. Prof. Dr. Markus Löffler, ehemaliger Institutsleiter des IMISE, ist Leiter des SMITH-Konsortiums. In der ersten Förderperiode hat sich SMITH mit zwei Anwendungsfällen beschäftigt und dabei die Datenintegrationszentren involviert. Der Anwendungsfall ASIC hatte zum Ziel, für Patientinnen und Patienten mit Akuten Atemnot Syndrom (ARDS) auf Intensivstationen durch einen Datenabgriff aus den Patientendaten-Managementsystemen frühzeitig eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu detektieren und den Behandelnden diese Prognose anzuzeigen. Die Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Der Anwendungsfall HELP hatte zum Ziel, eine gefährliche Infektion mit einem aggressiven Bakterium frühzeitig zu entdecken und mit Mikrobiologen eine zielgerichtete antibiotische Behandlung einzuleiten. Die ersten Daten liegen vor und deuten darauf hin, dass die Intervention erfolgreich war und sogar einen kleinen Überlebensvorteil ergab. Detaillierte-Ergebnisse werden demnächst publiziert.

In einem methodischen Anwendungsfall haben wir uns mit der Methodik phänotypischer Klassifikatoren beschäftigt und mit semantischer Textanalyse. Diese Themen fanden Fortführung in den BMBF MII-Konsortien POLAR und INTERPOLAR zur Arzneimittelsicherheit und in dem Projekt GEMTEX zur semantischen Sprachverarbeitung. SMITH wird vom 01.01.2023 bis 31.12.2026 mit über 4 Millionen Euro aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) weiter gefördert.



The background of the page is a high-magnification histological image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E). The tissue shows a complex, fibrous structure with numerous small, dark-stained nuclei and lighter-stained cytoplasm and extracellular matrix. A prominent white, curved overlay is present in the lower-left quadrant, partially obscuring the tissue image. The text is overlaid on this white area.

## ÜBERBLICK

- 32 A Krankheitsforschung
- 49 B Epidemiologie
- 68 C Systembiologie / Modelle
- 77 D Konzeptionelle Grundlagen
- 86 E Medizinische Informatik
- 104 F Institutsmanagement

# ARBEITSBEREICHE UND ARBEITSGRUPPEN

## A KRANKHEITSFORSCHUNG

# FAMILIÄRE TUMORERKRANKUNGEN

aktiv seit: 1999

Leitung: PD Dr. Christoph Engel

E-Mail: [christoph.engel@imise.uni-leipzig.de](mailto:christoph.engel@imise.uni-leipzig.de)

<https://www.imise.uni-leipzig.de/Gruppen/ErblicheTumorerkrankungen>

Mitarbeitende: Michael Brosig\*, Karolin Bucksch, Ronny Dathe, Ute Enders, Dr. Jochen Forberg\*,  
Marlies Herold\*, Jan Schäfer\*, Ulrike Schoenwiese, Ronald Speer\*, Kerstin Wieland,  
Dr. Maryam Yahiaoui-Doktor, Dr. Silke Zachariae, Dr. Mohammad Zaino\*  
(\* Ehemalige)



Seit über 20 Jahren betreiben wir am IMISE die nationalen Datenbanken der Konsortien für die familiären Tumorerkrankungen zum Brustkrebs und zum Darmkrebs. Wir haben Verlaufsdaten von mehreren tausend Anlageträgern und können die Wirksamkeit der Surveillanceverfahren belegen.

### HINTERGRUND:

Nach aktuellen Angaben des Robert-Koch-Instituts erkrankten 2018 in Deutschland jährlich 69.900 Frauen an Brustkrebs, knapp 18.600 Frauen starben daran. Das Mammakarzinom ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen, bei Männern ist es das Prostatakarzinom. Darmkrebs ist bei Männern knapp nach Lungenkrebs die dritthäufigste und bei Frauen die zweithäufigste Tumorerkrankung (im Jahr 2018 zusammen über 60.600 Neuerkrankungen, Sterbefälle ca. 24.250). Das Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) ist mit 7.300 Neuerkrankungen im Jahr 2018 seltener, hat aber mit über 5.300 Sterbefällen eine deutlich ungünstigere Prognose.

Bei einem Teil der Erkrankten findet man in ihren Familien eine überzufällige Häufung von Krebserkrankungen. Dies legte schon früh die Vermutung nahe, dass es in diesen Familien eine erbliche Grundlage für ein erhöhtes Krebsrisiko (Krebsdisposition) geben könnte. Doch erst Mitte der 90er Jahre gelang es, die genetischen Ursachen für einen Teil dieser familiär gehäuften Fälle aufzuklären. Verantwortlich für das stark erhöhte Krebsrisiko sind Mutationen in bestimmten Genen, die für die Reparatur von Fehlern in der Erbsubstanz (DNA) der Zellen zuständig sind. Dies hat zur Folge, dass die von diesen Genen abhängigen DNA-Reparaturmechanismen nicht mehr vollständig funktionieren und sich bei der Zellteilung und der dafür notwendigen DNA-Replikation Fehler schneller anhäufen können. Dies wiederum kann die Funktion solcher Gene beeinträchtigen, die für eine normale Zellproliferation und Zelldifferenzierung notwendig sind (Proto-Onkogene und Tumorsuppressorgene). In der Folge können Tumorerkrankungen früher und häufiger auftreten.

Frauen mit Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen haben ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. In den letzten Jahren wurde eine Reihe weiterer Gene identifiziert (z. B. CHEK2, PALB2, ATM, TP53, RAD51C), die mit einem moderat erhöhten Risiko für diese Karzinome assoziiert sind. Personen mit Mutationen in sogenannten „Mismatch-Repair-Genen“ (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EpCAM) haben ein stark erhöhtes Risiko für Darmkrebs (kolorektale Karzinome), aber auch das Risiko für andere Krebsarten ist deutlich erhöht. Dazu gehören Karzinome der Gebärmutter Schleimhaut, der Eierstöcke, des Magens, des Dünndarms, des Harntrakts und bestimmte Hautkrebsarten. Es handelt sich um das sogenannte Lynch-Syndrom (früher als „Hereditary Non-Polyposis Colorectal Carcinoma“, HNPCC, bezeichnet).

Seit der Entdeckung der genetischen Grundlagen ist es möglich, Personen mit klinischem Verdacht auf eine erbliche Tumordisposition gezielt auf pathogene Keimbahnvarianten in diesen Genen zu untersuchen. Aufgrund des stark erhöhten Krebsrisikos müssen sowohl bei gesunden als auch bei bereits erkrankten Anlageträgern engmaschige Vorsorgemaßnahmen durchgeführt werden, um zukünftige Tumoren in einem möglichst frühen Stadium zu erkennen und zu behandeln. In einigen Fällen können auch risikoreduzierende Organentfernungen (Brust, Eierstöcke, Gebärmutter, Dick- und Enddarm) sinnvoll sein. Nur durch eine sehr enge Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Disziplinen wie Humangenetik, Gastroenterologie, Chirurgie, Gynäkologie, Pathologie und Radio-

logie kann eine adäquate Diagnostik, Therapie und Prävention der komplexen Erscheinungsformen familiärer bzw. erblicher Krebserkrankungen gewährleistet werden.

Darüber hinaus sind Grundlagenwissenschaftler sowie genetische und klinische Epidemiologen beteiligt, um die Grundlagen und Charakteristika dieser komplexen Erkrankung wissenschaftlich weiter zu erforschen und zu beschreiben.

Um dieser Aufgabe in Deutschland gerecht zu werden, hat die Deutsche Krebshilfe die interdisziplinären Verbundprojekte „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ (1996) und „Familiärer Darmkrebs“ (1999) ins Leben gerufen. In diesen beiden multizentrischen universitären Verbänden wurde erstmals in Deutschland versucht, die vorhandenen Kompetenzen auf dem Gebiet der erblichen Krebsdispositionssyndrome zu bündeln und damit einen Beitrag zur Verbesserung von Diagnostik, Therapie und Prävention zu leisten. Zu diesem Zweck wurden in beiden Verbänden am IMISE spezialisierte Register implementiert, um versorgungsbegleitend qualitätskontrollierte wissenschaftliche Daten zu sammeln und auszuwerten. Damit hat die Deutsche Krebshilfe auch im internationalen Vergleich eine Vorreiterrolle auf diesem Gebiet übernommen.

### WISSENSCHAFTLICHE ZIELSETZUNGEN

#### DER VERBUNDPROJEKTE:

Ein wesentliches wissenschaftliches Ziel ist die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den vielfältigen genetischen Veränderungen und verschiedenen Aspekten von Tumorerkrankungen (Genotyp-Phänotyp-Beziehungen). Von besonderem Interesse ist dabei die möglichst genaue Charakterisierung altersabhängiger Erkrankungsrisiken für verschiedene Tumorentitäten in Abhängigkeit von genetischen und ggf. auch nicht-genetischen Risikofaktoren. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung risikoadaptierter Präventionsmaßnahmen. Darüber hinaus sind die Zusammenhänge zwischen Genotyp und verschiedenen histo- und molekularpathologischen Tumoreigenschaften von zunehmender Bedeutung für den Einsatz spezifischer Therapien.

Bei einem Großteil der Verdachtsfälle auf eine erbliche Krebsdisposition konnte bisher – trotz Analyse einer Vielzahl von Risikogenen – keine genetische Ursache gefunden werden. Daher wird weltweit in groß angelegten internationalen Studien nach weiteren Risikogenen gesucht. Dabei kommen moderne molekulargenetische Untersuchungstechniken wie genomweite Assoziationsstudien oder Whole-Exome- bzw. Whole-Genome-Sequencing (WES/WGS) zum Einsatz. Durch diese aufwendigen Analysen konnten in den letzten Jahren neue Risikogene identifiziert werden.

Ein weiteres wichtiges Ziel ist die Entwicklung maßgeschneiderter Früherkennungsprogramme, die das individuelle Risikoprofil der Betroffenen berücksichtigen. Bei Brustkrebs kommen bildgebende Verfahren wie Mammographie, Kernspintomographie und Ultraschall zum Einsatz. Um Darmkrebs oder seine Vorstufen (Adenome) frühzeitig zu erkennen, werden engmaschige Darmspiegelungen durchgeführt. Dabei stehen die Ärzte vor einem Dilemma: Einerseits

sollen Früherkennungsuntersuchungen möglichst häufig durchgeführt werden, um bösartige Veränderungen so früh wie möglich zu entdecken. Andererseits sind einige Untersuchungen mit Risiken verbunden oder für den Patienten belastend. Zudem führen manche Untersuchungen zu Befunden, die fälschlicherweise als tumorverdächtig angesehen werden. Diese unerwünschten Fehlalarme müssen dann durch aufwendige Zusatzuntersuchungen, z. B. durch Entnahme von Gewebeprobe aus der Brust, abgeklärt werden. Es muss also eine optimale Balance zwischen Art und Häufigkeit der Früherkennungsuntersuchungen in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil, den Untersuchungsrisiken, der Akzeptanz durch die Patientin, aber auch den Kosten für das Gesundheitssystem gefunden werden. Optimale Früherkennungsstrategien können kurzfristig nicht allein durch klinische Studien identifiziert werden. Hier liegt der Nutzen von spezialisierten Registern, um aus versorgungsbezogenen prospektiven Daten entsprechendes Wissen über den klinischen Nutzen von Früherkennungsprogrammen zu gewinnen („Wissen generierende Versorgung“).

#### AUFGABEN DES IMISE:

Das IMISE hat in beiden Konsortien wesentliche Aufgaben übernommen. In Zusammenarbeit mit den klinischen Partnern haben wir einheitlich strukturierte wissenschaftliche Dokumentationskonzepte erarbeitet. Darüber hinaus haben wir die technische IT-Infrastruktur für die standardisierte zentrale Dokumentation der im Rahmen der Patientenversorgung gewonnenen wissenschaftlichen Daten entwickelt. Dazu wurden am IMISE Datenbanken und webbasierte Softwaretools zur dezentralen Datenerfassung programmiert und bereitgestellt (Engel et al, Healthcare, 2021). Dokumentare am IMISE stellen im Rahmen strukturierter zentraler Qualitätssicherungsprozesse kontinuierlich sicher, dass alle Daten möglichst vollständig und fehlerfrei erfasst werden. Darüber hinaus ist das IMISE in beiden Konsortien maßgeblich an der wissenschaftlichen Auswertung der Registerdaten beteiligt.

Beide Register dienen der Langzeitdokumentation genetischer und klinischer Daten aus der Routineversorgung von Personen mit familiärer oder erblicher Krebsbelastung, die an einem der klinischen Standorte des Konsortiums betreut werden. Dokumentiert werden u. a. Informationen zur familiären Konstellation von Krebserkrankungen und zum Vorliegen von Risikofaktoren für Krebs. Darüber hinaus werden detaillierte Daten zu den Tumoren der betreuten Patienten (u. a. Art, Erkrankungsalter, Stadium, Histologie, molekularpathologische Eigenschaften) sowie Ergebnisse der genetischen Diagnostik und der prospektiv durchgeführten Früherkennungs- bzw. Nachsorgeuntersuchungen (aktives Follow-up) erhoben.

Beide Konsortien gehören zu den größten ihrer Art weltweit. Nachfolgend werden besondere Aspekte und ausgewählte wissenschaftliche Ergebnisse beider Konsortien vorgestellt.

#### Deutsches Konsortium Familiärer Darmkrebs:

Das „Deutsche Konsortium Familiärer Darmkrebs“ (DK-FDK) wurde 1999 von dem Humangenetiker Prof. Peter Propping (ehemaliger Direktor des Instituts für Humangenetik der Univer-

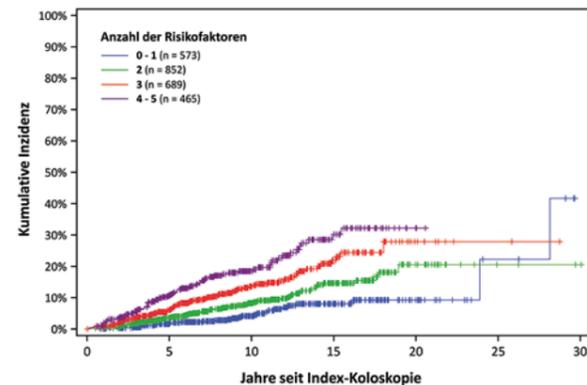


Abbildung 1: Kumulative Inzidenz von Kolonkarzinomen in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren früheres Kolonkarzinom, männliches Geschlecht, MLH1 / MSH2 Mutation, Alter  $\geq 40$  Jahre bei Index-Koloskopie, Vorhandensein eines Adenoms bei Index-Koloskopie (Engel et al, Gastroenterology, 2018).

sität Bonn) mit zunächst sechs universitären Zentren (Bonn, Bochum, Dresden, Düsseldorf, Heidelberg, München) gegründet und bis 2017 von der Deutschen Krebshilfe gefördert (<https://www.hnpcc.de/>). Prof. Propping war bis 2013 Sprecher des Verbundes. Von 2013 bis November 2022 übernahm Prof. Markus Löffler die Sprecherfunktion. Seit November 2022 wird der Verbund durch einen dreiköpfigen Vorstand vertreten: Dr. Robert Hüneburg (Gastroenterologie, Universität Bonn und Sprecher des Verbundes), Prof. Stefan Aretz (Humangenetik, Universität Bonn) und Priv.-Doz. Dr. Christoph Engel (IMISE, Universität Leipzig). Seit 2014 ist das Konsortium auf derzeit 16 Universitätsstandorte angewachsen. Im Dezember 2022 waren ca. 10.900 Studienpersonen aus ca. 7.400 Familien mit klinischem Verdacht auf ein Lynch-Syndrom (LS) in der zentralen Registerdatenbank des DK-FDK erfasst. Bei ca. 20% der Studienpersonen konnte eine pathogene Keimbahnvariante in einem der Mismatch-Repair-Gene nachgewiesen werden. Insgesamt wurden mehr als 15.200 prospektive Koloskopien im Screeningprogramm dokumentiert. Bis Ende 2022 hat der Verbund 96 wissenschaftliche Arbeiten publiziert.

Mehrere Analysen der konsortialen Registerdaten befassten sich mit der Charakterisierung der Inzidenzen und Erkrankungsrisiken von LS-assoziierten Tumoren. Aus einer ersten Auswertung der beobachteten Tumorhäufigkeiten konnten Empfehlungen für organspezifische Früherkennungsmaßnahmen abgeleitet werden (Goecke et al, J Clin Oncol, 2006). Eine weitere Arbeit befasste sich mit der Beschreibung der klinischen und molekularen Charakteristika von Dünndarmkarzinomen, die normalerweise sehr selten sind, aber bei Patientinnen und Patienten mit LS das höchste relative Risiko aufweisen (Schulmann et al, J Clin Oncol, 2005). In einer gemeinsamen Auswertung mit dem niederländischen LS-Register (PI: Prof. Hans Vasen, Leiden) wurden anhand retrospektiver Daten erstmals die altersabhängigen Erkrankungsrisiken der selteneren Tumorentitäten (Magen, Dünndarm, Harnblase, andere Urothelkarzinome, Brust, Ovar, Prostata) in einem größeren Kollektiv von MLH1-, MSH2- und MSH6-Anlage-trägern beschrieben (Engel et al, J Clin Oncol, 2012). In zwei

weiteren Arbeiten wurden im Konsortium erstmals die altersabhängigen Erkrankungsrisiken verschiedener Tumorentitäten einschließlich kolorektaler Adenome anhand prospektiver Follow-up-Daten in verschiedenen molekulargenetisch definierten Subgruppen (LS, LLS und FCCX) umfassend analysiert und beschrieben (Bucksch et al, BMC Cancer, 2020; Bucksch et al, Int J Cancer, 2022). Das Konsortium ist auch an der weltweit größten internationalen Datenzusammenführung von prospektiven Follow-up-Daten beteiligt („Prospective Lynch Syndrome Database“, PLSD; PI: Prof. Pål Møller, Norwegen), aus der eine Vielzahl hochrangiger Arbeiten u. a. zum Thema Tumorrisiko und Überleben publiziert wurden (z. B. Møller et al, Gut, 2017a, 2017b, 2018; Dominguez-Valentin et al, Genet Med, 2020, 2021).

Weitere konsortiale Datenanalysen untersuchten die Eignung der international etablierten klinischen Amsterdam- und Bethesda-Kriterien sowie molekularpathologischer Tumoranalysen als Vorfilter zur Identifikation von Fällen mit pathogenen Keimbahnvarianten (Engel et al, Int J Cancer, 2006; Steinke et al, Int J Cancer, 2014; Bläker et al, Int J Cancer, 2020).

In dem im Rahmen der BMBF-Initiative „Systembiologie in der Krebsforschung (CancerSys)“ geförderten Projekt „Systembiologie des hereditären kolorektalen Karzinoms (HNPCC Sys)“ (PI: Prof. M. Löffler) wurden erstmals Mutations- und Genexpressionsprofile von LS-Tumoren und tumorfreier Referenz-Kolonschleimhaut erstellt und mit den Profilen sporadischer Tumoren verglichen. Dabei konnten zwei verschiedene Tumor-Subtypen mit unterschiedlichem somatischen Mutationsgrad und Mutationsspektrum identifiziert werden. Die Referenzschleimhaut eines Teils der Patienten zeigte eine starke Immunantwort, die mit der Expression von HLA- und Immun-Checkpoint-Genen und der Invasion von CD4+ T-Zellen einherging. Eine solche Immunreaktion wurde weder bei den LS-Tumoren und der Referenzschleimhaut eines anderen Teils der Erkrankten mit LS, noch bei der normalen Schleimhaut von Personen ohne LS und Erkrankten mit sporadischen CRC beobachtet.

Aufgrund des hohen Karzinomrisikos wird für Personen mit LS eine regelmäßige Koloskopie empfohlen. Es besteht jedoch noch kein internationaler Konsens über das optimale Untersuchungsintervall. Derzeit werden Intervalle von ein, zwei oder sogar drei Jahren empfohlen. In Deutschland wurden bisher strikt jährliche Untersuchungen empfohlen. Wir konnten anhand von Konsortialdaten zeigen, dass dieses Intervall in der Praxis bei einem hohen Anteil der Personen tatsächlich eingehalten werden kann und dass sich in diesem Intervall eine günstige Tumorstadienverteilung ergibt (Engel et al, Clin Gastroenterol Hepatol, 2010). Bisher wurden jedoch keine vergleichenden Studien zu verschiedenen Intervallen durchgeführt. Wir haben daher eine gemeinsame Analyse von Daten aus Deutschland (jährliches Intervall), den Niederlanden (1–2-jährlich) und Finnland (2–3-jährlich) durchgeführt. Hauptziel war es, herauszufinden, ob kürzere Intervalle mit einer geringeren Darmkrebsinzidenz und einer günstigeren Tumorstadienverteilung verbunden sind. Entgegen unserer Erwartung fanden wir bei den insgesamt 2747 analysierten Personen mit über 16.300 Koloskopien

keine klinisch relevanten Unterschiede in der Karzinominzidenz oder der Tumorstadienverteilung. Wir konnten jedoch eine Reihe von Risikofaktoren identifizieren, die einen starken Einfluss auf das CRC-Risiko haben (Abbildung 1). Die Studie führte daher zu der Schlussfolgerung, dass ein Intervall von 2 Jahren ausreichend sein könnte und nur Personen, bei denen individuelle Risikofaktoren ein hohes Darmkrebsrisiko vorhersagen, von kürzeren Intervallen profitieren könnten (Engel et al, Gastroenterology, 2018).

#### DEUTSCHES KONSORTIUM FAMILIÄRER BRUST- UND EIERSTOCKKREBS:

Das „Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ (DK-FBREC) wurde 1996 gegründet und wird bis Februar 2019 von der Deutschen Krebshilfe gefördert (<https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>). Das Konsortium bietet ein umfassendes Versorgungskonzept an, das seit einigen Jahren in Krankenkassenverträgen zur besonderen Versorgung nach §140a SGB V abgebildet

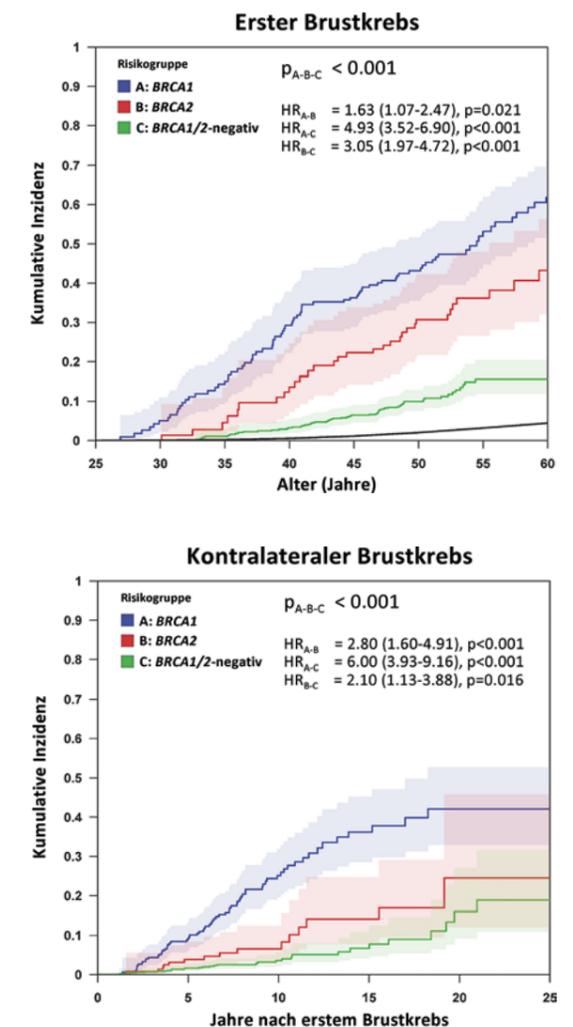


Abbildung 2: Kumulatives Risiko für ersten und kontralateralen Brustkrebs nach Risikogruppe. Die schraffierten Bereiche geben die 95%-Konfidenzintervalle an (Engel et al, Int J Cancer, 2020).

ist. Es umfasst eine umfassende Beratung von Risikofamilien, eine individuelle Risikoberechnung, eine panelgenetische Analyse aller derzeit bekannten Risikogene sowie die Durchführung präventiver Maßnahmen. Das Konsortium umfasst derzeit bundesweit 24 universitäre Zentren, eine zentrale DNA-Forschungsbank und wird seit 2005 von Prof. Rita Schmutzler (Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Uniklinik Köln) koordiniert. Seit März 2019 wird der Verbund im Rahmen eines BMBF-Förderprogramms zum Aufbau modellhafter Register in der Versorgungsforschung bis 2024 gefördert („HereditCaRe“, Hereditary Cancer Registry). Im Dezember 2022 waren in der zentralen Registerdatenbank des DK-BREK über 128.000 Studienpersonen aus über 98.000 Familien mit klinischem Verdacht auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs erfasst. Bei ca. 25% der Studienpersonen konnte eine pathogene Keimbahnvariante in einem der untersuchten Risikogene nachgewiesen werden. Insgesamt wurden im Rahmen des bildgebenden Früherkennungsprogramms ca. 130.000 Untersuchungsrunden dokumentiert. Eine Darstellung der IT-Lösung des Registers findet sich in Engel et al, Gesundheitswesen, 2021.

Das Konsortium hat eine Vielzahl von wissenschaftlichen Projekten durchgeführt und war bis Ende 2022 an insgesamt 237 Publikationen beteiligt. So gelang dem Konsortium 2010 die Identifizierung von RAD51C als weiteres Risikogen für Brust- und Eierstockkrebs (Meindl et al, Nat Genet, 2010). Die Eignung der klinischen Einschlusskriterien zur Identifizierung pathogener Keimbahnvarianten in BRCA1 und BRCA2 wurde in über 21.000 Familien überprüft und bestätigt (Kast et al, J Med Genet, 2016). In mehreren Analysen wurden die in der Kohorte beobachteten Risiken für unilateralen und kontralateralen Brustkrebs charakterisiert (Graeser et al, J Clin Oncol, 2009; Engel et al, Int J Cancer, 2020, siehe Abbildung 2). Bei 802 Frauen mit triple-negativem Mammakarzinom ohne Familienanamnese wurden die altersabhängigen Häufigkeiten pathogener Mutationen untersucht mit dem Ergebnis, dass die Einschlusskriterien auf diese Personengruppe bis zum Alter von 50 Jahren erweitert wurden (Engel et al, BMC Cancer, 2018).

In einer umfassenden Analyse der Screening-Daten konnten wir zeigen, dass das multimodale Screening mit MRT erfolgreich in die klinische Routine implementiert werden kann. Bei BRCA1-Trägerinnen ist das MRT-Screening etwas weniger effektiv in der Prävention von Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium. Die Karzinomdetektionsraten bei jungen, prämenopausalen Hochrisikofrauen ohne BRCA1/2-Mutation waren niedriger als erwartet, was das Gleichgewicht in Richtung negativer Nebenwirkungen verschiebt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit besserer Instrumente zur Risikobewertung, um die Frauen zu identifizieren, die am meisten von einem MRT-Screening profitieren (Bick et al, Breast Cancer Res Treat, 2019).

Das DK-FBREK ist darüber hinaus in mehrere internationale Konsortien eingebunden, die in den letzten Jahren sehr erfolgreich eine Vielzahl von Risikogenen und genetischen Varianten aus den weltweit größten DNA- und Datensammlungen identifizieren konnten (z. B. Dorling et al, N Engl J Med, 2021; Michailidou et al, Nat Genet, 2013; Antoniou et al, Am J Hum Genet, 2008).

#### AUSBLICK:

Beide Konsortien und ihre zentralen Register haben in den letzten Jahren wesentlich zu einem besseren klinischen und molekulargenetischen Verständnis familiärer Krebsdispositionssyndrome und damit zu einer verbesserten Diagnostik und Früherkennung beigetragen. Wesentliche Ziele für die Zukunft liegen unter anderem in der Entwicklung und Evaluation risikoadaptierter Präventionsmaßnahmen. Dazu müssen geeignete Konzepte zur Verstärkung der Register entwickelt und umgesetzt werden.

#### FÖRDERUNGEN:

Deutsche Krebshilfe, BMBF, BMG, DFG

#### AUSZEICHNUNGEN:

Wissenschaftspreis (1. Preis) 2009 der Deutschen Gesellschaft für Senologie (C. Engel und M. Graeser). Felix Burda Award 2014 der Felix Burda Stiftung für das Deutsche HNPCC-Konsortium.

## A KRANKHEITSFORSCHUNG

# KLINISCHE STUDIEN ZUM HOCHMALIGNEN NON-HODGKIN-LYMPHOM

Leitung: Dr. habil. Marita Ziepert

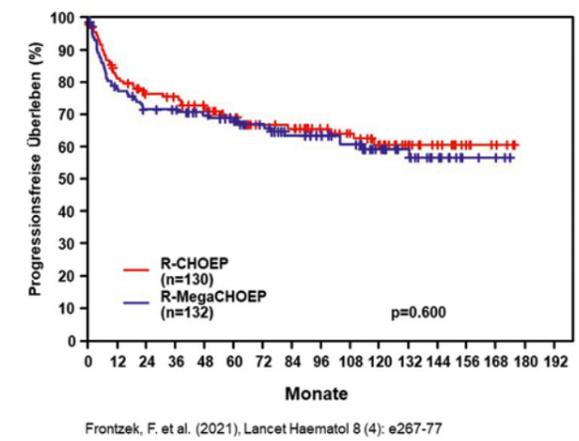
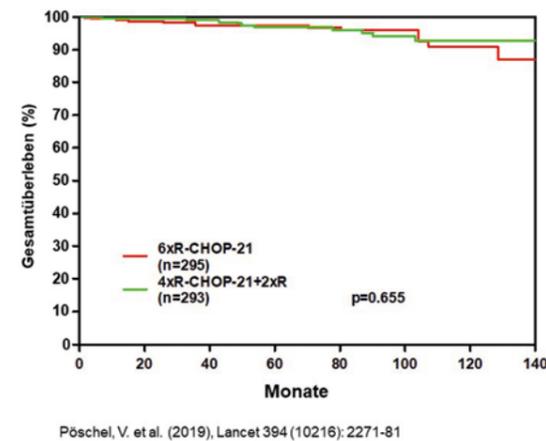
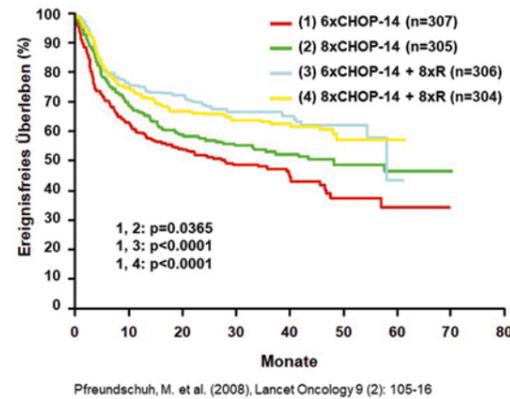
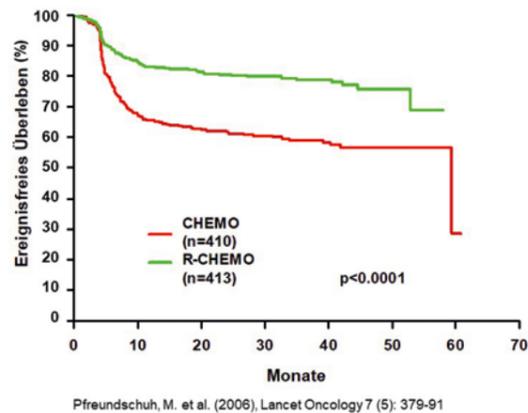
E-Mail: [Marita.Ziepert@imise.uni-leipzig.de](mailto:Marita.Ziepert@imise.uni-leipzig.de)

[www.german-lymphoma-alliance.de](http://www.german-lymphoma-alliance.de)

Mitarbeitende: Dr. Bettina Altmann, PD Dr. Ralph Michael, Dr. Samira Zeynalova (bis 2015),  
Sigrid Haupt, Beate Mann



Die Arbeitsgruppe ist an der biometrischen Planung nahezu aller Studien der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (DSHNHL/GLA) aktiv beteiligt. Die klinischen Daten werden in Studiendatenbanken am IMISE / ZKS in Leipzig verwaltet. Parallel zu den Studiendatenbanken wurden Materialdatenbanken zur Erfassung der eingesandten Laborproben am IMISE aufgebaut. Die dazugehörigen Biomarkerdaten werden am IMISE verwaltet. Es steht damit ein umfangreicher Datenfundus aus klinischen und biologischen Daten zur Verfügung, mit dem viele wissenschaftliche Fragen beantwortet werden können. So wertet die Leipziger Biometrie die klinischen Studien aus und arbeitet in zahlreichen nationalen und internationalen Forschungsprojekten mit.



Jährlich erkranken in Deutschland etwa 11.000 Menschen an Lymphknotenkrebs. Eine Unterform dieser Krebsart sind die aggressiven Non-Hodgkin Lymphome. Diese treten hauptsächlich im höheren Lebensalter auf und ihre Häufigkeit nimmt weltweit zu. Unbehandelt verläuft die Erkrankung in kurzer Zeit tödlich. Fast drei Jahrzehnte lang bestand die Standardbehandlung von aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen in einer CHOP Chemotherapie. Diese 6- bis 8-malige Gabe verschiedener Zytostatika (Zellgifte) in 21-tägigen Intervallen (CHOP-21) war international der langjährige Standard, da trotz zahlreicher Studien keine überlegene Therapieoption gefunden wurde. Mit CHOP-21 konnten 40–60% der Patientinnen und Patienten so erfolgreich behandelt werden, dass die Tumorerkrankung dauerhaft geheilt wurde.

Behandlungsergebnisse im Vergleich zur über viele Jahre hinweg vorherrschenden CHOP Standardtherapie zu verbessern. Vor einigen Jahren wurde die German Lymphoma Alliance (GLA e. V.) gegründet, um die vorhandenen Studiengruppen im Bereich der malignen Lymphome und ihre Expertise in Deutschland zu bündeln und zu koordinieren.

#### DEUTLICH VERBESSERTE HEILUNGSCHANCEN DURCH DEN ANTIKÖRPER RITUXIMAB

Ende der 1990er Jahre entdeckten Forscher, dass die zusätzliche Gabe eines durch gentechnische Verfahren hergestellten Antikörpers bei Non-Hodgkin-Lymphomen eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse ermöglichte. Dabei handelt es sich um den monoklonalen Antikörper Rituximab. Einen positiven Effekt von Rituximab an einem größeren Patientenkollektiv konnte erstmals eine französische Studiengruppe bei der Behandlung von älteren Patientinnen und Patienten nachweisen. Es profitierten die Studienpatientinnen und Studienpatienten, die eine Kombinationstherapie von CHOP-21 und Rituximab erhalten hatten. Es war jedoch unklar, ob diese Behandlungsstrategie auch bei Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren erfolgreich ist. Dieser Frage nahm sich eine internationale Studiengruppe unter Führung der DSHNHL in der MInT Studie an, die von Prof. Dr. Michael Pfreundschuh (Homburg) und Prof. Dr. Markus Löffler (Leipzig) konzipiert und geleitet wurde. Mehr als 800 Patientinnen und Patienten aus 18 Ländern zwischen 18 und 60 Jahren mit einem günstigen Krankheitsprofil erhielten je zur Hälfte entweder die bisherige Standardchemotherapie bzw. diese in Kombination mit sechs Gaben des Antikörpers Rituximab. Die Ergebnisse der MInT Studie waren selbst für Experten überraschend. Drei Jahre nach Therapieende war der Anteil von Patientinnen und Patienten ohne nachweisbare Tumorerkrankung von 59% auf 79% gestiegen und es lebten statt 84% noch 93% der Patientinnen und Patienten (Abb. 1; Pfreundschuh, M. et al. (2006), Lancet Oncology). Für eine onkologische Studie war dies ein geradezu sensationelles Ergebnis.

Kurz danach konnte die DSHNHL das Ergebnis der RICOVER-60 Studie präsentieren, welches auch für das Kollektiv der über 60-jährigen Patientinnen und Patienten die Überlegenheit des Antikörpers Rituximab beweisen konnte. Diese 4-armige Studie untersuchte bei

1222 Erkrankten den Therapieeffekt von 6 Zyklen CHOP in 14-tägigen Intervallen (CHOP-14) beziehungsweise 8 Zyklen CHOP-14 jeweils mit und ohne Rituximab. Dabei stellten sich 6 Zyklen CHOP-14 mit 8-maliger Rituximabgabe als die beste Therapieoption heraus, mit einer Verbesserung des ereignisfreien Überlebens nach drei Jahren um knapp 20% und des allgemeinen Überlebens um 10% (Abb. 2; Pfreundschuh, M. et al. (2008), Lancet Oncology). Die beiden Studien MInT und RICOVER-60 wurden international stark beachtet. Zusammen mit den Daten der französischen Studiengruppe führten die Ergebnisse dazu, dass die CHOP Chemotherapie mit der Zugabe von Rituximab (R-CHOP) auch heute noch weltweit die Standardtherapie zur Behandlung von aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen ist.

Die Arbeitsgruppe ist an zahlreichen wissenschaftlichen Forschungsprojekten zur Prognose und zur Biologie der Erkrankung beteiligt. (Ziepert, M. et al. (2010), JCO; Chapuy, B. et al. (2018), Nat Med.)

#### WENIGER CHEMOTHERAPIE BEI JÜNGEREN PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT NIEDRIGEM RISIKO

Mit der FLYER-Studie konnte ein weiterer Fortschritt in der Behandlung jüngerer Patientinnen und Patienten (<= 60 Jahre) mit günstigem Krankheitsprofil erzielt werden. In dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie erwiesen sich vier Zyklen Chemotherapie (CHOP-21) anstatt von sechs Zyklen als ausreichend. Damit konnten für diese Patientinnen und Patienten die Nebenwirkungen der Therapie verringert und die Zeit unter Therapie deutlich verkürzt werden. Die Überlebenschancen sind mit nur 4 Zyklen anstatt 6 Zyklen Chemotherapie exzellent (Abb. 3; Pöschel, V. et al. (2019), Lancet).

#### JÜNGERE HOCHRISIKOPATIENTINNEN UND HOCHRISIKOPATIENTEN BENÖTIGEN KEINE HOCHDOSISTHERAPIE MEHR

Die jüngeren Hochrisikopatientinnen und Hochrisikopatienten (<= 60 Jahre) stellen durch ihr ungünstiges Krankheitsprofil in der Behandlung eine besondere Herausforderung dar. Für diese Erkrankungen wurden in den letzten Jahren fast ausschließlich Hochdosis-

therapien mit anschließender Stammzelltransplantation eingesetzt. Der Nutzen der Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz in der Primärtherapie galt dabei auch nach einer Reihe von Studien als noch nicht gesichert. Mit der MegaCHOEP-Studie konnte die DSHNHL zeigen, dass acht Zyklen einer CHOP-ähnlichen Therapie mit sechs Gaben des Antikörpers Rituximab ausreichend sind und die nebenwirkungsreiche Hochdosistherapie den Patientinnen und Patienten erspart werden kann (Abb. 4; Frontzek, F. et al.). Auch dieses Studienergebnis fand international große Beachtung.

#### AUSBLICK

Bei der DSHNHL/GLA laufen aktuell seit mehreren Jahren verschiedene Nachfolgestudien, die nach weiteren Optimierungsmöglichkeiten des R-CHOP-Schemas suchen. Die stetige Erforschung der Biologie des aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms, an der auch die DSHNHL mit vielen nationalen und internationalen Projekten beteiligt ist, führt zu neuen Therapieansätzen. So sind erstmalig Studien in Planung, welche bi-spezifische Antikörper in der ersten Therapielinie bei Patientinnen und Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen prüfen. Das sind Hybrid-Antikörper, die aus Bestandteilen von zwei unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern aufgebaut sind und ein großes Potential haben, zukünftig die nebenwirkungsreiche Chemotherapie zu ersetzen.

Bei einigen Subtypen der Non-Hodgkin-Lymphome sind jedoch die Therapieerfolge nach wie vor sehr unbefriedigend. Zu dieser Gruppe gehören die T-Zell-Lymphome, bei denen der B-Zell-Antikörper Rituximab nicht wirksam ist. Daher hatte die DSHNHL zusammen mit europäischen Kooperationspartnern drei klinische Studien aufgelegt, in denen unter anderem die Wirksamkeit eines neuen T-Zell-Antikörpers untersucht wurde. Die Therapieergebnisse konnten jedoch für dieses Patientenkollektiv nicht verbessert werden und es sind weitere Studien mit neuen Substanzen erforderlich.

Wir sind Autorinnen und Autoren von 95 Publikationen, davon 30 mit Erst- oder Seniorautorenschaft(en).

#### FÖRDERUNGEN

Deutsche Krebshilfe, BMBF, Industrie

## A KRANKHEITSFORSCHUNG

# EPIDEMIOLOGIE UND KLINISCHE STUDIEN ZUR SEPSIS

Leitung: Prof. Markus Löffler

E-Mail: markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeitende: Dr. Holger Bogatsch, PD Dr. Christoph Engel, Evelyn Trips\*, Anke Stolle, Christiane Schönherr, Ana Lucia Martín Montañez\*, Birgit Höfler, Monika Rohwedder, Angelika Siegmund, Dagmar Fiedler\*, Dr. Tobias Kurz\*, Anja Schneider\*, Daniela Gayda\*, Madlen Dörschmann, Thekla Haage, Bianca Scholze\*, André Rothe\*, Thomas Junge\*, Martin Beck\*, Matthias Collier, Ronny Dathe

Partner: Center for Sepsis Control & Care (CSCC) Universitätsklinikum Jena,  
SepNet Studiengruppe, Sepsis-Stiftung

Unsere Projektgruppe übernimmt im Rahmen der SepNet-Studiengruppe die Studienkoordination, Biometrie und Bereitstellung der telematischen Infrastruktur zur zentralen Dokumentation und Auswertung von klinischen und epidemiologischen Studien zur Sepsis.

### WIE ENTSTEHT SEPSIS?

Eine Sepsis (griechisch: Fäulnis) kann uns alle treffen. Ursache ist eine oft harmlose Infektion, meist hervorgerufen durch Bakterien, aber auch durch Pilze, Viren oder andere Mikroorganismen. Unter normalen Umständen ist das Immunsystem in der Lage, diese Infektion – zum Beispiel eine Lungenentzündung, lokal zu begrenzen. Wird diese lokale Grenze aber überwunden, so kann es im ganzen Körper zu einer heftigen und unkontrollierten Entzündungsreaktion mit Versagen der Mikrozirkulation und nachfolgendem Multiorganversagen kommen.

Im Blut werden dann massiv Botenstoffe freigesetzt, die unter anderem das empfindliche Gleichgewicht der Blutgerinnung stören. Es kommt sowohl zu einer überschießenden Blutgerinnung als auch zu überschießenden Gegenreaktionen. In der Folge ergeben sich Durchblutungsstörungen in den Kapillaren und schließlich eine Minderversorgung lebenswichtiger Organe mit Sauerstoff, welche dann innerhalb weniger Stunden zu versagen drohen.

### WIE WIRD SEPSIS ZURZEIT THERAPIERT?

Die unkontrollierten Abwehrreaktionen des Körpers gegen sich selbst erfordern eine sofortige intensivmedizinische Behandlung. Je mehr Organe im Verlauf einer Sepsis versagen, desto geringer sind die Überlebenschancen. So komplex wie die Entstehungsmechanismen sind, so vielfältig sind auch die therapeutischen Ansätze. Ein wesentlicher Eckpfeiler der Therapie besteht im Einsatz von Antibiotika. Kreislaufversagen und Minderdurchblutung der Organe will man durch Gabe von Infusionslösungen entgegenwirken. Andere Ansätze haben zum Ziel, die überschießende Entzündungsreaktion und Blutgerinnungsstörung zu kontrollieren.

### KOMPETENZNETZ SEPSIS – SEPNET

Trotz moderner Therapiemöglichkeiten führt eine Sepsis noch oft zum Tod. Die Sepsis stellt deshalb weltweit eine große Herausforderung an die Grundlagenforschung und die klinische Forschung dar. Um dieser Herausforderung auch in Deutschland gerecht zu werden,

wurde im Jahr 2002 das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte »Kompetenznetz Sepsis« (kurz SepNet) ins Leben gerufen. Unter Leitung von Prof. Konrad Reinhart und Prof. Frank Martin Brunkhorst von der Universität Jena haben sich im SepNet deutsche Intensivmediziner zusammengeschlossen, um das komplexe Krankheitsbild der Sepsis genauer verstehen zu lernen und verbesserte Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Das IMISE und das ZKS übernehmen gemeinsam in diesem Kompetenznetz eine zentrale Aufgabe. In enger Zusammenarbeit mit den beteiligten Ärzten planen wir innovative klinische Studien und Forschungsprojekte und bereiten diese logistisch vor. Die Durchführung der Studien und die Dokumentation der wissenschaftlichen Daten wird von uns umfassend begleitet und in ihrer Qualität kontrolliert. Eine wesentliche Arbeit ist die biometrische Analyse und Interpretation der erhobenen Daten. Dabei halten wir uns streng an die regulatorischen Vorgaben. Das Arbeitsteam am IMISE und ZKS ist interdisziplinär zusammengesetzt und umfasst Mediziner, Biometriker, Informatiker und Dokumentare. Seit seiner Gründung hat SepNet mehrere Forschungsprojekte und Studien erfolgreich durchgeführt.

Seit Ende der öffentlichen Förderung führt das Kompetenznetz seine Arbeit als nachhaltige Studiengruppe fort.

### SEPNET-STUDIEN UNTER BETEILIGUNG DES IMISE / ZKS LEIPZIG

Unter Mitwirkung des IMISE/ZKS Leipzig wurden sowohl epidemiologische Studien als auch Therapiestudien des SepNet durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sollen im folgenden Abschnitt zusammenfassend dargestellt werden.

### EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN ZUR SEPSIS IN DEUTSCHLAND

Das SepNet führte zwischen Januar 2003 und Januar 2004 eine bundesweit repräsentative Beobachtungsstudie durch, die erstmals zuverlässige Aussagen darüber erlaubte, wie viele Menschen in Deutschland an einer Sepsis erkranken und versterben (Engel C, Brunkhorst FM et al, Intensive Care Med. 2007). Es beteiligten sich insgesamt 454 Intensivstationen in zufällig ausgewählten Krankenhäusern (Prävalenz-Studie). Insgesamt litten 473 der 3877 (12.2%) untersuchten Patienten an einer Sepsis und nochmals 415 (10.7%) an der besonders lebensbedrohlichen „schweren Sepsis“. Häufigste Ursache waren Lungenentzündungen. Die Sterblichkeit der schweren Sepsis betrug 55%. Hochgerechnet auf die Bevölkerung Deutschlands bedeutet dies, dass jährlich etwa 150.000 Menschen an einer Sepsis oder schweren Sepsis erkranken und etwa 60.000 Betroffene versterben. Die Sepsis und schwere Sepsis sind damit nach der koronaren Herzkrankheit und dem Herzinfarkt die dritthäufigste Todesursache in Deutschland.

Eine im November 2013 durchgeführte und 2016 publizierte epidemiologische Studie (SepNet Critical Care Trials Group; Intensive Care Med. 2016) auf 133 Intensivstationen (ITS) in 95 Krankenhäusern zur Zahl der Neu-Erkrankungen auf ITS konnte zeigen, dass pro 1.000 Patiententagen auf ITS 11,6 Patienten neu an einer schweren Sepsis erkranken (INSEP-Studie). Die Krankenhaus-Sterblichkeit war mit 40% weiterhin sehr hoch.

### THERAPIESTUDIEN ZUR SEPSIS

In einer großen kontrollierten klinischen Therapiestudie des SepNet wurde der Frage nachgegangen, ob mit einer bestimmten kolloidalen Infusionslösung (Hydroxyethylstärke – 10% HES 200/0,5) die Sterblichkeit oder zumindest das Ausmaß der gefürchteten Organschädigungen gegenüber einer kristalloiden Infusionslösung gesenkt werden kann (VISEP-Studie, Frank M Brunkhorst, Christoph Engel et al N Engl J Med. 2008). Gleichzeitig sollte geprüft werden, ob durch eine als vielversprechend geltende intensive Behandlung erhöhter Blutzuckerspiegel mit Insulin auch die Sterblichkeit oder das Organversagen gesenkt werden kann. Die 2008 im renommierten NEJM veröffentlichte und international viel beachtete Studie (>3500 Zitationen) ergab, dass sich bei insgesamt 537 untersuchten Patienten die erhofften Therapieverbesserungen nicht einstellten, sondern beide Therapieformen mit hohen Risiken verbunden waren. So traten unter der kolloidalen Infusionslösung signifikant mehr Fälle von akutem Nierenversagen auf. Ebenso wurden unter der intensivierten Insulinbehandlung mehr Fälle von potenziell lebensbedrohlichen Unterzuckerungen beobachtet. Aus den Ergebnissen wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass sowohl die intensivierete Insulintherapie als auch die Verwendung der untersuchten kolloiden HES-Infusionslösung in der Sepsis-Therapie nicht mehr empfohlen werden (Abbildung 1).

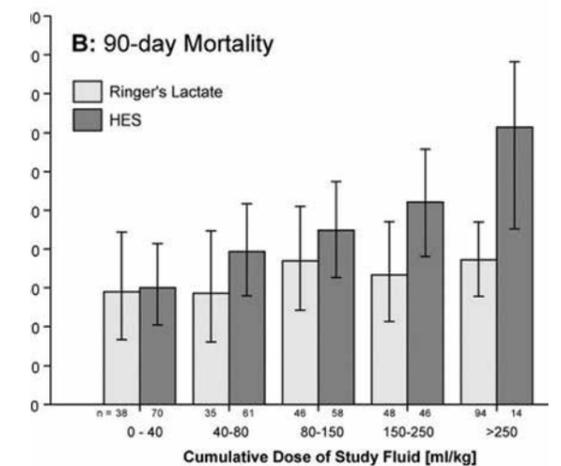


Abbildung 1: VISEP-Studie: 90-Tage Mortalität Quelle: doi: 10.1056/NEJMoa070716

In einer anderen Studie des SepNet, die 2012 im JAMA publiziert wurde, wurde bei 551 auswertbaren Patienten untersucht, ob durch eine bestimmte Antibiotika-Kombination das Ausmaß der gefürchteten Organversagen abgemildert werden kann (MAXSEP-Studie, Brunkhorst FM et al. JAMA. 2012). Hierbei konnte gezeigt werden, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Organversagens oder der Sterblichkeit zwischen der Gabe nur eines Antibiotikums oder der kombinierten Gabe zweier Antibiotika gab (Abbildung 2).

Eine weitere, 2016 im JAMA publizierte Therapiestudie befasste sich mit der Frage, ob durch den Einsatz von niedrig dosiertem Hydrocortison der Übergang in den septischen Schock, verringert

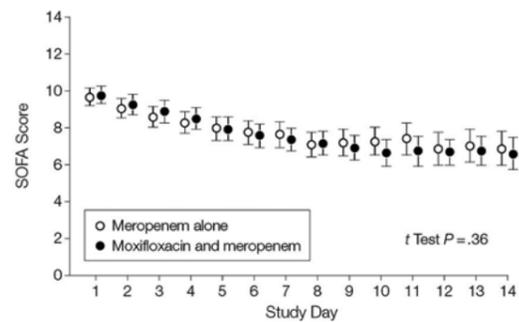


Abbildung 2: MAXSEP-Studie: Verlauf des SOFA-Scores  
(doi: 10.1001/jama.2012.5833)

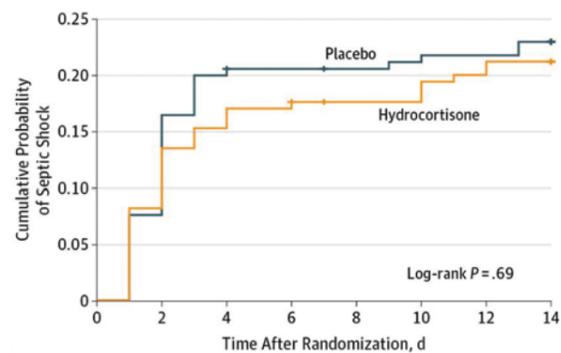


Abbildung 3: HYPRESS-Studie: Zeit bis septischer Schock  
(doi: 10.1001/jama.2016.14799)

werden kann (HYPRESS-Studie, Keh D, Trips E, et al. JAMA. 2016). Diese Hypothese konnte in der Auswertung von 353 Patienten jedoch nicht bestätigt werden (Abbildung 3).

In einer vierten Studie wurde bei 1089 analysierten Patienten der Einfluss von hoch dosiertem Selen, einem Spurenelement, und einer mittels Procalcitonin (PCT) gesteuerten kausalen Therapie auf die Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock untersucht (SISPCT-Studie, Bloos F, Trips E, et al. JAMA Intern Med. 2016). Weder die Selengabe noch die PCT gesteuerte Therapie führten jedoch zu einer Verbesserung der 28-Tage-Sterblichkeit. Die Selen-Behandlung war ineffektiv, obwohl sich eine effektive Erhöhung initial erniedrigter Plasma-Selenpiegel zeigte (Abbildung 6). Die Publikation erfolgte 2016 in JAMA Internal Medicine.

Für eine Studie zum Vergleich der regionalen Zitrat-Antikoagulation mit einer systemischen Heparin-Antikoagulation für das kontinuierliche Nierenersatzverfahren bei kritisch kranken Patienten mit akuter Nierenschädigung (RICH-Trial) stellte das ZKS die Datenbank und das Datenmanagement zur Verfügung.

#### PAUL-MARTINI-PREIS

In Würdigung der Beiträge der Studien zu Prävalenz und HES für die Erforschung der Sepsis wurde im Jahr 2009 der Paul-Martini-Preis an Prof. Dr. med. Frank Martin Brunkhorst (Universität Jena) und Dr. med. Christoph Engel (Universität Leipzig) verliehen.

#### ERFORSCHUNG DER MOLEKULAREN URSACHEN UND ENTSTEHUNGSMCHANISMEN VON SEPSIS

Im Rahmen der durch das SepNet durchgeführten klinischen Studien wurde am Universitätsklinikum Jena eine umfangreiche Probenbank mit Serum- und Zitratproben der Patienten aufgebaut. Anhand dieser Proben können molekulare Ursachen und Entstehungsmechanismen der Sepsis untersucht werden. Diese Proben stehen auf Antrag auch Forschern außerhalb des SepNet zur Verfügung. Das IMISE/ZKS identifiziert im Rahmen dieser Anträge die betreffenden Patienten und stellt die erforderlichen Daten zur Verfügung.

So konnten die Daten der SepNet-Studien z. B. genutzt werden, um den Krankheitsverlauf der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) zu modellieren (Jens Przybilla et al., J Clin Med 2020).

Daten der SISPCT-Studie waren Teil der Validierung von IFN $\gamma$ /IL10 als möglicher molekularer Marker zur Gabe von Hydrocortison im septischen Schock (Rainer König et al., Front Immunol 2021).

#### AUSBLICK

Wie die Corona-Pandemie gezeigt hat, stellt die Sepsis ein relevantes medizinisches Problem dar. Trotz zahlreicher Therapieansätze konnten bisher keine entscheidenden therapeutischen Fortschritte erzielt werden, um die hohe Sterblichkeitsrate der Sepsis zu senken. Die SepNet-Studiengruppe wird daher weiterhin klinische Studien durchführen, um die Therapie der Sepsis zu verbessern. Das IMISE/ZKS wird diese Projekte weiterhin als Einheit für Biometrie, Datenmanagement und Telematik betreuen.

Aktuell bereitet die SepNet-Studiengruppe unter Beteiligung des IMISE/ZKS eine epidemiologische Erhebung zur Häufigkeit von Blutgerinnungsstörungen bei septischen Patienten vor. Dazu wurde vorbereitend eine Sekundärpublikation aus den Daten der SISPCT- und HYPRESS-Studie erstellt (Schmoch et al. Annals of Intensive Care 2023).

Weitere Sekundärauswertungen vorhandener Studiendaten sind in Planung.

Neben der therapeutischen Intervention scheint insbesondere die frühzeitige Diagnose der Sepsis entscheidend für den weiteren Verlauf und die Prognose zu sein. Daher konzentrieren sich viele Forschungsansätze auch auf mögliche diagnostische und prognostische Marker. Hierzu wird die SepNet-Studiengruppe mit der Probenbank in Verbindung mit den klinischen Daten auch in Zukunft einen wichtigen Beitrag leisten können.

#### PUBLIKATIONEN UND FÖRDERUNG

Bisher wurden 21 Publikationen mit (Ko-)Autorenschaft des IMISE/ZKS veröffentlicht. Am häufigsten zitiert wurden laut Google Scholar die VISEP-Studie (NEJM 2008–3546 Zitierungen) und die Prävalenzstudie (Intensive Care Medicine 2007–1064 Zitierungen).

Die Studien wurden zum Teil von pharmazeutischen Herstellern, aber auch vom BMBF und der DFG finanziert.

#### A KRANKHEITSFORSCHUNG

## SYSTEMBIOLOGIE UND BIOINFORMATIK VON INFektionSERKRANKUNGEN DER ATEMWEGE

Leitung: Prof. Dr. Markus Scholz

E-Mail: markus.scholz@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeitende: Peter Ahnert, Sibylle Schirm, Mattias Horn, Katrin Horn, Yuri Kheifetz, Philine Melzow, Kerstin Wieland, Ronny Dathe, Andreas Kühnapfel, Imrana Farhat, Holger Kirsten, Markus Löffler, Markus Scholz



Die Arbeitsgruppe „Systembiologie und Bioinformatik von Infektionskrankungen der Atemwege“ hat das Ziel, zu einem systembiologischen Verständnis von Atemwegsinfektionen zu gelangen. Dazu gehört die integrative bioinformatische Analyse großer molekularer Datenmengen, die im Rahmen von Beobachtungsstudien oder Tierexperimenten gewonnen wurden, sowie die biomathematische Modellierung von Krankheitsprozessen und Therapiewirkungen mit dem Ziel, verbesserte und individualisierte Therapiesysteme zu entwickeln. Zudem werden molekulare Krankheitsmechanismen zwischen Mensch und Tier verglichen.

### EINLEITUNG

Infektionserkrankungen der Atemwege sind weltweit die häufigsten Infektionskrankheiten und verursachen hohe Kosten in den Gesundheitssystemen sowie eine hohe Sterblichkeit. Plötzliche Verschlechterungen im Krankheitsverlauf sind häufig und individuell schwer vorhersagbar, so dass eine hohe Notwendigkeit für die Verbesserung und Individualisierung von Therapien und Überwachungsstrategien besteht. Dies erfordert ein systemmedizinisches Verständnis der zugrunde liegenden komplexen Interaktionen zwischen verschiedenen Erregern, zellulären und humoralen Akteuren der Immunantwort sowie möglichen therapeutischen Optionen.

Die Arbeitsgruppe Genetische Statistik und Biomathematische Modellierung beschäftigt sich seit 2007 mit dieser Problematik und versucht durch den Auf- und Ausbau molekularer epidemiologischer Studien (PROGRESS, PROVID), Bioinformatik molekularer Hochdurchsatzdaten, Ansätze der künstlichen Intelligenz, Kausalanalysen sowie biomathematischen Modellierungen Beiträge zum systemmedizinischen Verständnis ambulant erworbener Pneumonie und COVID-19 zu leisten. Darüber hinaus wird der Einfluss von Infektionserreignissen auf vaskuläre Veränderungen untersucht.

Die Arbeiten erfolgen im Rahmen dreier BMBF-Verbundprojekte, die im Folgenden beschrieben werden. Ein wichtiger Kooperationspartner ist dabei die Charité – Universitätsmedizin Berlin.

### CAPSYS-PROJEKT

CAPSYS (Systemmedizin der ambulant erworbenen Pneumonie) ist ein interdisziplinärer Forschungsverbund im Rahmen der e:Med-Förderung zur Etablierung von Verbänden der Systemmedizin in Deutschland (BMBF-Förderung 2014 bis 2022). Ziel des Verbundvorhabens ist es, mit Hilfe von Methoden der Systemmedizin ein umfassendes Verständnis der klinischen und molekularen Prozesse zu entwickeln, welche bei der ambulant erworbenen Pneumonie (Community Acquired Pneumonia, CAP) von der initialen Infektion bis hin zum möglichen Barriereverlust in der Lunge führen.

Angestrebt wird eine Verbesserung des klinischen Managements der schweren ambulant erworbenen Pneumonie durch die Entwicklung innovativer Prognosekriterien mit der Perspektive, frühzeitig individualisierte therapeutische Interventionen zu ermöglichen und die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapieansätze zu legen. Die Arbeiten im interdisziplinären Verbund CAPSYS werden an der Universität Leipzig (Verbundleitung), der Charité – Universitätsmedizin Berlin und den Universitäten Erlangen, Gießen, Greifswald, Jena und Marburg durchgeführt. Im Rahmen von CAPSYS wurden ergänzend zur laufenden PROGRESS-Studie 125 beatmete Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie rekrutiert und einer besonders detaillierten klinischen und molekularen Charakterisierung unterzogen. Insbesondere wurde Material aus der Lunge gewonnen, um das Transkriptom, das Proteom und das Mikrobiom nicht nur im Blut, sondern auch in den Alveolen untersuchen zu können.

Parallel zu den Untersuchungen am Menschen wurden Experimente an Mäusen durchgeführt, um lokale und systemische Prozesse während der Infektion besser zu verstehen und die biomathematische Modellierung des Infektionsgeschehens zu unterstützen. Auf der Grundlage aller verfügbaren Daten werden biomathematische Multi-skalenmodelle entwickelt. So wurden z. B. mittels Markov-Modellen

der klinische Verlauf bei CAP unterschiedlicher Schwere beschrieben (Przybilla et al, J Clin Med, 2020), während Differentialgleichungsmodelle der Krankheitsmechanismen im Mausmodell entwickelt wurden (Schirm et al, PLoS One, 2016, 2020). Das Projekt bildet gemeinsam mit den Projekten PROGRESS, LIFE-Adult und LIFE-Heart auch die Grundlage für den e:Med-Verbund SYMPATH zu Pneumonie-aggravierten kardiovaskulären Erkrankungen sowie für das Projekt CAP-TSD im Rahmen der Förderlinie Computational Life Sciences. Darüber hinaus wurde im Jahr 2020 eine Projekterweiterung hinsichtlich COVID-19 eingeworben.

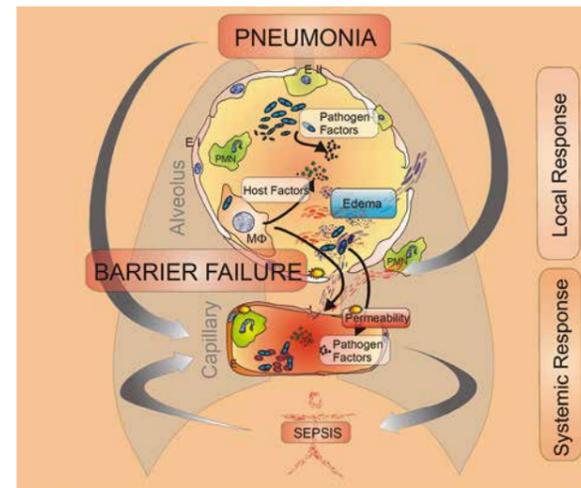


Abbildung 1: Modellvorstellung des Barriereversagens infolge einer Pneumonie mit anschließender systemischer Reaktion (Copyright: Charité)

### SYMPATH-PROJEKT

Pneumonien gelten als neuer Risikofaktor für Gefäßveränderungen, insbesondere für Atherosklerose. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind noch weitgehend unbekannt. Im Rahmen des SYMPATH-Konsortiums versuchen wir, molekulare Mediatoren der Pneumonie-assoziierten Atherosklerose mittels großer klinischer Kohorten zu etablieren, Pneumonie-assoziierte Pathomechanismen und deren Auswirkungen in spezifischen Mausmodellen zu untersuchen und zu einem modellbasierten Verständnis der Beziehungen zwischen Pneumonien und atherosklerotischen Veränderungen und Ereignissen zu gelangen. Ziel ist es, ein systemmedizinisches Verständnis dieser Beziehung aufzubauen, um daraus mögliche prädiktive Biomarker und Interventionsstrategien abzuleiten.

SYMPATH ist ein interdisziplinärer Verbund der Charité (Leitung), der Universität Leipzig (Co-Leitung) und des Berlin Institute of Health. Der Verbund wird vom BMBF im Rahmen der Förderlinie „Systemmedizinische Forschungsverbünde“ des Forschungs- und Förderkonzeptes „E:Med-Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin“ von 2020 bis voraussichtlich 2025 gefördert.

Im Rahmen des Projektes führt die Arbeitsgruppe Genetische Statistik und biomathematische Modellierung die Arbeiten an den beteiligten Kohorten (PROGRESS, LIFE-Adult, LIFE-Heart) hinsichtlich Nachfolgeuntersuchungen und Ergänzungen des molekula-

ren Messprogramms durch. Zudem werden die entsprechenden Daten bioinformatisch analysiert, um Kausalbeziehungen abzuleiten. Schließlich unterstützen wir die Arbeiten an den Mausexperimenten hinsichtlich der Expertise für Einzelzellanalysen und entwickeln bzw. verbinden die biomathematischen Krankheits- und Therapie-modelle zur ambulant erworbenen Pneumonie und zur Atherosklerose. So konnte kürzlich ein biomathematisches Modell der Atheroskleroseentwicklung in Mäusen auf Basis der im Projektverlauf erhobenen Daten etabliert werden (Schirm et al, PLoS One, 2022). Zudem wurden kausale molekulare Mechanismen der Atherosklerose (Pott et al, PLoS One, 2022; Scholz et al, Nat Commun, 2022) sowie genetische Polymorphismen der Zytokinantwort während einer Pneumonie etabliert (Kühnapfel, Genes, 2022).

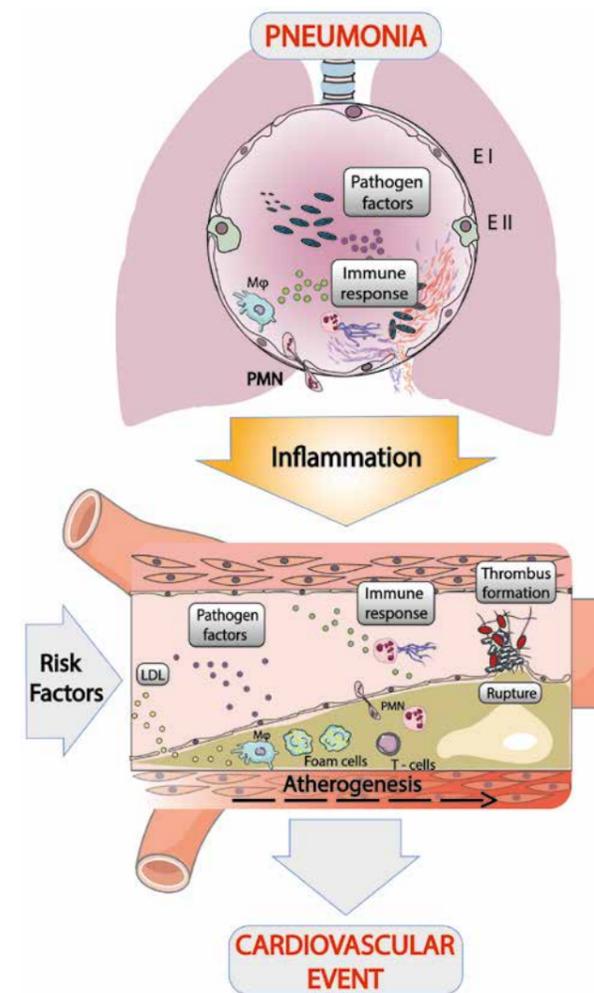


Abbildung 2: Forschungshypothese des SYMPATH Konsortiums. Modellvorstellung der Wirkung von Pneumonien auf Gefäßfunktionen und die Entwicklung von Atherosklerose. (Copyright: Charité)

### CAP-TSD-PROJEKT

CAP-TSD ist ein vom BMBF im Rahmen der Förderlinie „Computational Life Science“ (2002–2025) gefördertes Projekt, das von der Universität Leipzig geleitet und in Kooperation mit der Charité –

Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wird. Ziel ist die Untersuchung und Anwendung innovativer KI-basierter Verfahren zur Etablierung kausaler molekularer Zusammenhänge aus klinischen und molekularen Zeitreihendaten von Patientinnen und Patienten mit Pneumonie. Es werden durch SARS-CoV-2 ausgelöste Pneumonien (COVID-19) mit durch andere Erreger, vornehmlich Streptococcus pneumoniae (S. p.), ausgelösten Pneumonien (CAP) verglichen, um Unterschiede in deren Pathomechanismen zu beschreiben und zu verstehen. Die Kenntnis der Gemeinsamkeiten und Unterschiede könnte zu neuen spezifischen Behandlungskonzepten und einem verbesserten Risikomanagement führen.

Das Projekt stützt sich auf umfangreiche Patientendaten, die im Rahmen der Studien PROGRESS und PROVID gesammelt wurden. Diese werden durch innovative Proteom-Messungen ergänzt. Es werden neue KI-Methoden entwickelt, um mit der relativen Knappheit und Heterogenität der verfügbaren medizinischen Zeitreihendaten umzugehen. Hierzu werden Ansätze autoregressiver Netzwerke, Methoden des Transfer-Lernens und Strukturgleichungsmodelle eingesetzt.

A KRANKHEITSFORSCHUNG

# BIOMETRIE IN DER THERAPIEOPTIMIERUNG EINER HEILBAREN TUMORERKRANKUNG

aktiv seit: 1985  
Leitung: Dirk Hasenclever  
E-Mail: dirk.hasenclever@imise.uni-leipzig.de

Multiple Studienförderungen durch die Deutsche Krebshilfe

Partner: EuroNET-PHL European Network for Paediatric Hodgkin Lymphoma



Dr. Dirk Hasenclever befasst sich mit der Planung, dem Design und der Auswertung klinischer Studien. Einer seiner Schwerpunkte sind Studien und Analysen zum Hodgkin-Lymphom.

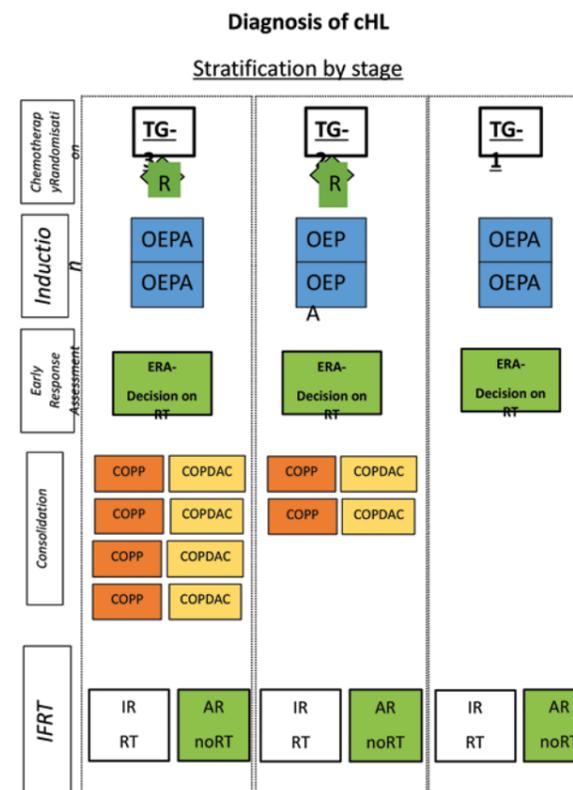


Abbildung 1: Studiendesign der EuroNet-PHL-C1 Studie. Umfang der Chemotherapie gemäß stadienbasierter Therapiegruppen (TG). Responseadaptierte Radiotherapie nur für Patienten mit inadäquater Response nach zwei Zyklen. In TG-2 und TG-3 werden Konsolidierungs-Chemotherapien verglichen. COPDAC ist COPP, in dem Procarbazin durch das nicht gonadotoxische Dacarbazin ersetzt wurde.

Das Hodgkin Lymphom (HL) ist ein bösartiger Tumor des Lymphsystems. Die Erkrankung macht sich durch schmerzlose Schwellungen von Lymphknoten bemerkbar. Meist beginnt die Krankheit oberhalb des Zwerchfells, am Hals oder unter dem Brustbein. Sie kann sich durch das gesamte Lymphsystem ausbreiten und schließlich auch extralymphatische Organe (Lunge, Leber, Knochenmark) befallen.

Die Krankheit wurde nach dem englischen Arzt Thomas Hodgkin benannt, der sie 1832 zum ersten Mal beschrieb. Die Häufigkeit der jährlichen Neuerkrankungen des Morbus Hodgkin beträgt zwei bis vier Erkrankungen pro 100.000 Personen, d. h. 2000–3000 Neuerkrankungen in Deutschland. Das Hodgkin Lymphom kann in jedem Alter, auch bei Kindern, auftreten. Der Altersgipfel liegt bei jungen Erwachsenen zwischen 25 und 35 Jahren.

In den späten 1970er Jahren wurden in Deutschland zwei HL-Studiengruppen gegründet, bei Erwachsenen (Prof. Volker Diehl) und bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre (Prof. Günther Schellong). Diese Studiengruppen optimieren seitdem mit im Rhythmus von 5–8 Jahre aufeinander aufbauenden Studiengenerationen die Therapie des HL. 2005 wurde die europäische Studiengruppe zum pädiatrischen Hodgkin Lymphom (EuroNet-PHL) gegründet, an der sich 18 Europäische Länder, sowie Australien, Neuseeland

und Israel beteiligen. Damit gelang es, in fünf Jahren ca. 2500 pädiatrische Patienten aller Stadien in eine Studiengeneration einzuschließen.

Eine Besonderheit des HL ist, dass es mit Chemotherapie und Radiotherapie in über 90% aller Fälle heilbar ist. Die Optimierung der HL-Therapiestrategie ist ein Modell für zunehmende Therapieindividualisierung und Toxizitätsreduktion bei einer heilbaren Tumorerkrankung. Das leitende Optimierungskriterium ist die Forderung: **Jeder Patient soll gerade so viel Therapie bekommen, dass er geheilt wird, aber nicht mehr, um akute und langfristige Nebenwirkungen zu vermeiden.**

Schon früh wurden Patienten nach Stadium und Tumolvolumen in drei Therapiegruppen (frühe, mittlere, und fortgeschrittene Erkrankung) eingeteilt. Die Anzahl der Chemotherapie-Zyklen wird entsprechend skaliert. Im pädiatrischen Kontext (Schellong et al., 1986) waren dies zwei Zyklen aggressiver Induktions-Chemotherapie für alle und dann respektive keine, zwei oder vier weitere Zyklen Konsolidierungs-Chemotherapie vor abschließender Radiotherapie.

Innerhalb der Therapiegruppen wurde nach weiteren prognostischen Faktoren gesucht. Zum Beispiel der **International Prognostic Score for advanced HL (IPS)** bei Erwachsenen (Hasenclever et al 1998) oder die Beschreibung einer Gruppe höheren Risikos unter frühen Stadien bei Kindern (Mauz-Körholz, Hasenclever et al 2023).

**Alle HL-Patienten sollen die gleiche gute Prognose haben.** Eine optimierte Therapiestrategie soll durch gezielte Therapieintensivierung jegliche prognostischen Faktoren zum Verschwinden bringen (Hasenclever 2002). Früher noch prognostische Faktoren

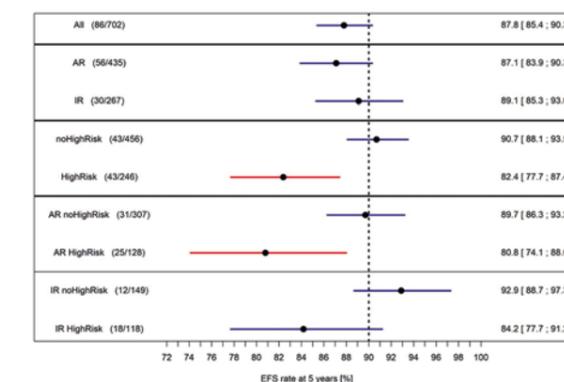


Abbildung 2: Forestplot zur Titrationstudie EuroNet-PHL-C1 Therapiegruppe 1 mit 95% Konfidenzintervallen.

werden damit zu bloßen Therapiebedarfs-Indikatoren für eine intensivere Therapie, welche die prognostischen Unterschiede nivelliert.

Zum Beispiel wurde mit der Entwicklung der **eskalierten BEACOPP-Chemotherapie** die 5-Jahres-Erfolgsraten bei Erwachsenen in fortgeschrittenen Stadien von ca. 67% auf fast 90% verbessert (Diehl, Hasenclever, Loeffler et al 2003). Unter BEACOPP sind die prognostischen Unterschiede des IPS deutlich zusammengeschrumpft. Im Fall der Gruppe höheren Risikos unter frühen Stadien bei Kindern erfolgte eine Hochstufung zur mittleren Therapiegruppe mit jetzt sehr guten Ergebnissen in noch unpublizierten EuroNetPHL-C2.

Der Erfolg mit BEACOPP war durch ein **Modell der Chemotherapie** des HL vorhergesagt worden (Hasenclever et al 1996).

Durch eine Metaanalyse von randomisierten Chemotherapie-Vergleichsstudien konnten additive Gewichte zur Berechnung einer Effektiven Dosis bestimmt werden (Hasenclever 2001), welche die Wirksamkeit einer Chemotherapie quantifiziert. Dieses Modell wurde zur Vorhersage von Studien und zum **Design von neuen Chemotherapien** eingesetzt: EuroNet-PHL-C2 untersucht den Effekt einer Therapieintensivierung mit DECOPDAC-21, eine Chemotherapie, die mit diesem Modell entwickelt wurde.

**Wenn alle Patienten die gleiche gute Prognose haben, ist es epistemologisch nur durch Studien mit gezielter Therapiereduktion möglich zu prüfen, ob Patienten übertherapiert werden.**

Andererseits wird das Weglassen einer bekanntermaßen wirksamen Therapie fast immer zu einer kleinen Verschlechterung des Outcomes führen. Dies kann aber als Trade-off in Kauf genommen werden, wenn dadurch für die meisten betroffenen Patienten relevante Nebenwirkungen reduziert werden. Zumal im Falle eines Rezidivs immer noch gute Heilungschancen bestehen (Schmitz, Hasenclever 2002; Daw, Hasenclever 2020).

Mehrere pädiatrische Studiengenerationen versuchten das sehr effektive Medikament Procarbazin (Schellong et al., 1988), welches **Infertilität bei männlichen Patienten** verursacht, aus der pädiatrischen Chemotherapie ohne Wirkungsverlust zu eliminieren; am Ende erfolgreich (Mauz-Körholz, Hasenclever et al., 2010).

**Für die Fragestellung, ob eine reduzierte Therapie gut genug ist**, wurde das **Studiendesignkonzept einer Titrationsstudie** entwickelt: In EuroNet-PHL-C1 wurde eine Target-Rate von 90% EFS nach fünf Jahren als Ziel vorgegeben und gefragt, ob die Therapieergebnisse mit diesem vereinbar sind (Mauz-Körholz, Hasenclever et al 2022). Titrationsstudien verzichten bewusst darauf, die Differenz zu einem Kontrollarm zu schätzen. Die fortschreitende Therapieindividualisierung führt zu immer kleineren Patientenpopulationen. Der Vergleich mit einer vorgegebenen Rate braucht etwa viermal weniger Patienten als eine randomisierte Studie. Der Titrationsansatz ist beim HL möglich, da besonders im pädiatrischen Bereich fast alle Kinder in der jeweils aktuellen Studiengeneration behandelt werden, d. h. die biologisch/klinische Heterogenität der Studienpopulation im Wesentlichen konstant bleibt.

**Responseadaptierte Therapie** bewertet das Ansprechen der Patienten auf die Induktions-Chemotherapie, um Kandidaten für Therapiereduktion zu identifizieren. Anfang der 2000er wurde Bildgebung mit PET (Positronen Emissionen Tomographie) verfügbar. PET wurde in EuroNet-PHL-C1 (Bild 1) erfolgreich eingesetzt, um bei adäquatem Ansprechen **die abschließende Radiotherapie wegzulassen**, um langfristig solide Tumoren im Strahlenfeld zu vermeiden. Die Radiotherapie-Rate sank von fast 100% auf 53% ohne relevanten Wirksamkeitsverlust.

Das **Hauptergebnis einer Titrationsstudie ist ein Forestplot** (Bild 2), hier am Beispiel von EuroNet-PHL-C1 Therapiegruppe 1 (TG-1). Man sieht, dass die Patienten mit adäquater Response (AR), obwohl prognostisch günstig selektioniert, marginal schlechtere 5-Jahres Raten haben als Patienten mit inadäquater Response (IR), die aber bestrahlt wurden. Unterscheidet man Hoch- und Niedrig-Risikogruppen, so sind die Ergebnisse in der Niedrig-Risikogruppe mit AR und mit IR konsistent mit der angestrebten Targetrate von 90%. Die Ergebnisse der Hochrisikogruppe innerhalb von TG-1 sind unabhängig vom Ansprechen noch nicht befriedigend.

In EuroNet-PHL-C2 wurde deren Therapie daher um zwei Konsolidierungszyklen erhöht.

Zunächst waren die **Kriterien für gutes Ansprechen** im PET noch unausgereift. Hierzu entwickelten wir anhand der Daten aus C1 die **qPET Methode** (Hasenclever et al 2014), welche den maximalen residualen Uptake in zuvor befallenen Tumorknoten als Maßzahl quantifiziert. Vorher wurde das Ansprechen nur visuell eingeschätzt. Aus der Verteilungsform der qPET-Werte ergab sich die Hypothese, dass die Bewertung in C1 deutlich zu vorsichtig war. Mit mutigeren Kriterien (Keine Radiotherapie, wenn qPET < 1,3) werden **in EuroNet\_PHL-C2 nur noch ~ 33% der Patienten bestrahlt, ebenfalls ohne deutlichen Wirkungsverlust.**

Zusätzlich erlaubt es die qPET-Methode, eine kleine Patienten-Gruppe von **ca. 5–10% aller HL Fälle mit deutlich schlechterer Prognose** zu identifizieren (Kurch & Hasenclever et al 2019). Diese Gruppe könnte in Zukunft von neuen Ansätzen zur Immuntherapie profitieren.

Für die systematische, langfristige Therapieoptimierung in internationalen Studiengruppen ist die langfristige Mitarbeit von Studiengruppen-Biometrikern essentiell. Dem Autor wurde 2017 auf dem 3. International Symposium on Childhood, Adolescent, and Young Adult Hodgkin Lymphoma in Washington DC (USA), der **Günther Schellong-Preis** für seine biometrischen Beiträge zur Therapieoptimierung beim HL verliehen (<https://idw-online.de/en/news675582>).

Die Projekte wurden u. a. gefördert durch: Deutsche Krebshilfe, Programme Hospitalier de Recherche Clinique, Cancer Research UK, Elternverein für Krebs- und leukämiekranken Kinder, Gießen, Kinderkrebsstiftung Mainz, Tour der Hoffnung, Menschen für Kinder, Mitteldeutsche Kinderkrebsforschung.

## B EPIDEMIOLOGIE

# DIE NATIONALE GESUNDHEITSSTUDIE (NAKO)

## NAKO Studienzentrum / NAKO Wissenschaft

**Standortsprecher: Prof. Dr. Markus Löffler**  
**Leitung der Studienambulanz: PD Dr. Kerstin Wirkner**  
**E-Mail: kerstin.wirkner@life.uni-leipzig.de**

Mitarbeitende: Margarita Denich, Britt Gössel, Carina Heise, Erik Knäschke, Carola Knigge, Anne Morgenstern, Maria Müller, Christoph Ohl, Susann Riedel, Silvia Stübner, Diego Witt, Jeannette Witt, Gerlind Zocher, Franziska Zwicker, Diane Backsmann\*, Sina Stangneth\*, Conny Höpfner\*, Sandra Tautenhahn\*  
(\* Ehemalige)

**Leitung: Prof. Dr. Markus Löffler,**  
**E-Mail: markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de**

Mitarbeitende: PD Dr. Christoph Engel, Dr. Andreas Kühnapfel, Prof. Dr. Markus Löffler, Dr. Franziska Rauscher, Matthias Reusche, Max Riedl, Dr. Kerstin Wirkner, Dr. Samira Zeylanova



Die Nationale Gesundheitsstudie (NAKO e. V.) betreibt ein Studienzentrum in Leipzig. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sind in der LIFE-ADULT-Studie und in der LONG-COVID-Studie aktiv.

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Erstellung von Konzepten für Datenauswertungen in der NAKO, insbesondere zu den Themen Endpointvalidierung, Augendaten, Anthropometrie-Daten und Omics-Daten.

Die NAKO-Gesundheitsstudie (NAKO) ist ein gemeinsames, interdisziplinäres Vorhaben von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Universitäten, Helmholtz-Einrichtungen und anderen Forschungsinstituten in Deutschland. Ihr Ziel ist die Untersuchung der Entstehung der wichtigsten chronischen Krankheiten wie Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und der Lunge, Diabetes, Krebs, neurodegenerative / -psychiatrische und Infektionskrankheiten, ihrer subklinischen Vorstufen und funktionellen Veränderungen.



Abbildung 1: Begrüßung des 10.000sten Teilnehmers der NAKO Gesundheitsstudie

Die NAKO-Gesundheitsstudie (NAKO) ist ein gemeinsames, interdisziplinäres Vorhaben von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Universitäten, Helmholtz-Einrichtungen und anderen Forschungsinstituten in Deutschland. Ihr Ziel ist die Untersuchung der Entstehung der wichtigsten chronischen Krankheiten wie Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und der Lunge, Diabetes, Krebs, neurodegenerative/-psychiatrische und Infektionskrankheiten, ihrer subklinischen Vorstufen und funktionellen Veränderungen. Die Universität Leipzig ist Mitglied im Verein NAKO e. V. und betreibt ein NAKO-Studienzentrum.

Die NAKO hat es sich zur Aufgabe gemacht, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern den Zugang zu einzigartigen Daten und Bioproben für innovative Forschung zu ermöglichen. Die NAKO ermöglicht eine umfassende und auf lange Zeit angelegte tiefe Phänotypisierung und Bioprobenerhebung, die für die Gesundheitsforschung gegenwärtiger und zukünftiger Generationen relevant ist.

Zwischen 2014 und 2019 wurden an insgesamt 18 Studienstandorten in der Basisuntersuchung über 205.000 Teilnehmende im Alter zwischen 20 und 69 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Gesundheitsdaten wurden in der Basisuntersuchung in zwei Intensitätsstufen erhoben. Alle NAKO-Teilnehmenden unterzogen sich umfassenden Untersuchungen (Level 1), die quantitativen Messungen, klinische Untersuchungen, Touchscreen-basierte Selbstauskunftsfragebögen, ein persönliches Interview und die Entnahme von Bioproben (Blut, Urin, Speichel, Nasenabstriche und Stuhl) umfassten. Eine zufällig ausgewählte Untergruppe von 2200 Teilnehmenden wurde zusätzlich mit einem intensivierten und umfangreicheren Programm (Level 2) untersucht. Die Studienzentren dürfen nach Absprache und Genehmigung durch den NAKO-Vorstand und unter Eigenfinanzierung weitere körperliche Untersuchungen und/oder Befragungen vornehmen (Level 3), die das NAKO-Programm ergänzen.

Seit 2019 läuft an den Studienzentren die erste Nachuntersuchung, bei der alle Teilnehmenden das intensivierte Level 2-Programm erhalten. Es wird mit einer Response von 67,5% gerechnet. Schriftliche Nachbefragungen (Gesundheits-Follow-up, GEFU) erfolgen im Abstand von 2,5 Jahren zu den Präsenzuntersuchungen im Studienzentrum.

Das NAKO-Studienzentrum Leipzig, das dem Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen (LIFE) angegliedert ist, repräsentiert zusammen mit dem Studienzentrum in Halle das Zentrum Mitteldeutschland, welches die Population des Ballungsraumes Leipzig/Halle in der Kohorte berücksichtigt. In diesem Gebiet leben über eine Million Einwohner, wodurch es zu einer der am dichtesten besiedelten Regionen Ostdeutschlands gehört.

Insgesamt wurden in der Stadt Leipzig sowie dem Leipziger Umland 10.800 Personen in die NAKO Gesundheitsstudie eingeschlossen, von denen 9.914 (91,4 %) am ersten schriftlichen Gesundheits-Follow-up teilnahmen. Das SZ Leipzig ist damit Spitzenreiter in der Responsestatistik innerhalb aller 18 Studienzentren. 5.500 Personen kamen bis Ende November 2022 zur Zweituntersuchung ins Studienzentrum. Diese wird noch bis zum Frühjahr 2024 laufen.

Eine dritte Förderphase, welche die Finanzierung bis April 2028 sichert, wurde durch die Mittelgeber bewilligt. Dadurch wird eine zweite Nachuntersuchung aller Teilnehmenden möglich.

Im Studienzentrum Leipzig werden seit 2016 mit dem Bodyscan und der Leberelastographie zwei Level 3-Projekte in Eigenregie durchgeführt. Mitarbeiter des IMISE (A. Kühnapfel, P. Ahnert) nehmen dabei vor allem bei der Auswertung von Bodyscanner-Daten eine führende Rolle ein.

Von 2017 bis 2022 hat Prof. M. Löffler als Vorstandsmitglied des NAKO e. V. wesentlich zum Erfolg der NAKO und zum Gelingen einer weiteren Förderphase beigetragen. K. Wirkner ist seit 2020 Sprecherin der Studienzentrumsleitenden. Zahlreiche Mitarbeitende des IMISE und der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig arbeiten in Gremien, Arbeitsgruppen und Kompetenzeinheiten der NAKO mit und wurden in Expertengruppen der NAKO berufen (P. Ahnert, H. Binder, C. Engel, F. Rauscher, M. Scholz, S. Zeynalova, K. Wirkner; S. Riedel-Heller, A. Villringer, R. Wachter).

Darüber hinaus wurden in der NAKO-Arbeitsgruppe „Endpunktvalidierung“ unter Leitung von Prof. M. Löffler die wesentlichen Prozesse zur Validierung inzidenter Krankheitsereignisse etabliert. Das Vorhaben wurde im Frühjahr 2022 erfolgreich gestartet.

Das Teilvorhaben „Digitale Epidemiologie“ wird in der dritten Förderphase in der NAKO eine Schwerpunktaufgabe darstellen. Die Arbeitsgruppe von M. Scholz wird hierbei federführend moderne und robuste GWAS-Analyse-Workflows und -Tools etablieren und implementieren, wobei eine enge Zusammenarbeit mit der NAKO-Expertengruppe OMICS notwendig ist.

18 Publikationen mit Leipziger Beteiligung sind bislang erschienen.



## B EPIDEMIOLOGIE

# LIFE-ADULT-STUDIE & LIFE-LONG-COVID-STUDIE

Leitung: Prof. Dr. Markus Löffler

E-Mail: [markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de](mailto:markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de)

<https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/life>

Mitarbeitende: Peter Ahnert\*, Dorothee Alfermann, Katrin Arelin, Ronny Baber, Yoon Ju Bae, Daniel Baier, Martin Berg, Thomas Berger, Frank Beutner, Frauke Beyer, Hans Binder, Elmar Brähler, Ralph Burkhardt, Petra Büttner, Uta Ceglarek, Julia Dittrich, Ezgi Dogan-Sander, Tobias Elze, Christoph Engel\* (coPI), Cornelia Enzenbach\*, Michael Fuchs, Michael Gaebler, Stephan Gielen, Friederike Girlich\*, Heide Glaesmer, Andreas Hagendorff, Madlen Häntzsch, Ulrich Hegerl, Sylvia Henger\*, Tilman Hensch, Anja Hilbert, Andreas Hinz, Volker Holzendorf, Felix S. Hussenoeder, Daniela Husser, Philippe Jawinski, Lasse Jost, Jan Keil, Anette Kersting, Shahrzad Kharabian Masouleh, Alexander Kiel\*, Toralf Kirsten\*, Michael Kluge, Rüya-Daniela Kocalevent, Jelena Kornej, Jürgen Kratzsch, Knut Krohn, Andreas Kühnapfel\*, Deniz Kumral, Jana Kynast, Leonie Lampe, Franziskus Liem, Markus Loeffler\*, Henry Loeffler-Wirth, Antje Löffler, Noah Lorenz, Tobias Luck, Daniel S. Margulies, Mila Massué, Susanne Melzer, Jeffrey Netto, Matthias Nüchter, Maryna Polyakova, Janne Pott\*, Matthias Raschpichler, Franziska G. Rauscher\*, Madlen Reinicke, Matthias Reusche\*, Nigar Reyes\*, Steffi G. Riedel-Heller (coPI), Francisca S. Rodriguez, Susanne Röhr, Julia Sacher, Christian Sander, H. Lina Schaare, Markus Scholz\*, Peter Schönknecht, Matthias L. Schroeter, Jan C. Simon, Jan-Christoph Simon, Janek Spada, Ronald Speer\*, Julia Stäker, Daniela Stanikova, Robert Stein\*, Yvonne Stöbel-Richter, Michael Stumvoll, Attila Tarnok, Andrej Teren, Daniel Teupser, Joachim Thiery (coPI), Anke Tönjes, Regina Treudler, Christine Ulke, Arno Villringer (coPI), Rolf Wachter, Alexander Weissgerber, Gunnar Wichmann, Barbara Wicklein\*, Peter Wiedemann, Anja Willenberg, Kerstin Wirkner, A. Veronica Witte, Dirk Alexander Wittekind, Maryam Yahiaoui-Doktor\*, Silke Zachariae\*, Samira Zeynalova\*, Rui Zhang, Rachel G. Zsido, Andrea E. Zuelke (\* IMISE)



Die Arbeitsgruppe konzipiert und koordiniert zusammen mit klinischen Partnern und der LIFE-Studienambulanz die Durchführung der bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Kohortenstudie „LIFE-Adult“ des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationserkrankungen (LIFE). Die AG entwickelt u. a. die Untersuchungsprogramme, die Erhebungsinstrumente und die zugehörigen Studienprotokolle und Verfahrenshandbücher.



Abbildung 1: Prof. Markus Löffler (links) und Prof. Joachim Thiery (rechts), Initiatoren des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationserkrankungen (2009)

### HINTERGRUND:

Welche Lebensweisen und Umwelteinflüsse führen zu bestimmten Krankheiten? Welche Rolle spielt die Genetik? Wie lässt sich der Verlauf von Krankheiten vorhersagen? Mit solchen Fragen beschäftigt sich seit vielen Jahren das Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen (LIFE).

LIFE wurde 2009 unter der Leitung von Prof. Markus Löffler, Direktor des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, und Prof. Dr. Joachim Thiery, ehemaliger Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig, gegründet (Abbildung 1). Das Forschungsprogramm LIFE hatte zuvor im August 2008 nach einem hochkompetitiven Begutachtungsverfahren den Sprung an die Spitze des sächsischen Landesexzellenzwettbewerbs für Universitäten geschafft. Als eines von fünf Universitätsprojekten in Sachsen wurde LIFE ab 2009 für fünf Jahre aus Mitteln der Europäischen Union (EFRE), des Europäischen Sozialfonds (ESF) und des Freistaates Sachsen gefördert. Ziel des Programms war es, aussichtsreiche Forschungscluster zu stärken und Spitzenforschung zu fördern. Das Leipziger Forschungsprogramm LIFE stand mit 38 Millionen Euro an der Spitze dieser Förderung. Seitdem hat sich LIFE zu einem festen Bestandteil der Forschungslandschaft der Universitätsmedizin Leipzig und der Universität Leipzig entwickelt. Zahlreiche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler führen seitdem bevölkerungs- und patientenbasierte epidemiologische Langzeitstudien zu einem breiten Spektrum von Volkskrankheiten durch.

LIFE richtet seine Forschungsaktivitäten auf häufige, durch den modernen Lebensstil bedingte Erkrankungen unserer Bevölkerung wie Diabetes, Herzinfarkt, Schlaganfall, Atherosklerose, Stress, Demenz oder Depression aus. Für diese Erkrankungen ist aufgrund des demographischen Wandels in den nächsten Jahren mit einer stetigen Zunahme der betroffenen Erkrankten und damit der Krankheitslast für die Gesellschaft zu rechnen.

Bevölkerungsbasierte epidemiologische Kohortenstudien sind ein Schwerpunkt von LIFE und bilden eine wesentliche Grundlage für die prospektive Erforschung von Zusammenhängen zwischen

genetischen und nicht-genetischen Risikofaktoren und dem Auftreten von Krankheiten. Eine der wichtigsten Kohortenstudien von LIFE ist die „LIFE Adult Study“, eine bevölkerungsbasierte Studie mit 10.000 zufällig ausgewählten Erwachsenen aus Leipzig. Die LIFE-Adult-Studie verfolgt drei Hauptziele: 1) die Erfassung der Prävalenz und Inzidenz von Volkskrankheiten und subklinischen Krankheitsphänotypen, 2) die Untersuchung der komplexen Wechselwirkungen zwischen genetischen und Lebensstilfaktoren in Bezug auf das gemeinsame Auftreten und die Entwicklung von subklinischen Phänotypen und Krankheiten und 3) die longitudinale Untersuchung der Rolle von Biomarkern bei der Vorhersage des Risikos für das Auftreten und den Verlauf von Krankheiten. Die Studie konzentriert sich in erster Linie auf altersbedingte klinische Phänotypen: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, Kognition und Hirnfunktion, Depression, Schlafstörungen und elektroenzephalographische Vigilanzregulation, Augenerkrankungen mit Schwerpunkt Netzhautdegeneration, Stimme und Allergien. Weitere wichtige LIFE-Kohortenstudien sind die „LIFE-Child-Studie“ und die „LIFE-Heart-Studie“.

### DESIGN, METHODEN UND DURCHFÜHRUNG:

Die LIFE-Adult-Studie umfasst eine nach Alter und Geschlecht geschichtete Zufallsstichprobe von 10.000 Bürgerinnen und Bürgern der Stadt Leipzig. Die Teilnehmenden sind zwischen 18 und 79 Jahre alt, wobei der Schwerpunkt auf Personen zwischen 40 und 79 Jahren liegt. Die Adresslisten der zufällig ausgewählten Bürgerinnen und Bürger wurden vom Einwohnermeldeamt der Stadt Leipzig zur Verfügung gestellt. Abbildung 2 zeigt den geplanten und den erreichten Stichprobenumfang.

Die Basisrekrutierung und Untersuchung der 10.000 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer fand zwischen August 2011 und November 2014 statt. Alle Personen durchliefen ein Basisuntersuchungsprogramm von durchschnittlich 5–6 Stunden pro Tag. Teilnehmende im Alter von  $\geq 65$  Jahren (bzw.  $\geq 60$  Jahren seit März 2013) wurden zur Teilnahme an zwei zusätzlichen Untersuchungsprogrammen eingeladen, die kurz nach der Teilnahme am Kernprogramm an zwei separaten Tagen mit einer durchschnittlichen Dauer von jeweils 3–4 Stunden durchgeführt wurden. Das Basisuntersuchungsprogramm umfasste körperliche und medizinische Untersuchungen, computergestützte persönliche Interviews, computergestützte oder auf Papier ausgefüllte Fragebögen, psychometrische Tests und klinisch-chemische Untersuchungen von Blut- und Urinproben. Das erste Zusatzprogramm für Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren (bzw.  $\geq 60$  Jahren seit März 2013) konzentrierte sich auf kognitive Funktionen und beinhaltete eine MRT-Untersuchung des Gehirns. Das zweite Zusatzprogramm beinhaltete detaillierte Beurteilungen der depressiven Symptomatik und der Vigilanz, einschließlich einer multiparadigmatischen Elektroenzephalographie.

Die erste Nachbeobachtungsphase begann im Oktober 2017 mit einer postalischen fragebogenbasierten Befragung aller Personen der Basiserhebung. Darüber hinaus wurden diejenigen, bei denen zu Beginn der Studie eine MRT durchgeführt wurde, erneut zu einer körperlichen Untersuchung in das Studienzentrum eingeladen. Die erste Nachbeobachtungsphase endete im August 2021. Insgesamt nahmen 6115 Personen an der ersten Nachbeobachtungsphase teil,

von denen 1799 auch am Untersuchungsprogramm im Studienzentrum teilnahmen. Ein wesentliches Ziel der Nachbeobachtung war es, zusätzliche gesundheitsbezogene Daten aus externen Quellen wie Krankenkassen, Krebsregistern, Haus- und Fachärzten zu erhalten. Dazu wurden die Teilnehmer um ihre ausdrückliche Zustimmung gebeten. Bis März 2021 wurden die Krankenkassendaten von 1.800 Teilnehmenden erfasst. Selbstberichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes wurden durch die Einholung von Bestätigungen der behandelnden Ärzte validiert. Zusätzlich wurde der Vitalstatus von 98,6% der Teilnehmer anhand von Mortalitätsregisterdaten aktualisiert.

Ein wesentliches Herausstellungsmerkmal der LIFE-Adult-Studie ist die einzigartige Tiefe der Phänotypisierung und die umfassende Erhebung von psychosozialen und Lebensstilfaktoren. Eine besondere Stärke des Untersuchungsprogramms ist die besonders detaillierte Charakterisierung subklinischer Phänotypen mit Schwerpunkt auf Anthropometrie, Kognition, Depression, Gefäßerkrankungen und Netzhautgesundheit. Unseres Wissens nach ist unsere Studie die erste, die einen 3D-Bodyscanner einsetzt, um mehr als 150 anthropometrische Parameter in einer bevölkerungsbasierten epidemiologischen Forschungsumgebung zu erfassen. Die LIFE-Adult-Studie liefert den weltweit größten bevölkerungsbasierten Datensatz von Stimmprofilen für die Sing- und Sprechstimme.

### ERGEBNISSE:

Die Daten der Basiserhebung führten zu einer Vielzahl neuer Erkenntnisse, von denen nachfolgend nur einige exemplarisch dargestellt werden können. Für weitere Informationen zur LIFE-Adult-Studie wird auf die am Ende genannten Übersichtsarbeiten verwiesen.

### MRT DES GEHIRNS:

Ein Hauptziel der LIFE-Adult-Studie ist die Untersuchung struktureller und funktioneller Hirnveränderungen und deren Zusammenhang mit einem breiten Spektrum von Phänotypen und Krankheitsanfälligkeit. Mit Hilfe der hochauflösenden 3-Tesla-MRT fanden wir heraus, dass ein höherer Body-Mass-Index, ein höherer systolischer Blutdruck, Rauchen und ein höherer HbA1c-Blutspiegel mit einer veränderten Mikrostruktur der grauen und weißen Substanz assoziiert waren, und zwar schon bei jungen bis mittelalten Erwachsenen. Diese Veränderungen führten zu subtilen Veränderungen der kognitiven Leistung, z. B. der verbalen Gewandtheit und des Gedächtnisses. Darüber hinaus wurde die Ansammlung von viszeralem Fett durch höhere Interleukin-6-Werte im Blut mit Läsionen in der tiefen weißen Substanz in Verbindung gebracht, was auf eine niedriggradige systemische Entzündung als pathomechanistisches Bindeglied hindeutet. Messungen der Neuro- und Stoffwechselformbildung, der Sexualhormone und der Kognition legen Unterschiede nahe zwischen Frauen und Männern hinsichtlich der

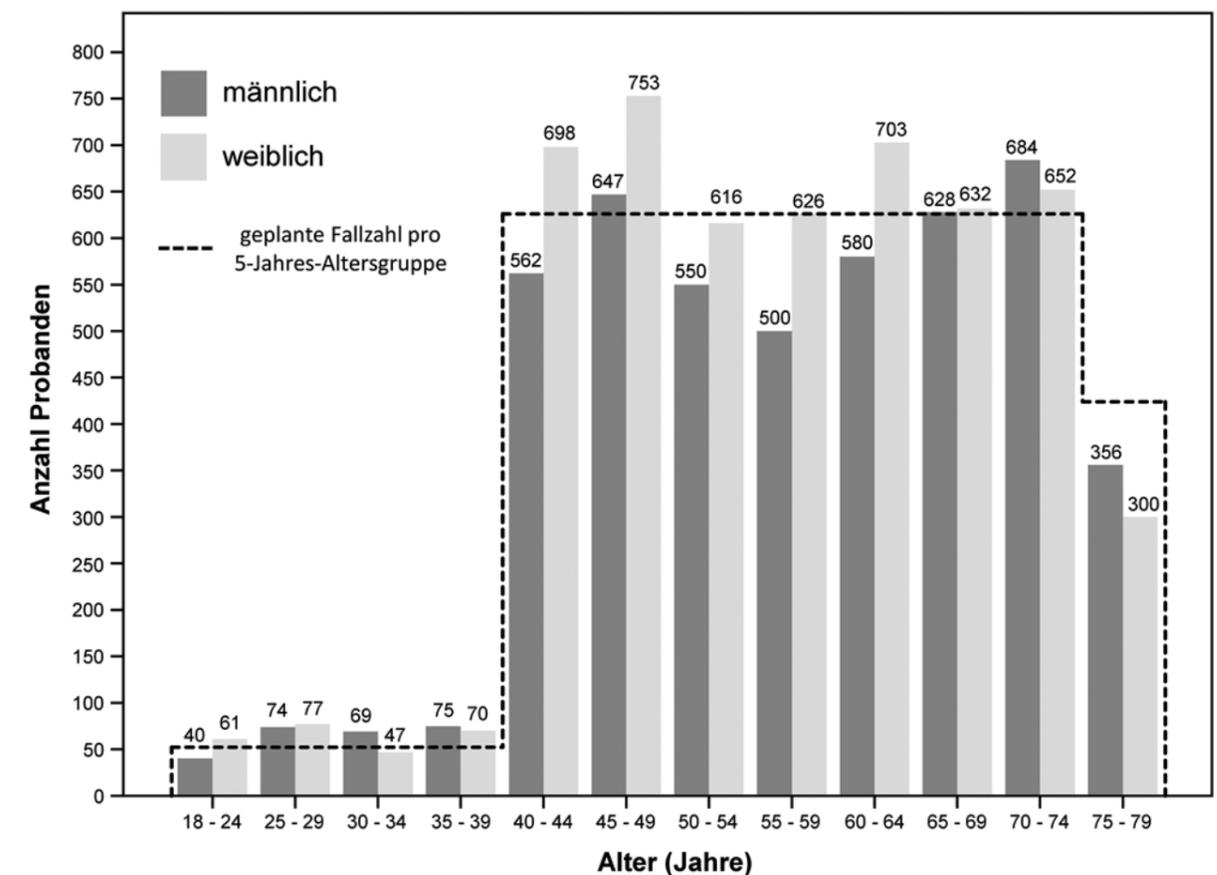


Abbildung 1: Geplante und erreichte Fallzahlen der LIFE-Adult-Studie

Assoziation von viszeralem Fettgewebe mit strukturellen Netzwerken des Gehirns, die für das Gedächtnis wichtig sind. Bei Frauen wurden höhere Östradiolwerte mit einer erhöhten Variabilität struktureller Netzwerke des Gehirns und kognitiver Leistung in der Lebensmitte in Verbindung gebracht. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse die Notwendigkeit frühzeitiger präventiver und therapeutischer Strategien zur Verringerung der durch kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren verursachten Hirnschäden.



#### STUDIEN ZUR KOGNITION:

Ein weiteres wichtiges Ziel der LIFE-Adult-Studie ist die Charakterisierung neurodegenerativer Erkrankungen und ihrer Prodromalstadien mit Hilfe von Fragebögen und neuropsychologischen Tests. Es wurden neue empirische Daten über die Prävalenz leichter neurokognitiver Störungen (miNCD) und die Art der betroffenen neurokognitiven Bereiche ermittelt. Es wurde festgestellt, dass ein beträchtlicher Anteil (20 %) der älteren Erwachsenen an einer miNCD leidet. Wir fanden auch heraus, dass gedächtnisbezogene subjektive kognitive Symptome in der nicht dementen Erwachsenenbevölkerung im Alter von 40–79 Jahren sehr häufig und unspezifisch sind. Es wurden neue alters-, geschlechts- und bildungsspezifische Referenzwerte für die kognitive Leistungsfähigkeit älterer deutschsprachiger Erwachsener ermittelt. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei kognitiv intakten älteren Trägern des Apolipoprotein E epsilon (APOE) 4-Allels eine verminderte Leistung der Exekutivfunktionen mit einem frühen Alzheimer Demenz-Prodrom assoziiert sein könnte.

#### LASERGESTÜTZTE 3D-ANTHROPOMETRIE:

Zum ersten Mal in der Epidemiologie wurde ein laserbasiertes dreidimensionales Ganzkörperscanning (3D-BS) für die Anthropometrie (Körpervermessung) eingesetzt. Diese Methode ermöglicht die Bestimmung von mehr als 150 anthropometrischen Variablen in einem einzigen Scan von etwa 10 Sekunden Dauer. Die meisten dieser Variablen wiesen eine gute Zuverlässigkeit innerhalb und zwischen den Beobachtern auf. Mit Hilfe von selbstorganisierenden Karten konnten wir 15 Cluster menschlicher Körperformen identifizieren, von denen die meisten geschlechtsspezifisch waren. 3D-BS bietet eine detailliertere Beschreibung der menschlichen Körperform als herkömmliche Maße wie Body-Mass-Index und Taille-Hüft-Verhältnis. Wir haben das 3D-BS auch verwendet, um allgemein

verwendete empirische Formeln für die Berechnung der Körperoberfläche zu validieren, die für viele medizinische Anwendungen unerlässlich ist.

#### OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE (OCT)

##### DER NETZHAUT:

Die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFLT) um den Sehnervenkopf (zirkumpapilläre RNFLT, cpRNFLT) ist wichtig für die Erkennung von Sehnervenkrankheiten wie dem Glaukom und für die Überwachung ihres Fortschreitens. Wir haben die OCT eingesetzt, um eine detaillierte quantitative Beschreibung der cpRNFLT mit einer bisher unerreichten Auflösung von 768 Winkelpositionen zu erreichen. Zusätzlich zu den altersabhängigen Unterschieden haben wir Schätzungen des wahren Abtastdurchmessers ermittelt, der ein Maß für die individuelle Augenanatomie ist. Wir fanden eine beträchtliche Geschlechtsabhängigkeit der RNFLT, die derzeit in den bestehenden normativen Datensätzen nicht berücksichtigt wird. Außerdem beschrieben wir cpRNFLT-Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge. Diese Normen sind als Teil der RNFLT(D)-Visualizer-Anwendung über <https://apps.health-atlas.de/rnflt-visualizer> zugänglich. Wir fanden heraus, dass Marker der Nierenfunktion und des Lipidstoffwechsels unabhängige Prädiktoren für den sektoralen cpRNFLT sind, was die Frühdiagnose von Augenerkrankungen verbessern könnte.

#### MESSUNG DER SPRECH- UND SINGSTIMME:

Stimmumfangsprofile werden in der klinischen Praxis häufig zur Beurteilung von Stimmstörungen verwendet. Wir haben diese Methode in unserem epidemiologischen Umfeld angewendet. Auf der Grundlage der derzeit weltweit größten Stichprobe von 2472 Sprech- und Singstimmprofilen haben wir bevölkerungsbezogene Referenzwerte für verschiedene Stimmparameter ermittelt. Wir fanden heraus, dass die Grundfrequenz bei Frauen um sechs bis sieben Halbtöne niedriger lag als zuvor beschrieben. Außerdem hatten aktuelle Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern niedrigere Frequenzen in der Sprechstimme. Eine Studie, die den Zusammenhang zwischen der Sprechstimme und den Sexualhormonspiegeln und anthropometrischen Parametern des 3D-BS untersuchte, ergab, dass der Body-Mass-Index, die Körpergröße, das Körpergewicht, das Verhältnis von Brust zu Bauch, das bioverfügbare Testosteron und das Dehydroepiandrosteronsulfat bei Erwachsenen mit der Sprechstimme zusammenhängen.

#### GENETISCHE ASSOZIATIONSTUDIEN:

Es wurden verschiedene „Omics“-Studien durchgeführt, darunter Genotypisierung, Genexpression, Proteomik, Metabolomik und Zytomik. Die meisten Analysen betrafen genomweite Assoziationsstudien zur Erforschung innovativer Merkmale, die zur Entdeckung neuer Loci für Schlaf- und Wachphänotypen, Karotisplaque-Belastung und Steroidhormone führten. So wurden beispielsweise Assoziationen zwischen Steroidhormonspiegeln und mehreren häufigen Varianten in Genen des Steroidstoffwechselweges festgestellt. Die LIFE-Adult-Studie trug zu mehreren groß angelegten genetischen Meta-Analysen von Nierenfunktion, MRT-basierten Phänotypen, Kognition, Leukämie und Karotis-Atherosklerose bei. Darüber hinaus wurden DNA-Kontrollproben in vielen gemeinsamen

Forschungsprojekten verwendet, die sich mit der genetisch bedingten Anfälligkeit für Brustkrebs befassten. Diese Studien führten zur Identifizierung neuer genetischer Loci, die mit dem Brustkrebsrisiko in Verbindung stehen.

#### GERUCHSSINN:

Wir analysierten den Zusammenhang zwischen kognitiver und olfaktorischer Leistung, indem wir den „Sniffin“ Sticks Screening 12“-Test zur Messung der olfaktorischen Leistung und fünf verschiedene kognitive Tests zur Messung der kognitiven Leistung bei 6783 Teilnehmern verwendeten. Die Ergebnisse zeigten, dass eine bessere olfaktorische Leistung mit einer besseren kognitiven Leistung in allen fünf Tests verbunden war. Wir haben auch den Zusammenhang zwischen Riechstörungen und Lebensqualität untersucht. Während in Studien mit Patienten in HNO-Kliniken häufig über erhebliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität im Zusammenhang mit Riechstörungen berichtet wird, konnte dieser Zusammenhang in unserer Studie für die Allgemeinbevölkerung nicht repliziert werden. Interessanterweise stellten wir fest, dass die Präsentation der Gerüche auf Einwegfilterpapierstreifen (wie sie seit Beginn der Coronapandemie aus hygienischen Gründen durchgeführt wird) zu besseren Erkennungsraten führte als die direkte Präsentation der Stäbchen nach Protokoll.

#### SCHLAFSTÖRUNGEN UND REGULATION

##### DER VIGILANZ IM EEG:

Zur Charakterisierung des Schlafs wurde eine Reihe von Instrumenten eingesetzt. Es wurden Referenzwerte für den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und die Epworth Sleepiness Scale (ESS) ermittelt. Basierend auf einem der bisher größten Datensätze zur Elektroenzephalografie (EEG) fanden wir einen Zusammenhang zwischen der EEG-Vigilanzregulation im Ruhezustand und der selbstberichteten Tagesschläfrigkeit, die mit der ESS gemessen wurde. Nächtliche Schlafstörungen bei Personen mit depressiven Syndromen waren mit einer erhöhten EEG-Vigilanzregulation während des Tages assoziiert. Mit Hilfe der Aktigraphie konnten wir zeigen, dass die Anfälligkeit für eine bipolare Störung mit einer größeren intraindividuellen Schlafvariabilität, einem stärker gestörten Schlaf und einer höheren Tagesschläfrigkeit verbunden ist. Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Schlaf und zirkadianen Hauttemperaturrhythmen und zeigte, dass

die Hauttemperaturrhythmen bei nicht medikamentös behandelten Personen mit ausgeprägten depressiven Symptomen gedämpft waren. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen Schlaf und Vitamin D sowie der Einfluss depressiver Symptome auf diesen Zusammenhang untersucht.

#### AUSBLICK:

LIFE begrüßt sehr die Zusammenarbeit mit externen Forschern und hat bereits in großem Umfang Daten und Bioproben ausgetauscht. Die Nutzung und der Zugang zu den Daten entsprechen den FAIR-Kriterien. Für die Suche nach verfügbaren Daten wurde ein Datenportal eingerichtet. Ausgewählte Datensätze sind auf einem Datenaustauschportal (<https://www.health-atlas.de/>) verfügbar.

Durch den Aufbau und die Förderung des LIFE-Forschungszentrums sowie zahlreicher Folgeprojekte konnte am Forschungsstandort Leipzig eine hochmoderne Infrastruktur für molekulare und systemmedizinische Analytik etabliert werden. Dazu gehört auch die Leipzig Medical Biobank, eine technologisch hochmoderne Kryobiobank, in der ca. 1,5 Millionen Bioproben für zukünftige Untersuchungen gelagert werden. Über die LIFE-Forschungsdatenbank und das LIFE-Datenportal können die Daten und Proben der LIFE-Studien allen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Universitätsmedizin Leipzig sowie nationalen und internationalen Kooperationspartnern in hoher Qualität zur Verfügung gestellt werden. Seit 2021 werden die etablierten Strukturen genutzt, um die Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion (Post-Covid-Syndrom) zu erforschen. Die Ergebnisse von LIFE kommen somit dem wissenschaftlichen Fortschritt in der Medizin und der Gesundheitsversorgung unserer Bevölkerung zugute.

#### PUBLIKATIONEN:

Es sind bisher über 240 Publikationen aus LIFE-ADULT hervorgegangen.

#### FÖRDERUNGEN:

Europäische Union (EFRE), Europäischer Sozialfonds (ESF), Freistaat Sachsen und MF

#### WEITERE INFORMATIONEN:

<https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/life>  
<https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/life/life-forschungszentrum/life-datenportal>

#### REFERENZEN:

- Loeffler M et al.: The LIFE-Adult-Study: objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany. *BMC Public Health*. 2015 Jul 22;15:691. doi: 10.1186/s12889-015-1983-z.
- Engel C et al.: Cohort Profile: The LIFE-Adult-Study. *Int J Epidemiol*. 2022 May 28;dyac114. doi: 10.1093/ije/dyac114.



B EPIDEMIOLOGIE

# LIFE-LONG-COVID-STUDIE

**Leitung: Prof. Dr. Markus Löffler, Prof. Dr. Steffi Riedel-Heller, Prof. Dr. Ulrich Laufs, PD Dr. Kerstin Wirkner (Leiterin der Studienambulanz)**  
**E-Mail: markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de**

Wissenschaftlich Mitarbeitende: PD Dr. Christoph Engel, Karolin Bucksch, Matthias Reusche, Dr. Samira Zeynalova, Ronja Büchner, Svenja Petri

Nichtwissenschaftlich Mitarbeitende: Margarita Denich, Britt Gössel, Carina Heise, Erik Knäschke, Carola Knigge, Anne Morgenstern, Maria Müller, Christoph Ohl, Susann Riedel, Silvia Stübner, Diego Witt, Jeannette Witt, Gerlind Zocher, Franziska Zwicker, Diane Backsmann\*, Sina Stangneth\* (\*Ehemalige)



Das IMISE ist in Kooperation mit der LIFE-Adult-Studie an der Konzeption, Durchführung und Auswertung der Long-Covid-Studie beteiligt. An der Studiengruppe sind noch zahlreiche Partner aus der Universitätsmedizin Leipzig und dem MPI-CNS beteiligt.

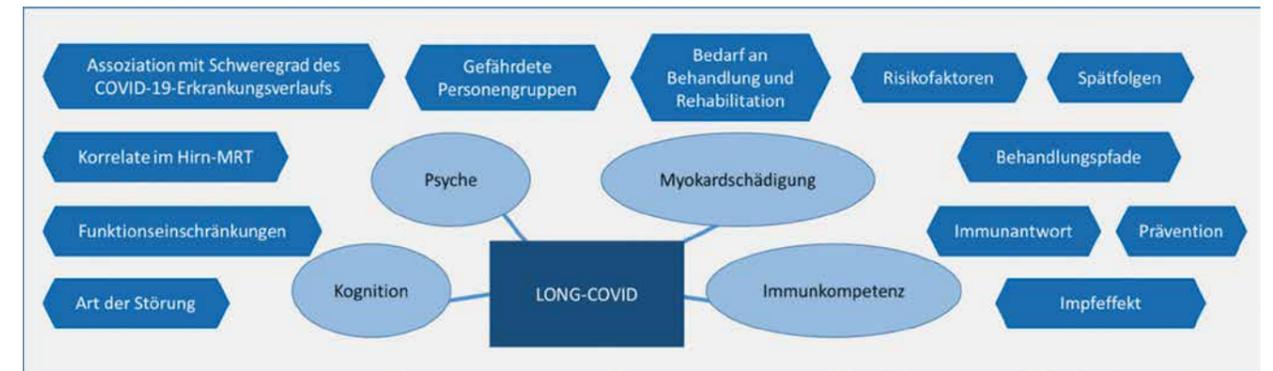


Abbildung 1: Fragestellungen zur Erforschung der Langzeitfolgen der SARS-CoV-2-Infektion

## ERFORSCHUNG VON LANGZEITFOLGEN EINER SARS-COV-2-INFEKTION

Die zweite und dritte Welle der Corona-Pandemie hatte die sächsische Bevölkerung besonders stark betroffen. Etwa 273.000 Menschen in Sachsen wurden bis zum 09.05.2021 positiv für das SARS-CoV-2-Virus getestet. Mehr als eine von 470 Personen in Sachsen verstarb bis Mai 2021 an der Infektion und ihren Folgen. Das war einer der höchsten Werte in ganz Europa und veranlasste den Freistaat Sachsen zur Bereitstellung von Fördergeldern. Ende 2022 wurde ermittelt, dass 1 von 250 sächsischen Bürgern an bzw. mit dem Virus verstorben sind.

Bis Ende November 2022 wurden etwa 1,9 Mio. Infektionsfälle in ganz Sachsen registriert. Etwa 10% der Infizierten leiden an Langzeitfolgen, die Betroffene im Alltag und bei der Arbeit erheblich beeinträchtigen können. Die Ursachen für Langzeitfolgen der Virusinfektion, deren Behandlung und Möglichkeiten zur Vorbeugung sind bis heute in wesentlichen Aspekten unbekannt.

In der LIFE Long-Covid-Studie werden die Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion erforscht. Die Studie wird seit Mitte 2021 durch den Freistaat Sachsen in zwei Projektphasen finanziell gefördert und läuft bis Ende 2025.

Patientinnen und Patienten mit abgelaufener SARS-CoV-2-Infektion werden in die Studie eingeschlossen und systematisch nach klinischen und epidemiologischen Standards untersucht. Dafür arbeiten die Post-COVID-Hochschulambulanz am UKL und die LIFE-ADULT-Studienambulanz eng zusammen. Die Teilnehmenden werden über die Hochschulambulanz, über die LIFE-ADULT-Kohorte, über das Netzwerk der Lehrpraxen, über weitere Haus- und Fachärztinnen und -Ärzte sowie über Initiativbewerbungen rekrutiert.

Die Untersuchungen umfassen umfangreiche standardisierte Befragungen, körperliche und apparative Untersuchungen, inklusive funktionelle und strukturelle MRT-Untersuchung des Gehirns. Fatigue/chronische Müdigkeit und neurokognitive Einschränkungen, insbesondere in den Domänen verbales Lernen und Exekutivfunktion, sind häufige Long-COVID-Symptome und stellen einen Schwerpunkt im Programm dar.

Das Wissen zu konkreten neuropsychiatrischen Behandlungs- und Rehabilitationsbedarfen ist aktuell unzureichend und soziale Folgen (Erwerbsunfähigkeit, Arbeitsplatzverlust) können nur schwer

abgeschätzt werden. Auch hierzu soll die Studie einen Beitrag leisten. Das vertiefte laboranalytische und immunologische Profil sowie das umfangreiche Biobanking sind nach unserer Kenntnis in Deutschland einzigartig.

Während der ersten Projektphase im Zeitraum 07/21 bis 12/21 konnten insgesamt 223 infizierte Personen und 49 nicht-infizierte Kontrollprobandinnen und -Probanden für die Studie gewonnen werden. Die Fallgruppe wird nun in der zweiten Projektphase auf insgesamt mindestens 500 Erkrankte erweitert werden. Mit dieser Erweiterung sollen insbesondere Betroffene der Virusvarianten Delta und Omikron eingeschlossen werden, um hier ebenfalls die Langzeitfolgen beschreiben und mit den Betroffenen der früheren Varianten vergleichen zu können. Ziel ist es, sowohl Fall- als auch Kontrollgruppe longitudinal, d. h. über mehrere Jahre, wiederholt zu untersuchen und zu befragen, um so die Dynamik der Beeinträchtigungen beschreiben zu können.

Die wichtigsten Themenkomplexe, die adressiert werden sollen, sind auf neuropsychiatrische Spätfolgen und die Charakterisierung des Ausmaßes und der Persistenz einer Gefäßendothelialen Dysfunktion infolge der Infektion ausgerichtet. Es wird ein Zusammenhang zwischen beiden Entitäten vermutet.

## FÖRDERUNG

SMWK des Freistaates Sachsen

B EPIDEMIOLOGIE

# „SEKUNDÄRDATEN UND ENDPUNKTANALYSE“ (SEA)

aktiv seit: 2016

Leitung: Dr. Samira Zeynalova und Prof. Dr. Markus Löffler

E-Mail: samira.zeynalova@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeitende: Verena Brendler\*, Dr. Susanne Bürger, Ute Enders, Friederike Hanisch\*, Beate Mann, Kay Olischer, Nigar Reyes, Ulrike Schoenwiese, Dr. Maryam Yahiaoui-Doktor (\*Ehemalige)



Unsere Projektgruppe beschäftigt sich damit, über verschiedene Sekundär- und Registerdatenquellen ergänzende Informationen zu Gesundheit und Lebensumständen der Patientinnen und Patienten der an der Medizininformatik-Initiative (MII) teilnehmenden Kliniken bzw. der Teilnehmenden der epidemiologischen Studien zu gewinnen und diese mit den primären Informationen zu verknüpfen.

## DIE ARBEITSGRUPPE SEA BESCHÄFTIGT SICH HAUPTSÄCHLICH MIT DEN FOLGENDEN ARBEITSGEBIETEN:

### ANALYSE VON ENDPUNKTEN

Endpunkterhebung im Rahmen epidemiologischer Studien  
Die Teilnehmenden epidemiologischer Studien werden neben den im Studienzentrum stattfindenden Untersuchungen über Jahre hinweg regelmäßig angeschrieben und gebeten, Fragebögen zu ihrem Gesundheitszustand auszufüllen. Ziel ist die Erhebung und Analyse neu auftretender, inzidenter Erkrankungen. Sowohl diese Neuerkrankungen als auch die Todesursachen werden dabei als Endpunkte bezeichnet.

### ENDPUNKTVALIDIERUNG IM RAHMEN DER LIFE-ADULT-STUDIE UND DER NATIONALEN GESUNDHEITSSTUDIE (NAKO)

Da das Ergebnis der Analyse sehr von der Genauigkeit der Informationen über Zeitpunkt, Diagnose und Art der neu auftretenden Krankheiten abhängig ist, validieren wir die Selbstangaben der Studienteilnehmenden (TN) mit Sekundärdaten (Daten von Krankenkassen und Gesundheitsämtern, Informationen von Hausärzten (HA) und/oder anderen behandelnden Ärzten). Für die Validierung von Endpunkten setzen wir das Verfahren des Record-Linkage (Datensatzverknüpfung) ein.

Die Konzepte zur Endpunktvalidierung wurden von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe der NAKO unter Leitung von Markus Löffler (NAKO) und von der Arbeitsgruppe SEA unter Leitung von Samira Zeynalova (LIFE-Adult-Studie) entwickelt. Vorerst wurden nur einige Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Diabetes, Krebserkrankungen etc.) zur Validierung ausgewählt und mit Hilfe von eigens dafür entwickelten Fragebögen im Rahmen von Pilotstudien verifiziert. Die Validierung selbst erfolgt nun in der LIFE-ADULT-Studie in Zusammenarbeit mit Krankenkassen (AOK PLUS und IKK classic), dem Gesundheitsamt Leipzig, Haus- und Fachärzten, dem Krebsregister Leipzig und mit Experten der Nationalen Gesundheitsstudie.

### ERHEBUNG UND ANALYSE DER ENDPUNKTE IN DEN PROJEKTEN SMITH UND POLAR IM RAHMEN DER MEDIZININFORMATIK-INITIATIVE (MII).

Ziel dieser Aufgabe der SEA-Gruppe ist es, Patientendaten, die im Rahmen der Behandlung in den beteiligten Kliniken der Projekte SMITH und POLAR erhoben werden, zusammenzuführen und in Kooperation mit den klinischen Partnern auszuwerten. Dazu seien zwei Beispiele genannt: 1. Das Data Use Project (DUP) „Patienten mit Herzstillstand“ wurde in Kooperation mit Prof. Dr. Sirak Petros (Leiter der Interdisziplinäre Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Leipzig) und 2. das DUP „Patienten mit Schenkelhalsfraktur“ mit Prof. Dr. Johannes Fakler (Leiter des überregionalen Unfallzentrums, Bereichsleiter Unfallchirurgie, Hauptoperateur Endoprothetik Zentrum, Klinikum-Passau) durchgeführt. Diese DUPs sind retrospektive Analysen der von 01.2016 bis 12.2021 behandelten Patienten des Universitätsklinikums Leipzig mit den Diagnosen ICD10 I46.0 bzw. ICD10 S72. Es handelt sich dabei

um die Analyse von prognostischen Parametern und Faktoren, die Aussagen über den zu erwartenden individuellen Verlauf des Überlebens dieser Patienten erlauben.

### MORTALITÄTS-FOLLOW-UP (MFU) UND ÜBERLEBENSZEITANALYSEN

Das Mortalitäts-Follow-up wird in unseren epidemiologischen Studien und den Projekten der MII regelmäßig durchgeführt. Ziel ist es, bei den analysierten Personen festzustellen, ob sie noch leben, sowie bei den Verstorbenen das Todesdatum über das sächsische Melderegister (SMR) mittels Einzel- oder Massenauskunft einzuholen.

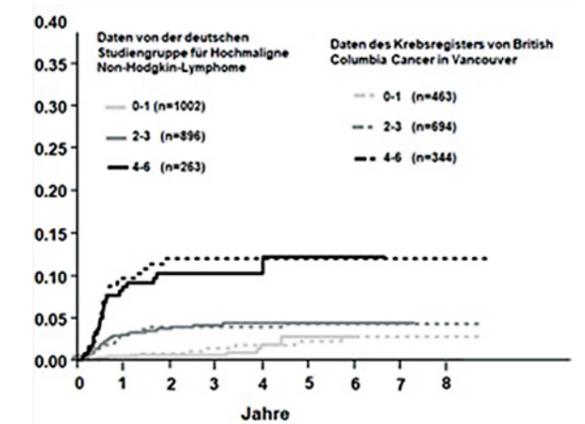


Abbildung 1: In der Analyse wurden Patienten der deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome eingeschlossen. Anhand von sechs Faktoren wurde ein Score zur Abschätzung des Risikos für ZNS-Event für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen entwickelt und anhand der Daten aus dem Krebsregister von British Columbia Cancer in Vancouver validiert (N. Schmitz, S. Zeynalova, M. Ziepert, M. Loeffler et al. 2016).

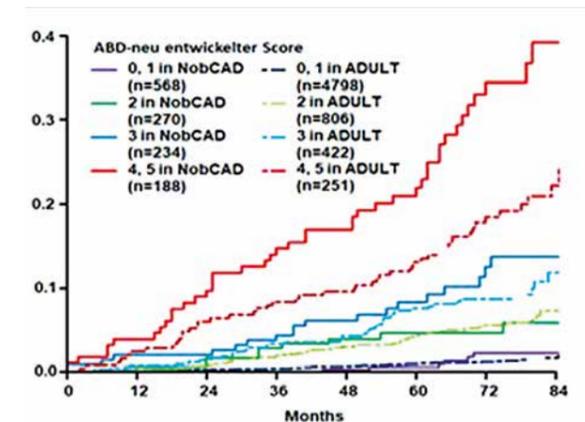


Abbildung 2: In der Analyse wurden Patienten aus einer Subkohorte NobCAD (A. T. Nauman, S. Zeynalova, M. Scholz et al. 2020) der epidemiologischen Studie LIFE-Heart (M. Scholz et al. 2020) und alle Teilnehmer der LIFE-Adult-Studie (M. Löffler et al. 2015) eingeschlossen. Anhand von fünf Faktoren wurde im Rahmen der Studie „NobCad“ ein Score zur Abschätzung des Risikos für Tod jeglicher Ursache entwickelt (das individuelle Risiko wurde in vier Klassen unterteilt) und in der LIFE-Adult Studie validiert.

**Patienten mit "Herzstillstand und mit erfolgreicher Wiederbelebung" -146.0  
Überleben Multivariate Analyse**

Faktor	P-Value	OR	95.0% KI	
			untere Grenze	obere Grenze
41-60 vs. ≤40	0.050	1.5	1.0	2.4
61-80 vs. 41-60	0.002	2.0	1.3	3.0
≥81 vs. 61-80	<0.001	3.0	1.9	4.6
Geschlecht	0.586	1.0	0.8	1.1
Pneumonie in der Geschichte	0.054	0.9	0.7	1.0
Zirrhose vorhanden	0.026	1.3	1.0	1.7
Diabetes mellitus vorhanden	0.594	1.0	0.8	1.1
kard. Schock	<0.001	1.5	1.3	1.8
sept. Schock	0.021	1.4	1.0	1.7
<b>SIRS (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom)</b>	0.681	1,1	0.8	1.3

Tabelle 1: In der Analyse wurden „Patienten mit Herzstillstand“ ausgewertet. Es wurde das Cox-Modell für die Schätzung des Einflusses unabhängiger Risikofaktoren auf die gesamte Überlebenszeit nach der Wiederbelebung gebildet.

Ziel solcher Überlebenszeitanalysen ist es wie oben beschrieben –, die Identifizierung von bestimmten krankheitsassoziierten prognostischen Faktoren in Bezug auf das gesamte bzw. krankheitsfreie Überleben. Außerdem werden die in der Analyse von den Klinikern verwendeten bekannten diagnostischen Algorithmen und prognostischen Modelle hinsichtlich bestimmter Volkskrankungen durch weitere prognostische Faktoren ergänzt. Dazu werden Informationen aus den klinischen und Registerstudien (s. Abbildung 1), epidemiologischen Studien (s. Abbildung 2) und medizinischen Versorgungsdaten genutzt (s. Tabelle 1).

Die Finanzierung dieses Projektes erfolgte bzw. erfolgt je nach Aufgabenstellung aus unterschiedlichen Quellen:

- Förderer: BMBF MII
- EFRE
- Haushalt IMISE

**PUBLIKATIONEN**

Anzahl der Publikationen von Samira Zeynalova seit 2016: 35

**5 ausgewählte Publikationen seit 2016:**

- 1. **S Zeynalova**, K Rillich, E Linnebank, T Stegmann, M Brosig, M Reusche, **M Loeffler**. Event dependent overall survival in the population-based LIFE-Adult-Study. Plos one 17 (12), e0278069. 2022, DOI:10.1371/journal.pone.0278069
- 2. **S Zeynalova**, **K. Bucksch**, **M Löffler** et al. Monocyte subtype counts are associated with 10-year cardiovascular disease risk as determined by the Framingham Risk Score among subjects of the LIFE-Adult study. Plos one 16 (3), e0247480. 2021, DOI: 10.1371/journal.pone.0247480
- 3. T Stegmann, **M Loeffler**,... et al., **S Zeynalova** Heart failure is independently associated with white matter lesions: insights

- from the population-based LIFE-Adult Study. ESC heart failure 8 (1), 697-704. 2020, DOI:10.1002/ehf2.13166
- 4. (N Schmitz, **S Zeynalova**)\*, **M Loeffler** et al. CNS international prognostic index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Journal of Clinical Oncology 34 (26), 3150-3156. 2016, DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6520
- 5. (Treadler R, **Zeynalova S**)\*, Riedel-Heller SG, **M Loeffler** et al. Depression, anxiety and quality of life in subjects with atopic eczema in a population-based cross-sectional study in Germany. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020 Apr;34(4): 810-6, DOI: 10.1111/jdv.16148

\* Contributed equally

**B EPIDEMIOLOGIE**

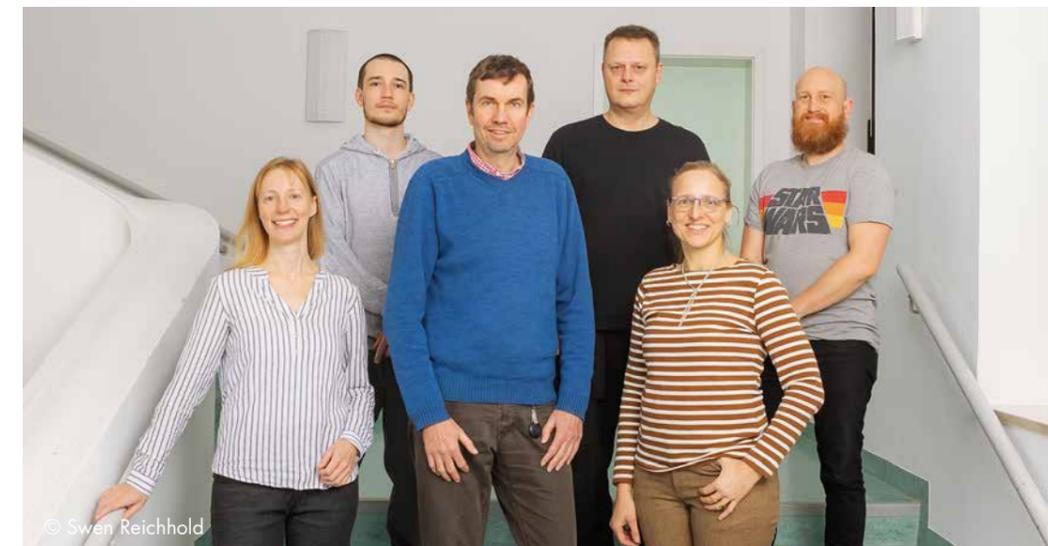
**OPHTHALMOLOGISCHE  
BILDGEBUNG UND EPIDEMIOLOGIE**

Leitung: **Dr. Franziska Rauscher**

E-Mail: [franziska.rauscher@medizin.uni-leipzig.de](mailto:franziska.rauscher@medizin.uni-leipzig.de)

Mitarbeitende: Dr. PD habil Marcus Wagner, Dr. PD habil Ralph Michael, Thomas Peschel, Eva Valterova, René Hänsel, Johanna Girbardt, Stephanie Roj, Claire Ehlich, Rudolph Nitsche, Carla Leutloff, Julia Sommerer, Joshua Gensel, Vincent Zimmermann; ehemalige Mitarbeitende: Dr. Patrick Scheibe (MPI CBS, Leipzig), Carolin Schanner (Helios Heart Institut, Leipzig), Dr. Anfisa Lazareva (Mirada Medical, Oxford), Susann Niemann (Heidelberg Engineering, Heidelberg), Heike Lange (Berlin), Sylvina Eulitz (Leipzig)

Gastwissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler: Prof. Dr. Ralf Blendowske (Darmstadt), Dr. Mike Francke (Leipzig), Dr. Yangjian Li (Boston), Prof. Dr. Jos Rozema (Antwerpen)



Die Arbeitsgruppe etabliert direkte Phänotypisierungen des Auges in Kombination mit hochaufgelösten Bilddaten in den Bevölkerungskohorten LIFE-Adult und CHRIS (Kooperative Gesundheitsforschung in Südtirol), sowie in Patientenkollektiven in den Universitäts-Augenkliniken Leipzig und Halle. Das interdisziplinäre Team (Epidemiologie, Ophthalmologie, Neurologie, Informatik, Mathematik, Biostatistik, Bildverarbeitung) widmet sich der Anwendung und Auswertung moderner bildgebender Verfahren in der Augenheilkunde.

## HINTERGRUND:

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit der Anwendung moderner bildgebender Verfahren in der Augenheilkunde sowie mit der Erhebung und Analyse früher Läsionen von Augenerkrankungen im Rahmen von epidemiologischen Studien. Hierzu gehören beispielsweise optische Kohärenztomographie (OCT) und OCT-Angiographie.

Die OCT ist eine bildgebende Methode, mit der Querschnittsbilder von Augengewebe auf mikroskopischer Ebene erstellt werden können. Dabei werden Schichten der Netzhaut dargestellt und Veränderungen im Gewebe sichtbar gemacht. Diese Technologie ermöglicht es, strukturelle Veränderungen im Auge frühzeitig zu erkennen. Das interdisziplinäre Team (Epidemiologie, Ophthalmologie, Informatik, Mathematik, Biostatistik, Bildverarbeitung) widmet sich der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen normativen Werten der Netzhautschichtdicken und verschiedenen okulären und systemischen Faktoren. Dies ermöglicht eine objektive Bewertung der Ergebnisse und eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Gruppen von Patientinnen und Patienten. Die epidemiologische Forschung trägt dazu bei, ein besseres Verständnis für die Häufigkeit, Verteilung und Risikofaktoren von Augenerkrankungen zu erhalten.

## DETAILLIERTES LONGITUDINALES TRACKING VON AMD-LÄSIONEN:

Aktuell wird ein morphometrisches Klassifikationssystem zur automatischen Detektion und Phänotypisierung früher Läsionen der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) aufgebaut (DFG-Sachbeihilfe 497989466, 2 Eigene Stellen, seit 09/2022). Grundlage dafür sind die mit OCT aufgenommenen, hochaufgelösten Schnittbilder der Netzhaut aus der LIFE-Adult-Kohorte des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationskrankheiten. Damit kann erstmals eine metrische Beschreibung und Risikoanalyse für die Progression im Frühstadium der AMD erfolgen. Diese frühen Zeichen der Erkrankung sind im Fundusbild normalerweise unsichtbar. Die Quantifizierung der Häufigkeit, des Fortschreitens

und der Dynamik früher AMD-Läsionen in einer großen bevölkerungsbasierten Kohorte durch tiefe Phänotypisierung der Netzhaut bietet auch die Möglichkeit, Lebensstilveränderungen gezielt zu untersuchen.

Tiefe Phänotypisierung: Bei den am meisten verbreiteten Augenerkrankungen (Glaukom, AMD, diabetische Retinopathie) erfolgt die klinische Manifestation erst im fortgeschrittenen, oft irreversiblen Stadium. Deshalb besteht bis heute ein erhebliches Untersuchungsdefizit für deren Frühstadien und Früherkennung. Moderne Meß- und In-vivo-Bildgebungsverfahren, kombiniert mit Methoden der mathematischen Bildverarbeitung, ermöglichen eine Beschreibung des Auges in höchstem Detail und stellen eine Fülle an metrischen Phänotypen bereit, die vorzüglich zur statistischen Analyse von Risikofaktoren, Progressionsgeschwindigkeit etc. geeignet sind (siehe Abb. 1). Wenn die Früherkennung gelingt, dann ist es wichtig zu wissen, was als Variation von ‚normal‘ gilt und was bereits als krank einzustufen ist. Dafür braucht man Referenz-Daten.

## PROGRAMMIERUNG, SORTIERUNG UND ADJUSTIERUNG SOWIE BEREITSTELLUNG VON REFERENZDATEN:

Für die klinische Diagnostik liefern wir neue normative Daten. Eine große Stichprobe aus der LIFE-Adult Studie (Loeffler et al. 2015, Engel et al 2022) stellt neue Referenzwerte für die retinale Nervenfaserschichtdicke. Dadurch entstand aus der Arbeitsgruppe die Software-Anwendung RNFLT(D)-Visualizer, welche erstmals individuelle Unterschiede in Refraktion, Alter, Geschlecht und Augenseite (Wang et al 2017, Li et al 2019, Baniyadi et al 2021) berücksichtigt (Peschel et al 2021, Kirsten et al 2022). Über diese App können Augenspezialisten individuelle Messungen an Patientinnen und Patienten mit den neuen normativen Daten vergleichen. Für die differenzierte Bewertung bietet die Anwendung verschiedene Visualisierungen zur einfachen Erkennung von Unterschieden zwischen der Klinikmessung und den normativen Daten sowie longitudinal an. Diese Anwendung ist öffentlich über den Health

Atlas (LHA) <https://apps.health-atlas.de/rnflt-visualizer/> zugänglich und leicht zu bedienen. Diese medizinische LHA-Plattform implementiert zahlreiche Apps von veröffentlichten und von der wissenschaftlichen Gemeinschaft akzeptierten Modellen, z. B. für die Risikovorhersage und die vergleichende Bewertung verschiedener Scores (Kirsten et al 2022). Die inter-okulare Analyse der Unterschiede der retinalen Nervenfaserschichtdicke beider Augen in der App ist besonders hilfreich bei der Erkennung einer frühen Degeneration oder Erkrankung, da alle anderen systemischen Faktoren für beide Augen eines Menschen konstant sind.

Aktuell untersucht die Arbeitsgruppe den Einfluss systemischer Erkrankungen wie Diabetes, Lebersteatose und -fibrose, Bluthochdruck, Nierenerkrankungen und Lipidstoffwechsel (Rauscher et al 2021) auf die Netzhautschichtdicken. Im Analyse-Fokus stehen die Auswirkungen dieser Erkrankungen auf die Referenzdaten. Die Netzhaut ist auch ein Fenster zum Gehirn. Beide haben ähnliche embryologische Ursprünge, neurovaskuläre Anatomie und physiologische Merkmale. Neurodegenerative Erkrankungen sind daher häufig mit gemeinsamen pathologischen Prozessen sowohl in der Netzhaut als auch im Gehirn verbunden, einschließlich Amyloidablagerungen, oxidativem Stress und Neuroinflammation. Zusammen mit Kooperationspartnern aus dem Projekt LIFE-Adult untersucht die Arbeitsgruppe retinale OCT-Biomarker, welche zugrunde liegende neurodegenerative Veränderungen im Gehirn widerspiegeln können und als Ersatzmarker für Verschlechterung der kognitiven Funktion dienen (Girbardt et al 2021).

Zusammenfassend hat die Verwendung moderner bildgebender Verfahren am Auge in der Forschungsarbeit der Arbeitsgruppe Ophthalmologische Bildgebung und Epidemiologie bei der Analyse großer Datensätze wichtige Auswirkungen auf die Forschungsfelder der Früherkennung und der Entwicklung von individualisierten Therapieoptionen am Auge. Die Arbeitsgruppe etabliert direkte Phänotypisierungen des Auges (Visus, Refraktion, Morphometrie) in Kombination mit u. a. hochaufgelösten Bilddaten am Auge (OCT, OCT-A, Fundusfotografie, adaptive Optik für Photorezeptoren und Gefäße) in den Bevölkerungskohorten LIFE-Adult und CHRIS (Kooperative Gesundheitsforschung in Südtirol), sowie in Patientenkollektiven in den Universitäts-Augenkliniken Leipzig und Halle. Die Arbeitsgruppe verfolgt in einem interdisziplinären Ansatz weitere digitale Phänotypisierungen des Auges (Segmentierung und Vermessung von Retinaschichten, Fovea-Gestaltklassifikation, retinale Gefäßanalyse, automatische Detektion und Vermessung von Early-AMD-Läsionen) mit Methoden der mathematischen Bildverarbeitung. Ferner verknüpfen wir die Augenphänotypen mit metabolischen, genetischen und kognitiven Merkmalen sowie mit Phänotypen aus MRT-Daten zur Risikoanalyse, Früherkennung und Prognostik bei Glaukom, diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makuladegeneration (AMD).

Aus der Arbeitsgruppe sind aktuell 71 peer-reviewed Veröffentlichungen hervorgegangen (Stand April 2023).

Das oben beschriebene AMD-Projekt „Quantifying frequency, progression and dynamics of Early-AMD lesions in a large population-based cohort by deep metric phenotyping of the retina“ wird durch die DFG gefördert.

## REFERENZEN:

- Wang et al. Age, ocular magnification, and circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness. *J Biomed Opt* 2017;22(12):1-19;
- Peschel et al. A Cloud-based Infrastructure for Interactive Analysis of RNFLT Data, in: Heuveline, Vincent und Bisheh, Nina (Hrsg.): *E-Science-Tage 2021: Share Your Research Data*, Heidelberg: heiBOOKS, 2022, p. 54-68. <https://doi.org/10.11588/heibooks.979.c13718>;
- Li et al. Sex-specific differences in circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology* 2020;127(03):357-368;
- Baniyadi et al. Norms of interocular circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness differences at 768 retinal locations. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(09):23;
- Loeffler et al. The LIFE-Adult-Study: objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany. *BMC Public Health*. 2015 Jul 22;15:691. doi: 10.1186/s12889-015-1983-z;
- Engel et al. Cohort Profile: The LIFE-Adult-Study. *Int J Epidemiol*. 2023 Feb 8;52(1):e66-e79. doi: 10.1093/ije/dyab114;
- Kirsten et al. The Leipzig Health Atlas-An Open Platform to Present, Archive, and Share Biomedical Data, Analyses, and Models Online. *Methods Inf Med*. 2022 Dec;61(S 02):e103-e115. doi: 10.1055/a-1914-1985. Epub 2022 Aug 1;
- Girbardt et al. Reading cognition from the eyes: association of retinal nerve fibre layer thickness with cognitive performance in a population-based study. *Brain Commun*. 2021 Nov 8;3(4):fcab258. doi: 10.1093/braincomms/fcab258;
- Rauscher et al. Renal function and lipid metabolism are major predictors of circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness -- the LIFE-Adult Study. *BMC Med* 19 (2021): 202. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02064-8>

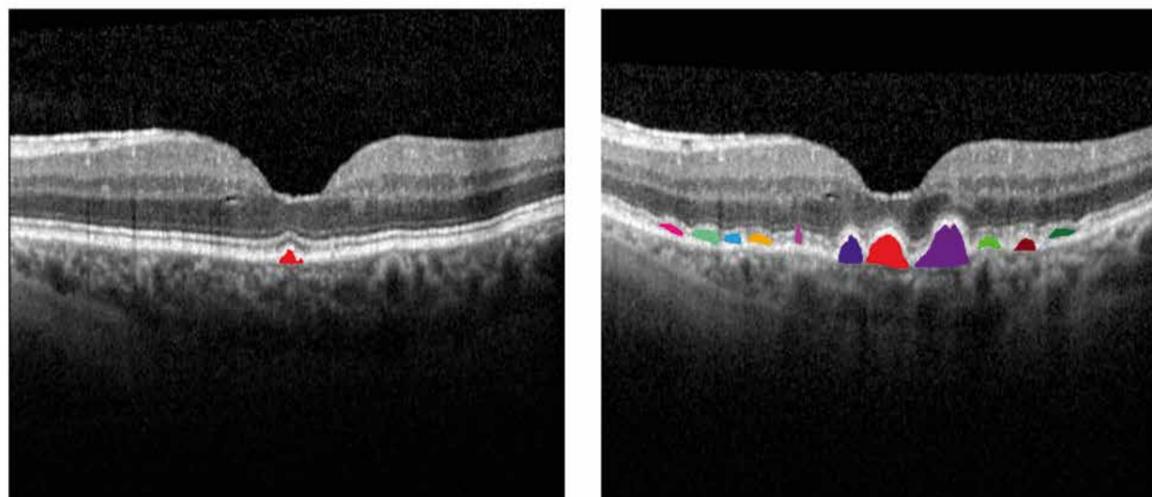


Abbildung 1: Exaktes Tracking von frühen AMD-Läsionen. Links: OCT-B-Scan aus der LIFE-Adult-Kohorte, Aufnahme zu Baseline (2012), einzelne frühe AMD-Läsion rot markiert. Rechts: Aufnahme beim gleichen Probanden an exakt derselben Stelle zu Follow-up (2018). Erhebliche Zunahme des Volumens der bereits bestehenden Läsion; starke Neubildung von Läsionen.

## B EPIDEMIOLOGIE

# MOLEKULARE EPIDEMIOLOGIE

Leitung: Prof. Dr. Markus Scholz

E-Mail: markus.scholz@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeitende: Peter Ahnert, Ronny Dathe, Sylvia Henger, Holger Kirsten, Andreas Kühnapfel, Philine Melzow, Janne Pott, Markus Löffler, Markus Scholz



Die Entwicklung großer Kohortenstudien mit tiefgehender molekularer Charakterisierung ist eine Grundvoraussetzung für Forschungsprogramme zur Aufklärung der Ursachen komplexer Erkrankungen. Die Arbeitsgruppe „Molekulare Epidemiologie“ baut solche Studien auf beziehungsweise beteiligt sich an deren Aufbau. Hierzu gehört die Entwicklung und Durchführung molekularer Messprogramme sowie der Aufbau von Analysepipelines zur Qualitätssicherung, Integration, Management und Auswertung der hochdimensionalen Daten.

## EINLEITUNG

Das molekulare Forschungsprogramm der Arbeitsgruppe Genetische Statistik und Biomathematische Modellierung basiert auf umfangreichen Daten großer epidemiologischer und klinischer Beobachtungsstudien. Diese wurden von uns größtenteils selbst mit aufgebaut, um für unsere Forschungen geeignete molekulare und phänotypische Charakterisierungen zur Verfügung zu haben. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Planung, der Durchführung, dem Qualitätsmanagement und der Datenintegration der betreuten Studien. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die molekulare Charakterisierung der Probanden und Patienten gelegt. Dazu wählt unsere Arbeitsgruppe für entsprechende Fragestellungen geeignete Probanden und Proben sowie die molekulare Messtechnik aus. Nach den Messungen werden die molekularen Daten integriert, aufbereitet und für Auswertungsprojekte zur Verfügung gestellt. Derzeit verwalten wir nahezu sämtliche molekularen Daten der LIFE-Studien sowie der PROGRESS-Studie und wirken aktiv in der Expertengruppe der NAKO-omics mit. Darüber hinaus haben wir bereits in der Planungsphase Einfluss auf die phänotypische Charakterisierung der Probanden genommen. So konzipierten wir das Untersuchungsprogramm zur Erfassung des Gefäßstatus in LIFE-Adult, die Nachuntersuchungen in LIFE-Heart und das gesamte Untersuchungs- und Erhebungsprogramm der PROGRESS-Studie mit. Mitglieder der Arbeitsgruppe sind zudem in den Expertengruppen der NAKO zu Gefäßerkrankungen, Infektionskrankheiten, Nierenerkrankungen und zur Anthropometrie aktiv vertreten.

## LIFE-HEART

Die LIFE-Heart-Studie rekrutierte von 2006 bis 2014 insgesamt 7.000 Patienten des Herzzentrums Leipzig mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung, manifester Herzerkrankung oder Myokardinfarkt. Ziel der Studie ist es, molekulare und umweltbezogene Faktoren der koronaren Herzerkrankung aufzudecken. Die Studie wurde von der Roland-Ernst-Stiftung und ab 2011 durch das LIFE-Forschungszentrum gefördert. Bei allen Patienten wurde eine Koronarangiographie durchgeführt sowie der allgemeine Gefäßstatus und die Gesundheit des Herz-Kreislauf-Systems erfasst. Die Kohorte ist molekular und labormedizinisch tiefgehend charakterisiert, die größte koronarangiographisch charakterisierte Kohorte in Deutschland und eine der größten weltweit (Scholz et al, Int J Epidemiol, 2020).

Um die Progression kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse als Spätfolge zu verstehen, wurden im Jahre 2012 und 2014 postalische Nachbefragungen durchgeführt und ausgewertet. Von März 2019 bis März 2022 wurden ca. 800 LIFE-Heart-Patienten erneut in die Studienambulanz eingeladen und im Rahmen einer von der Roland-Ernst-Stiftung geförderten Studie zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) umfassend untersucht.

Parallel zu dieser Studie fand für alle anderen Patienten von Dezember 2019 bis April 2022 ein umfassendes postalisches Follow-Up statt, bei dem neben kardiovaskulären Ereignissen auch Informationen zur Medikamenteneinnahme, zum Lebensstil und zur Lebensqualität sowie zu psychischen Aspekten erhoben wurden. Studienbegleitend wurden regelmäßig Todesfallrecherchen im sächsischen Melderegister durchgeführt, die bisher ca. 1800 Patienten der Basiserhebung als verstorben identifizierten.

Unsere Arbeitsgruppe betreute die Studie von Anfang an in Bezug auf Datenqualitätsmanagement, Datenbankerstellung und Vorverarbeitung der molekularen Daten. Zudem wurden einige bedeutende Forschungsergebnisse basierend auf Daten der LIFE-Heart-Studie erzielt. So konnten z. B. genetische Modifikatoren der Genexpression (Kirsten et al, Hum Mol Genet, 2015) und des Metaboloms (Burkhardt et al, PLoS Genet, 2015) identifiziert und metabolische Faktoren der Herzinsuffizienz aufgedeckt werden (Beuchel et al, Mol Metab, 2019).

## LIFE-ADULT

Der Aufbau der bevölkerungsbezogenen LIFE-Adult Studie (PI: Markus Löffler) wurde von Anfang an von unserer Arbeitsgruppe mitgestaltet. Ein Schwerpunkt lag auf der Etablierung des vaskulären Untersuchungsprogramms. Hierzu wurden Messprogramme entwickelt, Geräte in Pilotstudien getestet und verglichen, Standard-Operating Procedures entwickelt, Personal geschult und monitort sowie Datenqualitätsanalysen durchgeführt. Ein weiterer Schwerpunkt war die Etablierung der 3D-anthropometrischen Vermessung der Probanden mittels Bodyscanner und die Entwicklung und Einführung von Fragebögen zur Infektionsneigung.

Darüber hinaus wurden die molekularen Messprogramme der Studie von uns mit konzipiert. Dies umfasste die Planung der Genetik-, Genexpressions- und Proteommessungen. Die Rohdaten wurden qualitätskontrolliert, integriert und für Auswertungen zur Verfügung gestellt. Einige wichtige eigene Forschungsarbeiten konnten mit den Daten der LIFE-Adult Studie realisiert werden. Beispiele hierfür sind die Untersuchung der Reliabilität der 3D-Anthropometrie (Kuehnappel et al, Sci Rep, 2016), die Identifizierung genetischer Varianten, die das Risiko für Plaques in der Halsschlagader erhöhen (Pott et al, Atherosclerosis, 2017) und eine umfassende Untersuchung des Einflusses umwelt- und lebensstilbasierter Faktoren auf das Metabolom (Beuchel et al, Mol Metab, 2019).

## NAKO

An der Nationalen Kohorte beteiligen wir uns durch die aktive Mitarbeit in Expertengruppen. Mitglieder der Arbeitsgruppe sind in den Expertengruppen zu kardiovaskulären Erkrankungen, Infektionserkrankungen, Nierenerkrankungen und 3D-Anthropometrie vertreten. Der Schwerpunkt unserer Arbeit in der NAKO liegt im Bereich der molekularen Hochdurchsatzdaten im Rahmen der Expertengruppe „Omics“. Hier wurde von uns das genetische Messprogramm mitkonzipiert, ein Custom-Array-Design für die SNP-Messungen entwickelt sowie ein Konzept für Transkriptom-Untersuchungen erstellt. Kürzlich konnte ein Pilotprojekt zur Genotypisierung der NAKO-Probanden realisiert werden. Darauf aufbauend entwickeln wir Pipelines zur Analyse und Vorverarbeitung der Rohdaten aus den genetischen Messungen und für anschließende genetische Assoziationsstudien.

## PROGRESS

Das Netzwerk PROGRESS (Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe

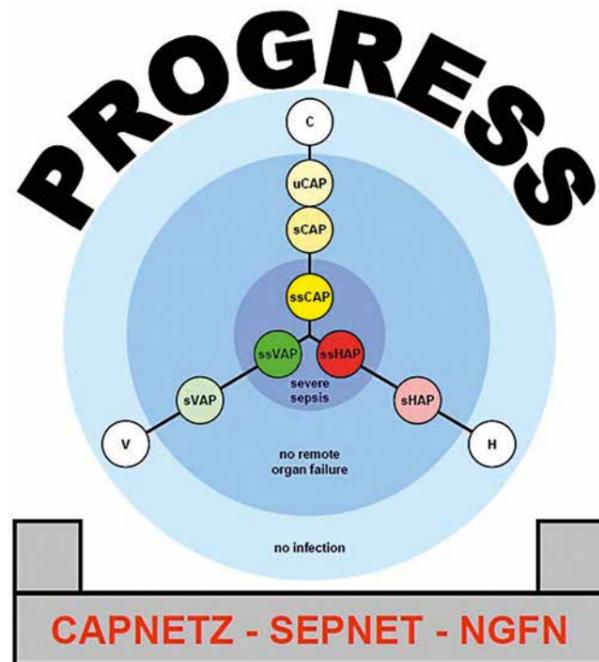


Abbildung 1: Logo der PROGRESS-Studie. PROGRESS entstand als Kooperationsprojekt der Studiengruppen Ambulante Pneumonie (CAPNETZ), Sepsis (SEPNET) und des Nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFN) zur Erforschung der Krankheitsdynamiken bei Pneumonien (Copyright: Prof. Suttrop/Charité)

Sepsis) und die gleichnamige multizentrische Studie wurden im Rahmen einer Förderlinie zur Erforschung der angeborenen Immunität gegründet (BMBF-Förderung von 2008 bis 2020). Seit 2017 werden die Aktivitäten von PROGRESS durch das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) in Form einer assoziierten Partnerschaft unterstützt. Ziel von PROGRESS ist es, die interindividuelle Variabilität der Immunantwort bei ambulant erworbener Pneumonie (Community Acquired Pneumonia, CAP) klinisch und molekular zu untersuchen, den Einfluss dieser Variabilität auf den Verlauf der Erkrankung zu verstehen sowie diesen anhand molekularer und klinischer Parameter vorherzusagen.

Wir unterstützen die inhaltliche Entwicklung des Projektes von Beginn an und pflegen die zentrale Studiendatenbank und das elektronische Datenfernabgabesystem, sind verantwortlich für das Datenmanagement und die Qualitätssicherung, unterstützen die Studienzentren bei der Dateneingabe und Probenlogistik und bearbeiten externe Anfragen zu Auswertungsprojekten. Darüber hinaus führen wir statistische und bioinformatische Auswertungen gemeinsam mit unseren Projektpartnern oder in Eigenforschung durch, insbesondere bezüglich hochdimensionaler molekularer Daten.

So konnten wir beispielsweise zeigen, dass der Schweregrad der CAP gut operationalisiert werden kann (Ahnert et al, Crit Care, 2019). Erste Ergebnisse zu Metabolom- und Proteom-Signaturen als Biomarker für einen schweren Verlauf waren ermutigend (Salazar et al, J Proteomics, 2020). Derzeit werden die Schutzrechte für eine Transkriptomsignatur gesichert. Für verschiedene Zytokine konnten kausale Effekte auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen werden

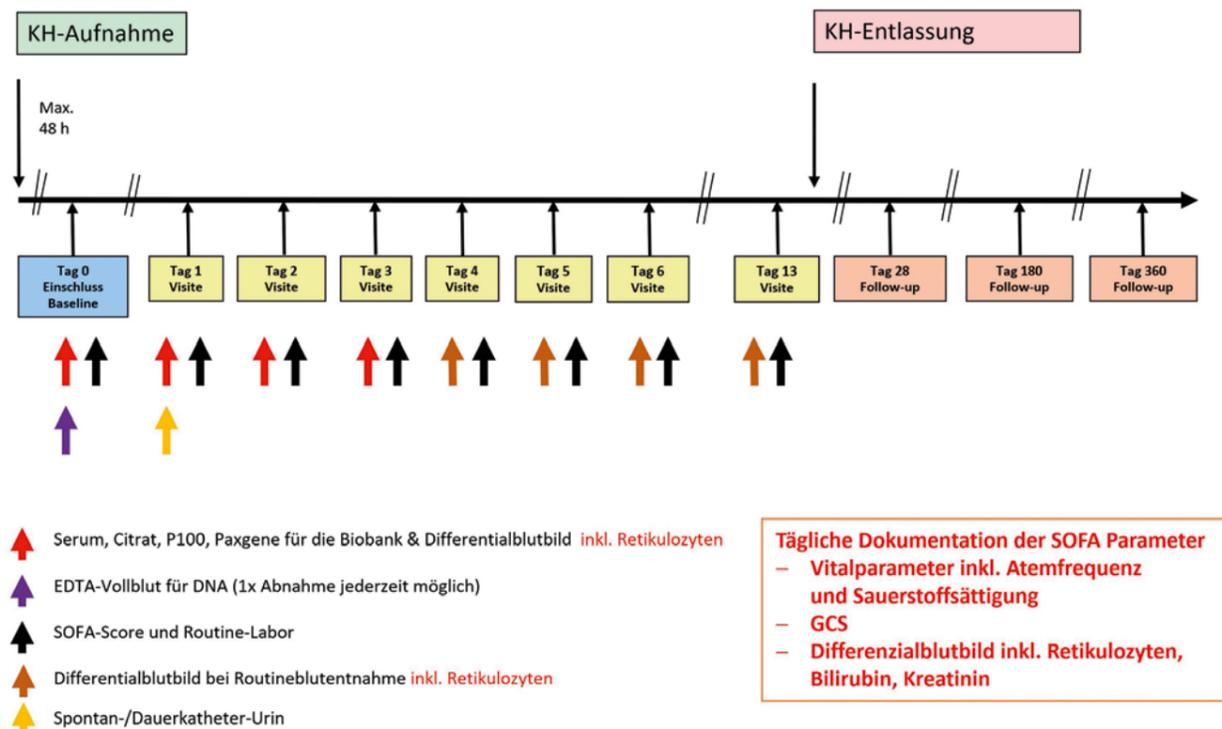


Abbildung 2: Studienablauf in PROGRESS Hospitalisierte Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie werden rekrutiert und longitudinal nachverfolgt. Während des Krankenhausaufenthalts erfolgen wiederholte Abnahmen von Biomaterialien sowie Erfassungen der Krankheits schwere. Nach Entlassung wird der Vitalstatus der Patienten bis zu einem Jahr weiterverfolgt. (Copyright: IMISE)

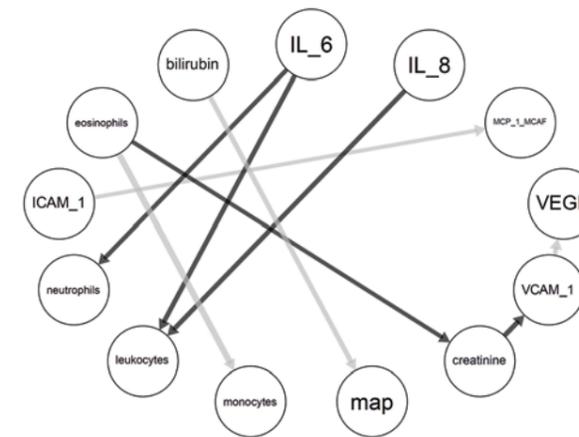


Abbildung 3: Ergebnisse der Analysen von Zytokindaten aus PROGRESS: Es wurden Zeitreihen verschiedener Zytokine bei PROGRESS-Patienten erhoben und Zusammenhänge zwischen diesen sowie zwischen Zytokinen und klinischen Parametern mittels komplexer statistischer Modelle ausgewertet. Dargestellt sind kausale Beziehungen, die aus den statistischen Modellen extrahiert wurden (schwarz: positiver Zusammenhang, grau: negativer Zusammenhang, Pfeildicke: Stärke des Zusammenhangs). (Copyright: Publikation PMID 32896803)

(Kühnapfel et al, Genes, 2022). Die in PROGRESS gewonnenen Daten und Erkenntnisse bilden zudem die Grundlage für die Bewertung der Relevanz von Ergebnissen aus verschiedenen Tierexperimenten und bilden die Basis für die systemmedizinischen Folgeprojekte CAPSyS und SYMPATH.

### PROVID

Mit Beginn der COVID-19 Pandemie haben wir unsere Forschungsaktivitäten im Bereich Atemwegsinfektionen neu ausgerichtet, um dieser neuen Herausforderung zu begegnen. Im Rahmen der Förderrichtlinie zu zoonotischen Infektionskrankheiten haben sich dazu das PROGRESS Netzwerk und die CAPNETZ Stiftung mit der besonderen virologischen und immunologischen Expertise an der Charité zum PROVID zusammengeschlossen.

Infektionen mit dem neuartigen schweren akuten respiratorischen Syndrom – Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) manifestieren sich mit einem breiten Spektrum klinischer Präsentationen, von asymptomatischen Infektionen der oberen Atemwege über unkomplizierte Pneumonien bis hin zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und hoher Letalität. Ziel der Aktivitäten in PROVID ist es, einen Beitrag zur Verbesserung des klinischen Managements und zur Entwicklung neuer Therapien zu leisten. Da sich die COVID-19-assoziierte Pneumonie in relevanten Details von bekannten Pneumonieformen unterscheidet, sollen wirts- und virusabhängige Mechanismen, mit dem klinischen Erscheinungsbild von COVID-19 assoziiert werden, um die Patientenversorgung durch Fortschritte in der Risikostratifizierung und im klinischen Management zu verbessern.

Unsere Arbeitsgruppe trägt mit ihrer mathematisch-statistischen Expertise zur Identifizierung klinischer und molekularer Prädiktoren der COVID-19 Progression bei, z. B. durch Analysen von Einzelzell-

Sequenzierungsdaten (Pennitz et al, Eur Respir Rev, 2022), unterstützt die Rekrutierung über die PROGRESS Plattform und erarbeitet systembiologische Modelle, wie z. B. ein COVID-19 Hamstermodell.

### FÖRDERUNGEN UND PUBLIKATIONEN:

Die Arbeitsgruppe finanziert sich hauptsächlich durch Mittel des BMBF sowie durch die DFG, die EU, das Land Sachsen, das DZL und durch Industriegelder. In den letzten drei Jahren wurden mehr als 100 Publikationen erzielt.

## C SYSTEMBIOLOGIE / MODELLE

# KRANKHEITS- UND EPIDEMIEMODELLE

Leitung: Prof. Dr. Markus Scholz

E-Mail: markus.scholz@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeitende: Yuri Kheifetz, Sibylle Schirm, Matthias Horn, Holger Kirsten,  
Marie Zech, Markus Scholz



Die Arbeitsgruppe entwickelt biomathematische Modelle von Krankheiten und Therapien, mit dem Ziel, mittels gezielter Modellsimulationen zu verbesserten beziehungsweise individualisierten Therapiekonzepten zu gelangen. Dazu werden Krankheitsmechanismen mittels physiologischer Annahmen in mathematische Gleichungen überführt sowie umfangreiche Daten aus Literatur, klinischen und tierexperimentellen Studien verwendet. Ein weiterer Schwerpunkt ist die epidemiologische Modellierung von Atemwegsinfektionen.

### EINLEITUNG

Für viele akute und chronische Erkrankungen gibt es einen kontinuierlichen Zuwachs an Behandlungsoptionen. Die Optimierung dieser Optionen und deren Individualisierung können im Rahmen klinischer Studien nicht mit vertretbarem zeitlichem und finanziellem Aufwand geleistet werden, sondern erfordern neue wissenschaftliche Ansätze. Wir verfolgen das Ziel, mechanistische, das heißt auf kausalen Zusammenhängen beruhende Krankheits- und Therapiemodelle zu entwickeln, mit denen neue Therapievarianten simuliert und deren Wirkungen im Körper vorhergesagt werden können. Dazu ist es notwendig, möglichst realistische Modelle zu entwickeln, die die wesentlichen Mechanismen abbilden und klinisch anwendbar sind. Hierzu werden die Modelle auf der Grundlage großer Datensätze von Patienten aus oft mehreren Studien und unter Einbeziehung des publizierten Wissens über die wesentlichen Krankheitsmechanismen entwickelt. Gelegentlich werden die Modellierungen von entsprechenden Arbeiten an Tieren begleitet, für die häufig eine bessere Datenlage zu verzeichnen ist.

Ein wesentliches Ziel der Modellierung ist die Entwicklung individueller Modellvorhersagen. Dazu entwickeln wir geeignete Parametrisierungsansätze, die zum Teil auf Methoden der künstlichen Intelligenz basieren. Zudem arbeiten wir eng mit Initiativen der Medizininformatik, wie z. B. SMITH zusammen, um Ansätze der modellbasierten Entscheidungsfindung in die klinische Praxis zu überführen. Hauptanwendungen sind Modellierungen in den Bereichen Erkrankungen des blutbildenden Systems, Atemwegsinfektionen und Atherosklerose.

Neben mechanistischen Krankheitsmodellen beschäftigen wir uns auch mit der Modellierung von Epidemien und entsprechenden Gegenmaßnahmen. Hier werden im Rahmen verschiedener Verbundforschungsprojekte und Kooperationen Modelle für Pneumokokken-Pneumonie, Influenza und COVID-19 entwickelt. Methoden der künstlichen Intelligenzentwicklung, wie Transfer-Lernen und verstärktes Lernen werden entwickelt und zur Parametrisierung der Epidemie-Modelle auf verschiedenen Skalen angewendet.

### MODELLE DER BLUTBILDUNG

Die Schädigung der Blutbildung (Hämatopoese) ist eine der wichtigsten dosislimitierenden und therapieverzögernden Nebenwirkungen von Chemotherapien, die zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden. Um diese Nebenwirkungen zu mildern, werden Patienten routinemäßig mit Bluttransfusionen oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren behandelt. Aufgrund des komplexen Zusammenspiels zwischen den zytotoxischen Effekten der Chemotherapie und den stimulierenden Wirkungen verschiedener Wachstumsfaktoren ist ein optimales Behandlungsmanagement unter Berücksichtigung aller relevanten Faktoren eine schwierige medizinische Aufgabe. Um die entsprechenden Therapie-Effekte zu simulieren, hat unsere Arbeitsgruppe in der Vergangenheit Modelle der verschiedenen Blutlinien, Wachstumsfaktorgaben und Chemotherapie-Wirkungen entwickelt (z. B. Schirm et al, Theor Biol Med Model, 2014; Schirm et al, J Cancer Res Clin Oncol, 2018), die eine Simulation verschiedener Behandlungsmodalitäten ermöglichen.

Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität limitieren kleine Patientengruppen mit besonders starken Nebenwirkungen

die Dosierungen für große Patientenkollektive. Kürzlich konnten wir das Lernprinzip der virtuellen Partizipation entwickeln, um individuelle Parametrisierungen aus der Kombination individueller Zeitverlaufsdaten mit Populationsdaten schätzen und somit individuelle Therapieverläufe vorzusagen (Kheifetz et al, PLoS Comput Biol, 2019). In einer Folgestudie konnten wir zeigen, dass dieser Ansatz tragfähig ist und eine deutlich bessere Vorhersageleistung erzielt als alternative Ansätze (Kheifetz et al, Br J Clin Pharmacol, 2021). Dieses Prinzip wird derzeit zu einem individualisierten integralen Modell der Blutbildung weiterentwickelt. Dies soll perspektivisch eine universelle Modellierungsplattform zur Simulation der individuellen Dynamiken von Blutzellen unter verschiedenen chemotherapeutischen und adjuvanten Behandlungsszenarien ermöglichen.

In dem kürzlich im Rahmen der BMBF-Förderlinie "Computational Life Science" eingeworbenen Projekt "ChemoToxAI" untersuchen wir darüber hinaus die Möglichkeit der Modellverbesserung mittels Verknüpfungen mechanistischer Modellansätze und Verfahren der künstlichen Intelligenz. Der hierbei entwickelte Lernansatz soll auch auf andere Modellierungsaktivitäten der Arbeitsgruppe, wie z. B. die Modellierung von Epidemien, übertragen werden.

### MODELLE VON INFEKTIONEN DER ATEMWEGE

Die Lungenentzündung ist weltweit eine der häufigsten Todesursachen. Der Krankheitsverlauf ist hochdynamisch. Bei einem relevanten Anteil der Patienten kann es innerhalb weniger Stunden zu einer unerwarteten, schwer vorhersehbaren kritischen Verschlechterung kommen. Neben der antibiotischen Therapie werden neuartige Begleittherapien entwickelt. Deren Mehrwert muss in präklinischen und klinischen Studien untersucht und entsprechende Therapie-schemata vor der Einführung in die klinische Praxis optimiert werden. Diese Prozesse unterstützen wir mittels biomathematischer Modellansätze an Mensch und Tier.

So haben wir ein biomathematisches Modell der Immunantwort während einer Infektion mit Streptococcus pneumoniae in Mäusen entwickelt, das die Ergebnisse verschiedener Behandlungsschemata unter anderem von Antibiotika oder neuen Therapieansätzen wie dem neuartigen C5a-Inaktivator NOX-D19, vorhersagt (Schirm et al, PLoS One, 2020). Das Modell beschreibt die Dynamiken und Wechselwirkungen der Pneumokokken-Population in der Lunge, relevanter Immunzellen und Zytokinen der Immunantwort. Zudem wird auch die Barrierefunktion der Lunge modelliert, die entscheidend dafür ist, ob eine Infektion lokal begrenzt bleibt oder sich im Körper ausbreitet. Das Modell wurde auf Basis umfangreicher experimenteller Daten unseres Projektpartners Charité im Rahmen des BMBF-Verbundprojektes CAPSyS entwickelt.

Derzeit übertragen wir diesen Modellierungsansatz auf Infektionen mit dem SARS-CoV-2 Virus im Hamster. Dabei können wir auf Dynamiken einzelzellbasierter Expressionsmessungen aus Lungen erkrankter Tiere zurückgreifen, die es uns ermöglichen, die verschiedenen, an der Immunreaktion beteiligten Zellen und ihre Aktivitäten zu verstehen und zu beschreiben.

### MODELL DER ATHEROSKLEROSE IN MÄUSEN

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, allen voran die Athero-

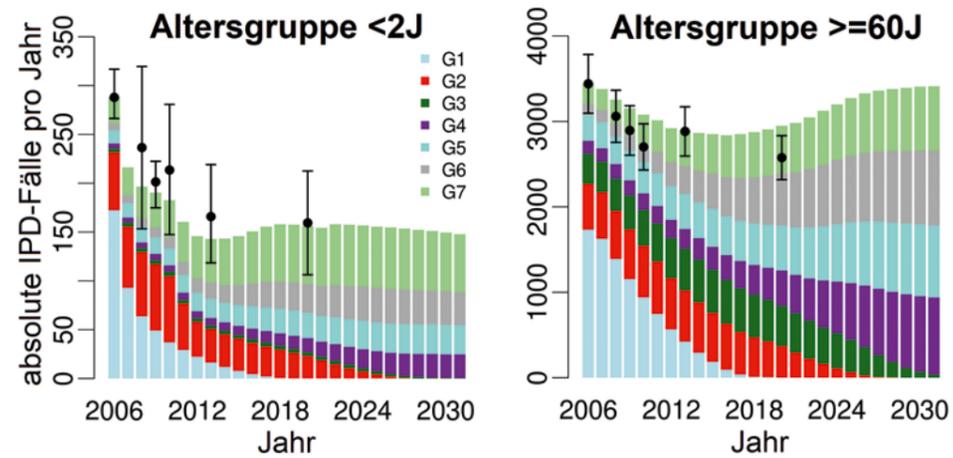


Abbildung 1: Prognose der durch verschiedene Serotypgruppen verursachten Fälle invasiver Pneumokokken-Erkrankungen. Die Vorhersagen beruhen auf einem epidemiologischen Modell. Aus Publikation PMID: 36791091 (Copyright: Erstellt am IMISE / Matthias Horn)  
In ähnlicher Form erschienen in <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281261> (PMID: 36791091); (Copyright © 2023 Horn et al)

Ernährungs- und Behandlungsbedingungen, wie lipidsenkende Medikamente oder Antibiotika. Bekannte biologische Mechanismen der Plaque-Bildung und der Immunreaktion wurden dabei als gewöhnliche Differentialgleichungen dargestellt (Schirm et al, PLoS One, 2022). Das Modell beschreibt die Dynamik relevanter Immunzellen und Lipidspezies in atherosklerotischen Läsionen und den Grad des Gefäßverschlusses durch wachsende Plaques. Unbekannte Modellparameter wurden durch Anpassung der Vorhersagen der Modellsimulationen an Zeitreihendaten der Mausexperimente bestimmt. Das Modell kann z. B. verwendet werden, um die Entwicklung von Plaques unter alternativen Behandlungsplänen mit kombinierten antibiotischen, immunmodulierenden und lipidsenkenden Medikamenten sowie unter fettreicher oder normaler Ernährung vorherzusagen. Wir planen, dieses Modell auf die Situation beim Menschen zu übertragen.

Einschränkungen und die Wirkung der Impfungen werden ebenfalls berücksichtigt. Besonderes Augenmerk wurde auf die Parametrisierung der Modelle gelegt. Da die Daten stark verzerrt sind, haben wir spezielle Bayesianische Methoden entwickelt, um diese Verzerrungen bei der Modellierung in geeigneter Weise zu berücksichtigen (Kheifetz et al, Viruses, 2022).

Diese Methoden werden kontinuierlich weiterentwickelt, um z. B. Vorhersagen auf regionaler Ebene zu ermöglichen. Darüber hinaus beschäftigen wir uns im Rahmen des vom BMBF geförderten Projekts PROGNOSIS mit den Auswirkungen des Infektionsgeschehens auf die medizinische Versorgung.

Diese Arbeiten werden im Rahmen des vom BMBF geförderten SYMPATH-Projektes durchgeführt.

**EPIDEMIEMODELLE**

Ein wichtiges Arbeitsgebiet unserer Gruppe ist die epidemiologische Modellierung von Infektionskrankheiten der Atemwege. In den von uns entwickelten Modellen werden die Mechanismen der Erregerübertragung, einschließlich der Verdrängungseffekte durch neu auftretende Varianten abgebildet. Weiterhin werden altersabhängige Kontaktmuster in der Bevölkerung betrachtet, die durch nicht-pharmazeutische Interventionen (z. B. gesetzliche Kontaktbeschränkungen) verändert sein können. Schließlich werden auch Impfungen und die Abnahme der Immunisierung modelliert.

Ein Beispiel für diese Art der Modellierung ist die Beschreibung der Dynamik verschiedener Pneumokokken-Serotypen, die zu ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) und invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) führen können. Immunologisch werden ca. 100 Serotypen des Bakteriums unterschieden. Durch Impfprogramme mit verschiedenen Impfstoffen konnten einige Serotypen sowohl hinsichtlich Trägerschaften als auch Erkrankungen zurückgedrängt werden. Neue Impfstoffe wie PCV15 und PCV20 decken ein breiteres Erregerspektrum ab. Um vorherzusagen, wie sich die Verteilung der verschiedenen Serotypen in Deutschland in den nächsten Jahren entwickeln wird und damit das Potenzial zur Verhinderung schwerer CAP- und IPD-Fälle durch die neuen Impfstoffe abzuschätzen, haben wir in Zusammenarbeit mit der Firma Pfizer Pharma GmbH ein entsprechendes Modell etabliert. Wir sagen voraus, dass bei Beibehaltung der derzeitigen Impfempfehlungen, d. h. ohne Einführung der neuen Vakzine, in etwa 10 Jahren fast ausschließlich Serotypen auftreten werden, die durch die aktuellen Impfstoffe nicht abgedeckt werden, so dass diese ihre Wirksamkeit verlieren. Der stärkste Anstieg wird dabei bezüglich derjenigen Serotypen vorhergesagt, die durch PCV15 und PCV20 abgedeckt werden. Diese könnten deshalb die derzeitigen Impfstoffe wirksam ersetzen.

Des Weiteren entwickelten wir ein Modell zur Beschreibung der COVID-19-Pandemie. Das Modell beschreibt die Dynamik verschiedener immunologischer Zustände und Schweregrade der Infektion (z. B. suszeptibel, infiziert, hospitalisiert, verstorben) in der Bevölkerung für verschiedene Altersgruppen. Das parallele Auftreten von Varianten, die Veränderungen im Kontaktverhalten aufgrund von

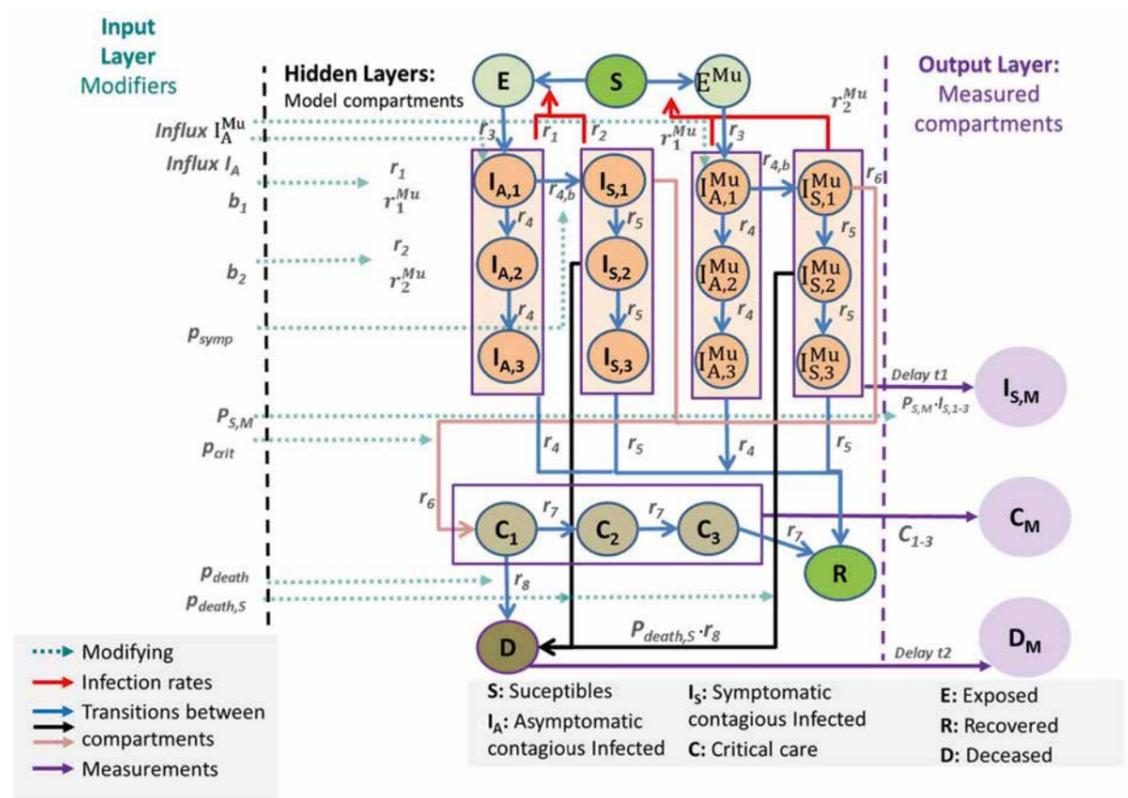


Abbildung 2: Schema des in der Arbeitsgruppe entwickelten epidemiologischen Modells zu SARS-CoV-2. Zur Parametrisierung wurde das Modell in ein sogenanntes Input-Output Nonlinear Dynamical System integriert. Die Eingabeebene beschreibt Interventionen, die versteckte Ebene das epidemiologische Modell und die Ausgabeebene Beobachtungsdaten. Aus Publikation PMID: 35891447 (Copyright © 2022 by the authors)

sklerose, sind weltweit die häufigste Todesursache. Wir entwickeln biomathematische Modelle der zugrundeliegenden Krankheits- und Therapieprozesse, die zur Entwicklung und Verbesserung von

Präventions- und Behandlungskonzepten der Atherosklerose beitragen sollen. Dies wurde zunächst für die Maus realisiert, basierend auf Daten aus Tierexperimenten zu verschiedenen

C SYSTEMBIOLOGIE / MODELLE

# SYSTEMBIOLOGIE DES DARMS

Leitung: Dr. Joerg Galle  
E-Mail: galle@izbi.uni-leipzig.de

Wissenschaftliche Mitarbeitende: Dr. Dr. Karen Rother\*, Dr. Marianne Quaas\*,  
Dr. Maria Herberg\*, Dr. Torsten Thalheim\*, Dr. Peter Buske\*



Unsere vom BMBF geförderte Nachwuchsgruppe beschäftigt sich mit der Systembiologie des Darmepithels. Thema waren die Selbstorganisationsprinzipien von Stammzellen und differenzierten Zellen im Gewebe, deren Interaktion mit einander und mit dem umgebenden Bindegewebe.

## HINTERGRUND:

Vor mehr als 25 Jahren wurde am IMISE begonnen, die Regeneration von Darmgewebe zu analysieren und zu modellieren (Loeffler et al., J. Theor. Biol. 1997, doi: 10.1006/jtbi.1996.0340). Diese Arbeiten bauten auf Ergebnissen der Kooperation von Markus Loeffler mit Christopher Potten (Manchester) auf (Potten & Loeffler, J. Theor. Biol. 1987, doi: 10.1016/s0022-5193(87)80136-4). Im Fokus der Untersuchungen standen Fragen nach dem Erhalt und der Spezifikation der Stammzellen des Darms. Die Arbeiten waren in den Folgejahren maßgeblich an einem Paradigmenwechsel, von der Idee einer streng hierarchischen hin zu der einer flexiblen Organisation dieser Prozesse, beteiligt. Diese Ergebnisse bildeten die Grundlage des ersten 3D-Modells der intestinalen Krypte, das in Zusammenarbeit mit Hans Clevers (Utrecht) entwickelt wurde (Buske et al., PLoS Comput Biol. 2011, doi: 10.1371/journal.pcbi.1001045). Im Zeitraum von 2014–19 wurden diese Arbeiten am IZBI in der BMBF-finanzierten Nachwuchsgruppe INDRA fortgesetzt. Das Ziel der Gruppe war es, in einem erweiterten Modell nunmehr auch Aspekte der neonatalen Entwicklung, der Regeneration nach Schädigung und der Alterung des Darmgewebes zu beschreiben und damit ein mechanistisches Verständnis der gesamten Darmorganisation wesentlich voranzubringen. Hierüber soll im Folgenden kurz berichtet werden.

## DAS PROJEKT INDRA:

In Kooperation mit den Projektpartnern Gabriela Aust (Leipzig) und Michal-Ruth Schweiger (Köln) kombinierten wir erfolgreich experimentelle und theoretische Forschungsansätze. Experimentell wurden intestinales Gewebe und abgeleitete Organoide auf zellbiologischer und molekularer Ebene charakterisiert. Schwerpunkt der molekularen Charakterisierung waren dabei Sequenzierungen der Transkripte und der Histon-Modifikationen H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3 und H3K36me3. Basierend auf diesen Daten wurde das 3D-Computermodell der Darmkrypte zu einem echten Multiskalenmodell weiterentwickelt, das verschiedene Ebenen transkriptioneller Regulation kombiniert (Abb.1). Parallel wurden exakte Methoden zur Modellierung flexibler Gewebsformen entwickelt und in das Multiskalenmodell integriert.

## WESENTLICHE ERGEBNISSE:

### 1. SKALENÜBERGREIFENDE WACHSTUMS-REGULATION IM NEONATALEN DARM

Daten zur Kontrolle der neonatalen Entwicklung des Darms gewannen wir aus der Analyse eines genetisch manipulierten Mausstamms, der einen morphologisch normalen Riesendarm

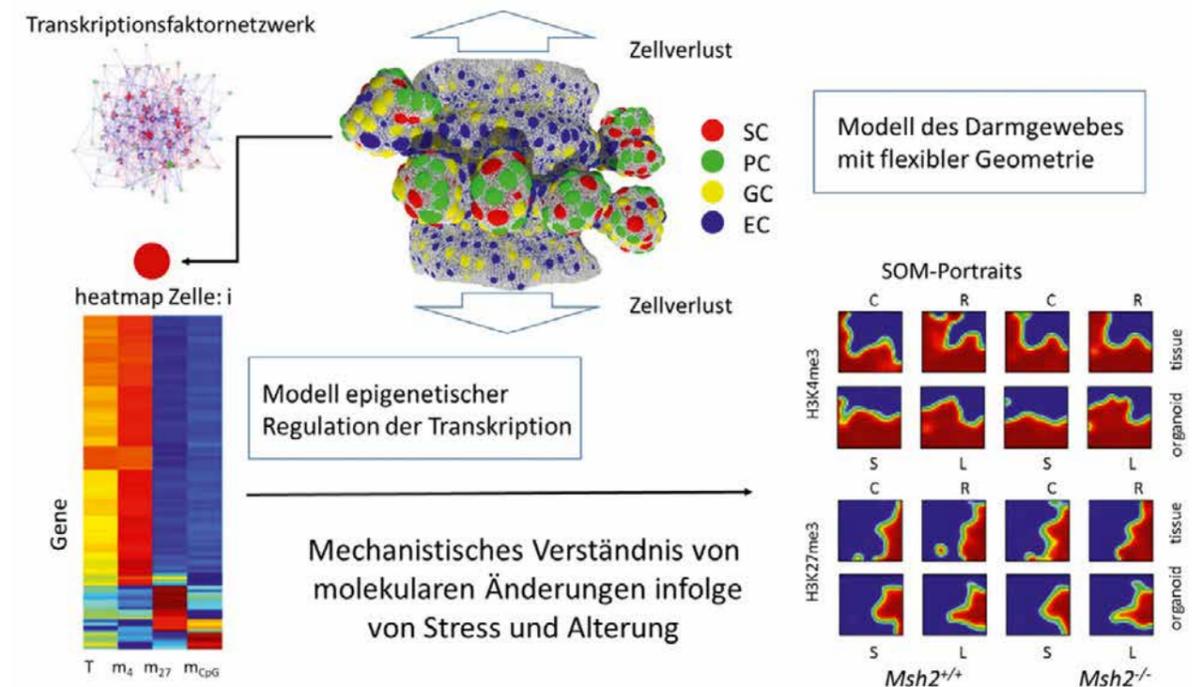


Abbildung 1: **Ergebnisse von INDRA** – Die Einführung flexibler Geometrie des Gewebes (SC: Stammzelle, PC: Panethzelle, GC: Gobletzelle, EC: Enterozyt) und die Beschreibung des Regulationszustandes der Gene einzelner Zellen unter Einbeziehung ihrer Transkription (T), Histonmodifikation (m4: H3K4me3, m27: H3K27me3) und DNA-Methylierung (mCpG) ermöglichte die Interpretation experimentell beobachteter, molekularer Änderungen im Gewebe unter Stress (R: Bestrahlung, C: Kontrolle) und im Organoiden infolge von Alterung (S: Kurzzeit-, L: Langzeitkultur). Dabei wurde auch der Einfluss genetischer Instabilität (Msh2<sup>-/-</sup>: knock-out des Mismatch-Repair-Genes Msh2) untersucht.

entwickelt (transgene Expression von CD97). Dabei konnten wir zeigen, dass die Entwicklung des Riesendarms mit einer unvollständigen Differenzierung des Epithels einhergeht (Hofmann et al., IJMS 2021, doi: 10.3390/ijms22147345). Die Genexpression in diesen Mäusen ist dabei in vielen Aspekten der von intestinalen Organoiden vergleichbar, in denen die Stammzell-expansion durch Wachstumsfaktoren aktiviert ist. Computersimulationen der Darmentwicklung ergaben, dass die beobachtete, normale Morphologie des Riesendarms zwingend eine Regulation der Stammzell-Expansion auf Gewebeebene erfordert. Dies ist ein klarer Hinweis auf eine noch unbekannte, skalenübergreifende Wachstumsregulation im neonatalen Darm.

## 2. EPIGENETISCHE STRESSANTWORT IM ADULTEN DARM

Um das Verhalten des adulten Darmepithels unter Stress zu charakterisieren, studierten wir die Konsequenzen von nicht-letaler Bestrahlung und der Dysfunktion des DNA Mismatch-Reparatursystems (Msh2 knock-out). Die Resultate zeigten, dass beide Arten von DNA-Stress einheitliche Änderungen der Histon-Modifikationsprofile induzieren (Herberg et al., Clin. Epigenetics 2019, doi: 10.1186/s13148-019-0639-8). Die veränderten Profile schützen potentiell vor den Auswirkungen fortgesetzten DNA-Stresses. Es scheint also im Darm eine generische epigenetische Stressantwort zu geben. Mittels Computersimulationen von DNA-Stress konnten wir erklären, warum die epigenetischen Änderungen vorrangig in Genen beobachtet werden, die für die Darmentwicklung essentiell sind.

## 3. EPIGENETISCHE DRIFTEN IM ALTERNDEN DARM

Für Stammzellen des alternden Darms beobachteten wir fortschreitende Änderungen der Wachstumsmuster abgeleiteter Organoiden (Keysselt et al., Oncogene 2017, doi: 10.1038/onc.2016.429.). Computersimulationen legen nahe, dass diese „Driften“ auf Änderungen der DNA-Methylierung dieser Zellen zurückzuführen sind (Thalheim et al., Genes 2018, doi: 10.3390/genes9010017). Experimentell konnten wir erstmals zeigen, dass sich in der Langzeitkultur von Organoiden darüber hinaus auch Histon-Modifikations-Profile ändern (Thalheim et al., Cells 2021, doi: 10.3390/cells10071718). Aus diesen Ergebnissen lassen sich Einschränkungen der medizinischen Anwendung der Organoid-Kultur ableiten.

### RESÜMEE:

Insgesamt wurden 10 Publikationen zur Kernthematik des INDRA-Projektes publiziert. Diese geben Einblick in die Komplexität der Darmorganisation und bestätigen weitgehend die im ersten 3D-Modell der Krypte aufgestellten Hypothesen zur Flexibilität der Stammzellorganisation im Darm. Im Projekt ergaben sich darüber hinaus exzellente externe Kooperationen z. B. zu Fragen der Stammzellalterung mit den Gruppen von Pierre Chambard (Paris, Hamidouche et al., Stem Cells 2017, doi: 10.1002/stem.2514.) und Hartmut Geiger (Ulm, Hageb et al., Life Sci Alliance 2022, doi: 10.26508/lsa.202201408.) und zum Stammzellturnover in der Epidermis mit den Gruppen von Sara Wickström und Carlen M. Niessen (Köln, Miroshnikova et al., Nature Cell Biology 2017, doi: 10.1038/s41556-017-0005-z).

## C SYSTEMBIOLOGIE / MODELLE

# SYSTEMBIOLOGIE VON LYMPHOMEN

Leitung: Prof. Dr. Hans Binder

E-Mail: binder@izbi.uni-leipzig.de

Mitarbeitende: Prof. Dr. Hans Binder, Dr. Markus Kreuz, Prof. Dr. Markus Loeffler, Dr. Henry Loeffler-Wirth

Mit einer von uns weiter entwickelten Methode der Selbst Organisierenden Karten (Self Organising Maps, SOM) konnten wir – basierend auf Daten der genomweiten Genexpression – die Verwandtschaftsbeziehungen zwischen Malignen Lymphomen ermitteln.

Unter dem Begriff „Maligne Lymphome“ wird eine Gruppe von bösartigen Krebserkrankungen zusammengefasst, bei denen es zu einer raschen und unkontrollierten Vermehrung von Zellen des

lymphatischen Systems kommt. Maligne Lymphome sind keine einheitliche Gruppe von Erkrankungen. Man unterscheidet bis zu dreißig Unterarten (Subtypen). Es gibt eine aktuelle Klassifikation der World Health Organisation (WHO), die aber ständig erneuert und erweitert wird. Diese basiert vorrangig auf histo-pathologischen Eigenschaften.

Genetische und molekulare Merkmale gewinnen zunehmend an Einfluss und werden in der Perspektive wohl dominieren. Wissenschaftliche Grundlagen für diese Entwicklung wurden vor mehr als fünfzehn Jahren mit dem deutschlandweiten Konsortialprojekt „Molekulare Mechanismen von Malignen Lymphomen“ (MMML) gelegt. Zu diesem Projekt wurde Markus Löffler von Klinikern und Genetikern eingeladen, eine Datenbank für molekulare Daten aufzubauen und die bioinformatischen Analysen mit Teams am IMISE und IZBI zu übernehmen. Als erstes Ergebnis dieser Arbeit erschien 2006 im „New England Journal of Medicine“ ein Artikel, in dem gezeigt wurde, dass sich die Lymphome in mehrere molekular-unterscheidbare Krankheiten aufteilen, wobei die Genexpression von bestimmten Marker-Genen diese Lymphom-Klassen unterscheiden (Hummel, Bentink et al. 2006). Über die Jahre trug das Konsortium eine einzigartige Fülle von ca. 900 molekular charakterisierten Lymphomen zusammen. Die übliche Herangehensweise bestand dann darin, interessierende Subgruppen zu definieren und passende Fälle aus dem „Datentopf“ zu entnehmen, um in Paarvergleichen neue

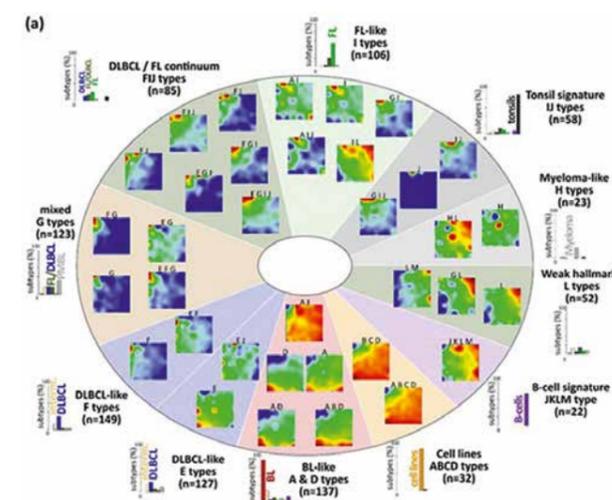


Abbildung 1: Lymphome sind molekular sehr heterogen. Die rot-blau-gefärbten SOM Karten porträtieren Subgruppen von Lymphomen, die im Weiteren mit klinischen und histo-pathologischen Gruppen assoziiert werden konnten (Loeffler-Wirth, Kreuz et al. 2019).

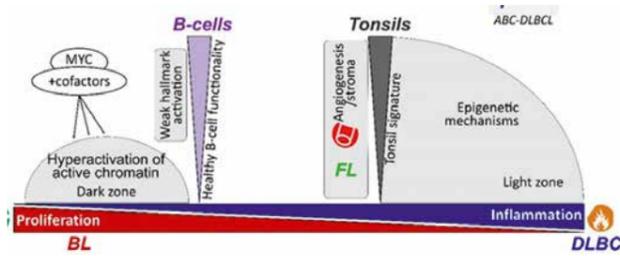


Abbildung 2: Verwandtschaftsbeziehungen von B-Zell-Lymphomen zwischen Burkitts-Lymphomen (BL), Follikulären Lymphomen (FL), Diffusen großzelligen B-Zell Lymphomen (DLBCL) sowie gesunden B-Zellen und Tonsillen-Gewebe her.

Subtypen zu finden und zu analysieren, um z. B. aktivierte Signalwege zu identifizieren und Genexpressionsmarker zu bestimmen.

Am IZBI entstand eine radikal neue Idee, das zusammengetragene reiche Datenmaterial übergreifend zu betrachten: Was „wäre“, wenn alle Lymphomdaten inklusive randständiger B-Zell-Lymphom-Typen, wie Mantelzelllymphome, Follikulärer Lymphome (FL), sowie gesunder Tonsillen als wichtiges Organ des lymphatischen Systems und sogar Lymphom-Zelllinien, in einen Topf geworfen und gemeinsam analysiert werden würden? Diese Idee wurde mit Skepsis aufgenommen, da die traditionelle Auswertphilosophie davon ausging, daß die zusätzlichen Fälle, die eigentlich interessierenden Lymphomtypen „molekular-verunreinigen“ würden und letztlich ein schwer interpretierbarer „Datenpool“ entstünde.

Ein damals junger Postdoc, Henry Löffler-Wirth, nahm sich der Sache an, packte alle fast tausend Datensätze zusammen und analysierte sie mittels Methoden des maschinellen Lernens, bemerkenswerterweise noch vor dem Beginn des Hypes um diese Disziplin. Die speziell entwickelte Methode des SOM-Portraits (SOM bezeichnet die zugrunde liegende Sortiermethode der Selbst Organisierenden Karten) zerlegte die Expression von zehntausenden von Genen in ein Dutzend essenzieller Eigenmodule co-exprimierender Gene, die wohl-definierten Zellfunktionen zugeordnet werden konnten und darüber hinaus, auch als robuste „Meta“-Marker zur Klassifizierung der verschiedenen Lymphom-Typen dienen. Wie von uns erwartet, erhöhte die Verwendung der randständigen Lymphomgruppen die Auflösung der Module im Expressionsraum, weil sie in den Lymphomen schwach ausgeprägte Genexpressionen verstärken und deshalb besser detektierbar machen. Die Ergebnisse konnten im renommierten Journal „Genome Medicine“ publiziert werden (Loeffler-Wirth, Kreuz et al. 2019). Neben der Modularisierung der molekularen Landschaft der Lymphome kamen weitere Stärken des SOM-maschinellen Lernens zum Tragen. Die hochdimensionalen und im Grunde schwer-visualisierbaren Expressionsdaten konnten in leicht-verständliche molekulare Karten transformiert werden. Diese „porträtierten“ die spezifischen Merkmale jedes einzelnen Lymphom-Tumors, und konnten zudem, je nach Interesse, in „mittlere Landschaften“ jedes Lymphom-Subtyps zusammengefasst werden. Darauf basierend konnten wir eine hochaufgelöste Karte von Lymphomentitäten erstellen (Abbildung 1) und, darüber hinaus, Beziehungen der Tumorentwicklung sowie der molekularen Funktionen aufzeigen

(Abbildung 2). Die Ergebnisse dieser Arbeiten fanden hohe Resonanz in der Lymphom-Community und wurden zur Klärung abgeleiteter Fragestellungen, wie die Entzifferung molekularer Details der Keimzentrumsreaktion in den Lymphomtranskriptomen sowie der Verwendung der Genmodule als Subtyp-Klassifikatoren (Loeffler-Wirth, Kreuz et al. 2022) herangezogen.

Unsere Aktivitäten im MMML-Konsortium wurden im International Cancer Genome Consortium (ICGC) weitergeführt, in dem insgesamt über 30 Krebserkrankungen weltweit untersucht wurden und Deutschland unter anderem die Lymphome „beitrug“. Die Ergebnisse wurden 2021 im PanCancer Kontext als Nature-Publikationen veröffentlicht (Campbell, Getz et al. 2020). Die Aufklärung molekularer Ursachen von Krebserkrankungen wurde als Kooperation zwischen IZBI und IMISE auch in größeren Projekten zum Gliom (Weller, Weber et al. 2015; Binder, Willscher et al. 2019), erblichem Darmkrebs (Binder, Hopp et al. 2017), sowie Anwendungen im Rahmen der LIFE-Studie (Engel, Wirkner et al. 2022) sowie im Leipzig Health Atlas (Kirsten, Meineke et al. 2022) fortgeführt.

#### ACKNOWLEDGEMENT:

Förderungen der Deutschen Krebshilfe und BMBF-Förderungen im Programm e:bio Systembiologie von 2008–2022

#### REFERENZEN

- Binder, H., L. Hopp, et al. (2017). „Genomic and transcriptomic heterogeneity of colorectal tumours arising in Lynch syndrome.“ *The Journal of Pathology* 243(2): 242-254.
- Binder, H., E. Willscher, et al. (2019). „DNA methylation, transcriptome and genetic copy number signatures of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas resolve cancer heterogeneity and development.“ *Acta Neuropathologica Communications* 7(1): 59.
- Campbell, P. J., G. Getz, et al. (2020). „Pan-cancer analysis of whole genomes.“ *Nature* 578(7793): 82-93.
- Engel, C., K. Wirkner, et al. (2022). „Cohort Profile: The LIFE-Adult-Study.“ *International Journal of Epidemiology*.
- Hummel, M., S. Bentink, et al. (2006). „A Biologic Definition of Burkitt’s Lymphoma from Transcriptional and Genomic Profiling.“ *N Engl J Med* 354(23): 2419-2430.
- Kirsten, T., F. Meineke, et al. (2022). „The Leipzig Health Atlas – An open platform to present, archive and share bio-medical data, analyses and models online.“ *Methods Inf Med*.
- Loeffler-Wirth, H., M. Kreuz, et al. (2019). „A modular transcriptome map of mature B cell lymphomas.“ *Genome Medicine* 11(1): 27.
- Loeffler-Wirth, H., M. Kreuz, et al. (2022). „Classifying Germinal Center Derived Lymphomas-Navigate a Complex Transcriptional Landscape.“ *Cancers* 14(14): 3434.
- Weller, M., R. G. Weber, et al. (2015). „Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups.“ *Acta Neuropathologica* 129(5): 679-693.

#### D KONZEPTIONELLE GRUNDLAGEN

## NACHWUCHSGRUPPE TERMINOLOGIE- UND ONTOLOGIE-BASIERTE PHÄNOTYPISIERUNG (TOP)

Leitung: Dr. Alexandr Uciteli  
E-Mail: uciteli@imise.uni-leipzig.de

Wissenschaftlich Mitarbeitende: Christoph Beger, Franz Matthies, Ralph Schäfermeier



Die Nachwuchsgruppe arbeitet an der Entwicklung eines Ontologie-basierten Frameworks zur Bestimmung und Analyse von Phänotypen (Phänotypisierung). Dabei bilden die im Rahmen der Medizininformatik-Initiative verfügbaren Daten der Datenintegrationszentren die Grundlage. Die entwickelten Modelle und Algorithmen werden in einem Webportal veröffentlicht und durch standardisierte Schnittstellen und Formate verfügbar gemacht.

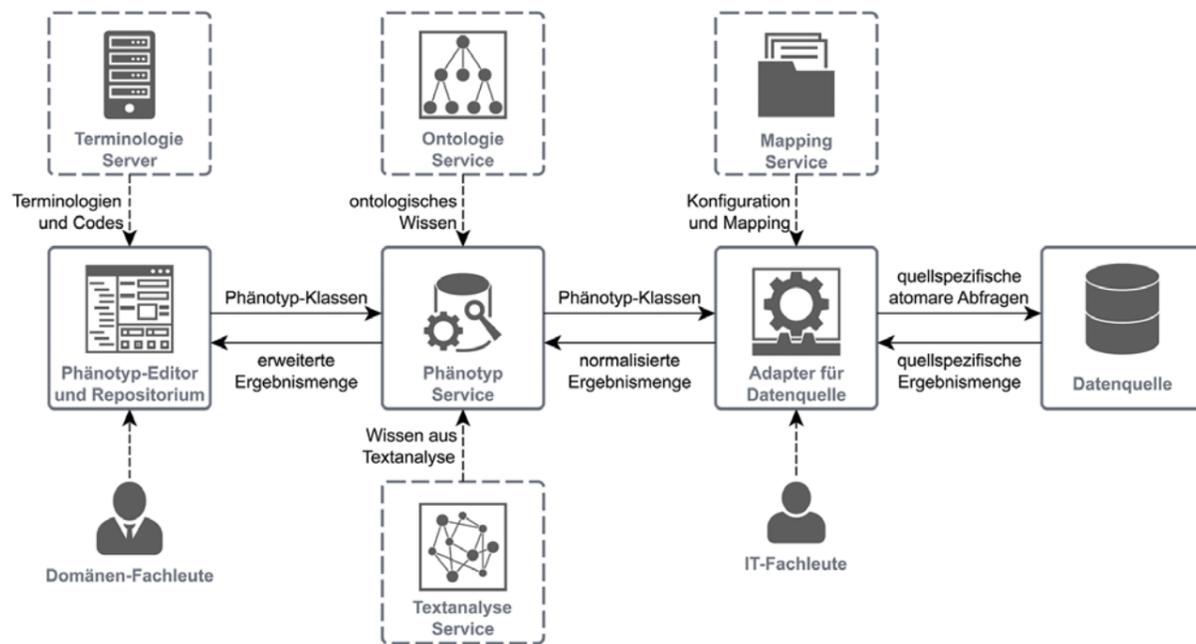


Abbildung 1: Architektur des TOP Frameworks

### ZIELE DER NACHWUCHSGRUPPE INNERHALB DER MEDIZININFORMATIK-INITIATIVE (MII)

Ziel des Förderkonzepts Medizininformatik<sup>1</sup> ist die Unterstützung der medizinischen Forschung und die Verbesserung der Versorgung von Patientinnen und Patienten durch IT-Lösungen. Es soll der Austausch und die Nutzung von Daten aus Krankenversorgung, klinischer und biomedizinischer Forschung über die Grenzen von Institutionen und Standorten hinweg ermöglicht werden. Dadurch soll die Medizininformatik-Initiative (MII) daran mitwirken, dass Ärztinnen und Ärzte, Patientinnen und Patienten sowie Forschende in Zukunft schnell und effizient den Zugang zu den für sie erforderlichen Informationen erhalten. Dies kann passgenaue und personalisierte Diagnose- und Behandlungsentscheidungen unterstützen, neue Erkenntnisse für die wirksame und nachhaltige Bekämpfung von Krankheiten schaffen und dazu beitragen, die Versorgung stetig zu verbessern.

Die Bestimmung und Analyse von Phänotypen auf der Basis einer automatisierten Auswertung von Daten aus elektronischen Gesundheitsakten sowie Forschungsdatenbanken durch geeignete IT-Lösungen spielt dabei eine entscheidende Rolle. Für diesen Zweck werden sogenannte Phänotyp-Algorithmen entwickelt, die aus strukturierten Filterkriterien und Regeln bestehen und dazu dienen, Individuen mit bestimmten Merkmalen zu identifizieren, beziehungsweise weitere Merkmale abzuleiten. Der Implementierungsaufwand solcher Algorithmen in einer Programmiersprache oder einer Statistik-Software (z. B. SPSS oder R) kann sehr hoch sein: Zum einen müssen etablierte medizinische Terminologien integriert und referenziert werden, um relevante Merkmale eindeutig und semantisch zu identifizieren, damit die Vergleichbarkeit der Eingangsdaten und der Ergebnisse sichergestellt wird. Zum anderen müssen verschiedene Datenquellen angebunden und Abfragen in entsprechenden Abfragesprachen definiert werden können, was normalerweise nur durch IT-Fachleute durchgeführt werden kann, aber eine enge Zusammenarbeit mit

Domänenexpertinnen und Domänenexperten erfordert, die über das entsprechende Fachwissen verfügen.

In diesem Sinne hat sich die MII-Nachwuchsgruppe 'Terminologie- und Ontologie-basierte Phänotypisierung' (TOP) zum Ziel gesetzt, ein einfach zugängliches Ontologie-basiertes Framework (TOP Framework) zur Modellierung und Ausführung von Phänotyp-Algorithmen zu implementieren und der Community zur Verfügung zu stellen. Das Konzept wird entlang der Use Cases entwickelt, die im Konsortium SMITH im Fokus stehen, bleibt aber nicht auf diese beschränkt und soll später für andere Use Cases der MII-Konsortien sowie vergleichbare Projekte im medizinischen Bereich anwendbar sein. Das Framework wird als eine modulare Webanwendung implementiert, die verschiedene Software-Tools und Services zur algorithmischen Phänotypisierung vereint.

### KONZEPT

In der Nachwuchsgruppe wurde ein modularer Ansatz entwickelt, der es ermöglicht, Phänotyp-Klassen auf einer abstrakten Ebene ontologisch zu modellieren (Beger et al., Applied Sciences 2022; Uciteli et al., GMS MIBE 2021; Uciteli et al., JBMS 2020). Phänotyp-Klassen können genutzt werden, um beobachtbare Eigenschaften von Individuen (z. B. Patientinnen und Patienten sowie Teilnehmende an Studien) zu beschreiben und zu klassifizieren. Dieses Wissen kann in existierende Abfragesprachen wie SPARQL für RDF- oder OWL-basierte Daten, SQL für relationale Datenbankmanagementsysteme (RDMS) oder HL7 FHIR Search für FHIR-Systeme transformiert werden. Die generierten Abfragen lassen sich direkt innerhalb entsprechender Datenquellen ausführen, um nach Personen mit

<sup>1</sup> <https://www.medizininformatik-initiative.de>

gewünschten Phänotypen zu suchen. Für die Anbindung neuer Datenquellen müssen Adapter implementiert werden, die das Mapping der Daten auf die Phänotyp-Klassen ermöglichen und das phänotypische Wissen in gewünschte Abfragesprachen übersetzen. Der wichtigste Vorteil dieses Ansatzes ist eine klare Trennung zwischen der Modellierung des Fachwissens (durch medizinisches Personal, Biometrikerinnen und Biometriker, etc., also Nicht-IT-Fachleute) und der Implementierung der Adapter (durch Informatikerinnen oder Informatiker). Die semantisch beziehungsweise ontologisch modellierten Phänotyp-Algorithmen sind dadurch unabhängig von der Struktur der Daten, Abfragesprachen sowie weiteren technischen Aspekten und können durch geeignete Adapter auf verschiedenen Quellsystemen ausgeführt werden.

Ein weiteres Modul des Frameworks wird eine semantische Suche und Klassifikation von Textdokumenten (zum Beispiel Arztbriefe) unterstützen. Dabei wird die Methode der Search Ontology (Uciteli et al., JBMS 2019) zur Spezifikation und Generierung von Suchanfragen mit einem auf Word Embeddings basierenden Ansatz zum inhaltlichen Dokumenten-Clustering (Bildung von Mengen ähnlicher Dokumente) verknüpft. Die Search Ontology unterstützt eine effiziente und strukturierte Verwaltung von Suchtermen (d. h. Schlüsselwörter, Labels von Konzepten, Strings) sowie ihre Verknüpfung mit den entsprechenden Such-Konzepten (d. h. Suchbegriffe können durch mehrere Terme/Labels repräsentiert werden), was eine semantische konzeptbasierte Suche ermöglicht. Die Erzeugung der Word Embeddings, um inhärente semantische Relationen zwischen Begriffen in Texten zu extrahieren, kann auf unterschiedliche Art erfolgen; nicht zuletzt als ein Nebenprodukt aktueller und äußerst potenter Transformer-Modelle (Vaswani et al., Advances in Neural Information Processing Systems 2017). Die Embeddings – also vereinfacht ausgedrückt, die mathematischen Repräsentationen von Wörtern – werden wiederum unter anderem durch gängige Cluster-Verfahren (Agglomerative, KMeans) in Konzept-Gruppen zusammengefasst. In einem nächsten Schritt werden aus diesen Konzept-Clustern durch die Anwendung verschiedener Algorithmen, Netzwerk-Repräsentationen erzeugt, die eine effiziente Suche nach relevanten Dokumenten ermöglichen sollen.

### ERGEBNISSE

Zur Modellierung und Klassifikation von Phänotypen haben wir die Core Ontology of Phenotypes (COP) entwickelt (Uciteli et al., JBMS 2020). Dabei betrachten wir Phänotypen als individuelle Eigenschaften, wie z. B. das Gewicht einer konkreten Person, aber auch komplexe (zusammengesetzte bzw. abgeleitete) Merkmale wie der BMI-Wert oder der SOFA-Score einer Person. Abstrakte Entitäten, die durch Phänotypen instanziiert werden, nennen wir Phänotyp-Klassen. Wir unterscheiden zwischen atomaren (z. B. Alter, Gewicht, Größe) und zusammengesetzten Phänotypen (z. B. BMI, SOFA-Score, Typ 2 Diabetes Mellitus), die aus weiteren Phänotypen bestehen. Die zusammengesetzten Phänotypen werden durch einen auswertbaren Ausdruck spezifiziert, der entweder einen Phänotyp, eine Konstante oder eine Funktion mit einer beliebigen Anzahl von Argumenten repräsentiert. Beispielsweise kann der Ausdruck des Phänotyp BMI wie folgt dargestellt werden: „Quotient (Gewicht,

Potenz (Größe, 2))<sup>4</sup>. Es werden nicht nur mathematische, sondern auch logische und ontologische Funktionen unterstützt. Phänotyp-Algorithmen können durch Angabe von (atomaren oder zusammengesetzten) Phänotypen als Ein-/Ausschlusskriterien definiert werden.

Zur Modellierung und Ausführung von Phänotyp-Algorithmen haben wir das Terminologie- und Ontologie-basierte (TOP) Framework entwickelt. Das Framework kann in Krankenhausinformationssysteme integriert werden und ermöglicht somit die Ausführung der Algorithmen auf Versorgungs- und Forschungsdaten. Dabei wird für jedes Ein-/Ausschlusskriterium eine Abfrage generiert, die mit Hilfe eines Adapters in die entsprechende Abfragesprache des Quellsystems übersetzt und ausgeführt wird (Beger et al., Applied Sciences 2022; Uciteli et al., GMS MIBE 2021). Für SQL und FHIR Search haben wir generische Java-basierte Adapter entwickelt, die mit einem Mapping konfiguriert werden können. Die Abfrageergebnisse werden für die Auswertung von Ausdrücken der zusammengesetzten Phänotypen genutzt.

### ACKNOWLEDGEMENT

gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

D KONZEPTIONELLE GRUNDLAGEN

# ONTOLOGIEN UND WISSENSBASIERTE SYSTEME / ONTOLOGIEN IN DER MEDIZIN UND DEN LEBENSWISSENSCHAFTEN

Leitung: Prof. Dr. Heinrich Herre (als Emeritus-Professor am IMISE seit 2007)  
E-Mail: heinrich.herre@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeitende: K. Abicht, H. Fiegenbaum, Dr. P. Hasnulin, P. R. Kästner, S. Kropf, Dr. A. Passow, A. Reibold; Dr. P. Burek\*, S. Beyer\*, Sylvia Groß\*, M. Knuth\*, Dr. F. Loebe\*, M. Löbe\*, Dr. H. Michalek\*, Dr. S. Siemoleit\*, K. Tahar\*, Dr. A. Uciteli\*

Kooperationspartner: Dr. habil. B. Heller\*, Dr. A. Uciteli (NWG, IMISE), Prof. A. Winter, Dr. R. Myschenko\*, IMISE, Prof. T. Kirsten; Prof. T. Neumuth, ICCAS,; Dr. D. Petroff, ZKS; Dr. F. Loebe Intitut für Informatik, Dr. P. Burek, Universität Lublin (Polen), Prof. Dr. R. Hoehndorf : University of Science and Technology, Thuwal; Dr. N. Scherf (IMB, TU-Dresden); Dr. R. Baumann (Institut für Informatik, Uni Leipzig); Dr. Zhu Yan (VR China), Academy of Chinese Medical Sciences



Unter Leitung von Emeritusprofessor Heinrich Herre arbeitet die AG an der Konzeption von grundlegenden ontologischen Begriffssystemen für die Medizin und deren Anwendung in Kooperationen.

## HINTERGRUND

Im Zeitalter der Digitalisierung wachsen die Wissensbestände und Datenmengen in der Medizin, Biomedizin, der Biologie und in vielen anderen Bereichen enorm an, wodurch die Erfassung und das Auffinden des für eine Problemlösung relevanten Wissens und von Daten enorm erschwert wird. Um diese Probleme zu lösen, wurden die FAIR-Prinzipien (findable, accessible, interoperable, reusable) eingeführt. Ziel ist es, dass Forschungsdaten für Menschen und Computer optimal aufbereitet werden sowie zugänglich und auffindbar sind. Die Methoden der formalen Ontologie können wesentlich zur Lösung dieser Probleme beitragen. Diese Disziplin führt verschiedene Quellen zusammen: das Gebiet der Wissensrepräsentation und der wissensbasierten Systeme, die formale Logik und Modelltheorie, und die philosophische Ontologie.

Eine grundlegende Aufgabe der formalen Ontologie besteht darin, das Wissen und die Daten über einen Bereich der Realität zu ordnen und in ein einheitliches System zu integrieren, das dann für die Lösung von Problemen verwendet wird. Hierzu wurde von der Forschungsgruppe die onto-axiomatische Methode entwickelt,

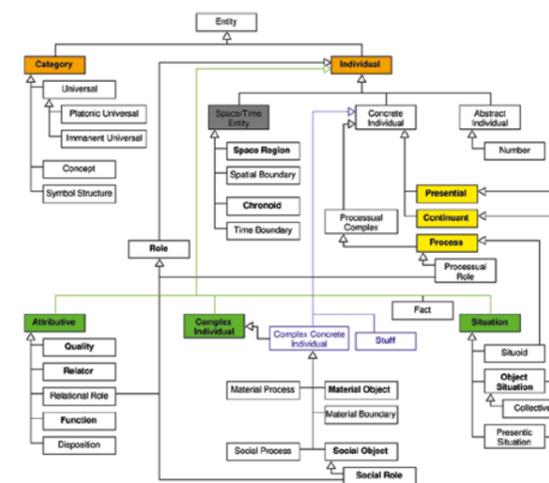


Abbildung 1: Grundlegende Kategorien der GFO (General Formal Ontology). Boxen repräsentieren Kategorien, die (poly-)hierarchisch durch Spezialisierungsbeziehungen verbunden sind (A → B steht für A spezialisiert B). Die Einfärbungen gruppieren Kategorien, die aus bestimmten ontologischen Unterscheidungen hervorgehen, z. B. zwischen Category und Individual (orange) oder der Komplexität nach Attributive/Complex Individual/Situation (grün).

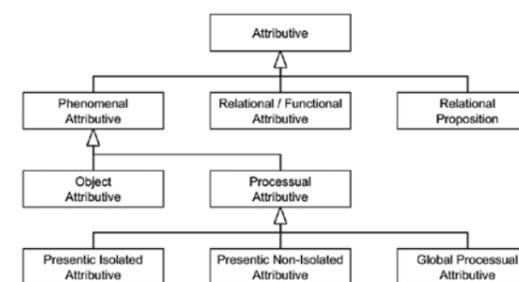


Abbildung 2: Top-Level-Kategorien von GFO-Data (mit → für die Spezialisierungsbeziehung).

welche die Methoden von D. Hilbert und A. Tarski erweitert, indem eine Top-Level-Ontologie als allgemeines Rahmensystem verwendet wird. Seit 1999 sind international verschiedene Top-Level-Ontologien entwickelt worden, die als formale logische Systeme repräsentiert werden.

## PROJEKTE

Die vom IMISE-Team entwickelte Top-Level Ontologie GFO (General Formal Ontology) hat einige Alleinstellungsmerkmale: sie enthält eine Konzeption für die Integration von Objekten und Prozessen, sie repräsentiert eine multikategoriale Theorie von Universalien und Konzepten und etabliert Basis-Ontologien für verschiedene thematische Regionen der Welt. Diese umfassen die materielle Region der Naturwissenschaften, die psychologische Region, die Region der sozio-systemischen Entitäten und die Region der abstrakten Entitäten, die u. a. den Bereich der Mathematik beinhaltet. Der neueste Stand der Forschung über GFO ist in [1] dargelegt.

Die Forschungsgruppe Onto-Med/Ontologien und wissensbasierte Systeme wurde 2002 vom IMISE (Barbara Heller, Markus Löffler) und der Abteilung formale Konzepte des Instituts für Informatik (Heinrich Herre) gegründet. Nach seiner Emeritierung im Jahre 2007 setzte Prof. H. Herre zusammen mit seinem Team die Forschung zur Ontologie an dem IMISE fort. Seit dieser Zeit wurden die ontologische Grundlagenforschung sowie die praktischen Anwendungen im Rahmen von Drittmittelprojekten systematisch weiter ausgebaut.

Zu den Projekten der angewandten Forschung mit Bezug auf die Medizin, Biologie und Biomedizin gehören und gehörten seit 2009 verschiedene BMBF- und ZIM-Projekte, insbesondere OntoVigilance (Entwicklung einer ontologiegestützten Vigilanz-Software zur Bereitstellung von technischen Dienstleistungen zur stetigen Verbesserung von Medizinprodukten, BMBF), OntoPMS (Entwicklung einer ontologiegestützten Risikomanagement-Software zur Beobachtung von Medizinprodukten auf dem Markt, BMBF), OntoMedRisk (Entwicklung einer ontologiegestützten Softwarelösung zur perioperativen Risikominderung, BMBF), BioPass (Bild-, ontologie- und prozessgestützte Assistenz für die minimal-invasive endoskopische Chirurgie, BMBF), COMPASS (Schaffung eines umfassenden, immersiven und landmarkenbasierten Orientierungsassistenzsystems für minimalinvasive und mikroskopische chirurgische Operationen, BMBF), SimpleAnno (Entwicklung einer Middleware zur ontologie-/textmining-gestützten Vereinfachung der Annotation und Suche digitaler und klinischer Inhalte am Beispiel der Zahnmedizin, BMBF), Rehatrack (Monitoring und Analyse der sozialen Teilhabe von Patientinnen und Patienten nach schwerer neurologischer Erkrankung, ZIM) und BIQ-Screen (Entwurf eines breitenwirksamen, interaktiven und intelligenten Screeningverfahrens für koronare Herzerkrankungen, BMBF). Die Ontologie-AG vertritt die Konzeption, die Grundlagenforschung mit den praktischen Anwendungen zu verbinden. Oft führen praktische Fragestellungen zu tiefliegenden Problemen der Grundlagenforschung. Umgekehrt sollen Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in praktische Anwendungen überführt werden.

Die Resultate der Grundlagenforschung umfassen eine Weiterentwicklung von GFO zu GFO 2.0 (ausgewählte Grundkategorien in Abb. 1, vgl. [1]); diese enthält eine Top-Level-Ontologie der Daten (GFO-Data) als Grundlage für ein UDLS (Unified Data Language System) (Abb. 2). Weitere grundlegende Resultate umfassen die Entwicklung eines Vier-Ebenen-Modells für die Beschreibung chirurgischer Interventionen [2] und die Ausarbeitung eines Konzepts für eine integrative Entwicklungsbiologie für die systematische ontologische Erforschung der zellularen Genealogien; grundlegend ist dabei der Satz über die Existenz und Eindeutigkeit von Invarianz-Intervallen [3]. Von Bedeutung ist ferner die Integration des Forschungsgebiets der Wissensorganisation in die Ontologie [4] sowie Forschungen zur ontologischen Grundlegung einer Theorie der Phänotypen [5, 6]. Seit 2007 sind 107 peer reviewed-Publikationen aus der Arbeitsgruppe hervorgegangen.

#### REFERENZEN

- Loebe F., ..., Herre H.: GFO: The General Formal Ontology. *Applied Ontology* 17(1):71-106, 2022.
- Neumuth D., ..., Herre H., ...: Modeling surgical processes: A four-level approach. *Artificial Intelligence in Medicine* 51(3): 147-161, 2011.
- Burek P., ..., Herre H.: On the ontological foundation of cellular development. In: *Proceedings of the Joint Ontology Workshops (JOWO), FOUST IV, Virtual and Bozen-Bolzano, Italy, Aug 31-Oct 7, 2020.* (ISSN 1613-0073) <https://ceur-ws.org/Vol-2708/foust4.pdf>
- Herre, H.: Formal Ontology and the foundation of Knowledge Organization, *International Journal of Knowledge Organization* 40(5):332-339, 2013.
- Uciteli A., ..., Herre H.: Ontological representation, classification and data-driven computing of phenotypes, *Journal of Biomedical Semantics* 11(15):1-17, 2020.
- Loebe F., Herre H.: Towards improving phenotype representation in OWL, *Journal of Biomedical Semantics* 3(Suppl 2):S5.1-17, 2012.

## D KONZEPTIONELLE GRUNDLAGEN

# GENETISCHE STATISTIK UND BIOINFORMATIK

Leitung: Prof. Dr. Markus Scholz

E-Mail: [markus.scholz@imise.uni-leipzig.de](mailto:markus.scholz@imise.uni-leipzig.de)

Mitarbeitende: Janne Pott, Maciej Rosolowski, Holger Kirsten, Joey Deutsch, Peter Ahnert, Katrin Horn, Andreas Kühnapfel, Carl-Friedrich Beuchel, Max Riedl, Sylvia Henger, Markus Scholz



Die Erforschung der molekularen Ursachen komplexer Erkrankungen ist für die Entwicklung zielgerichteter individualisierter Therapie- oder Vorsorgekonzepte von entscheidender Bedeutung. Hochdimensionale molekulare Daten stellen besondere Anforderungen an Qualitätsanalysen sowie bioinformatische und biostatistische Auswertungen. Wir entwickeln hierfür Methoden und Analysepipelines und wenden diese auf verschiedene Fragestellungen an. Schwerpunkte sind die Erforschung von Atemwegsinfektionen und stoffwechselassoziierten Erkrankungen.

## EINLEITUNG

Die Erforschung der molekularen Ursachen komplexer Erkrankungen nimmt einen immer höheren Stellenwert bei der Untersuchung von Krankheitsursachen und Pathomechanismen ein. Dies ist sowohl in der Zunahme großer, gut charakterisierter klinischer und epidemiologischer Kohorten-Programme begründet als auch in der Verfügbarkeit bezahlbarer molekularer Datenerhebungen im Hochdurchsatz. In der Arbeitsgruppe Genetische Statistik und biomathematische Modellierung verfolgen wir das Ziel, die bioinformatische Analyse der verschiedenen molekularen Messtechniken vom Prozess der Datengewinnung an zu unterstützen. Dies beinhaltet die Entwicklung komplexer Analysepipelines für die Vorverarbeitung und Qualitätsanalyse der entsprechenden molekularen Ebenen, die Pflege und das Management dieser Daten im Rahmen mehrerer epidemiologischer Studien (LIFE, PROGRESS), die Analyse von Zusammenhängen der molekularen Faktoren untereinander und mit klinischen Merkmalen sowie weiterführende Analysen, z. B. hinsichtlich kausaler Zusammenhänge. Schließlich werden auch verschiedene Datensätze integriert und mit frei verfügbaren Datenquellen verknüpft. Besonders Augenmerk wird auf die Etablierung von Pipelines für vollständig reproduzierbare Datenanalysen gelegt.

## GENETISCHE ASSOZIATIONSSTUDIEN

Eine Studie, die den Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und Merkmalen untersucht, wird als genetische Assoziationsstudie bezeichnet. Am häufigsten werden so genannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) untersucht, die im Hochdurchsatz aus Blut- oder Speichelproben bestimmt werden können. Mittels bioinformatischer Methoden können mehrere Millionen Varianten mit Merkmalen in Beziehung gesetzt werden, was als genomweite Assoziationsstudie (GWAS) bezeichnet wird.

Die Analyse dieser Daten erfolgt in mehreren Schritten. Diese umfassen unter anderem die Vorverarbeitung, Qualitätsanalyse, Imputation, Annotation von Varianten, verschiedene Assoziationsanalysen, Postanalyse-Qualitätskontrolle und weiterführende Analysen, wie z. B. die Untersuchung einzelner genomischer Bereiche. Hierfür wurden in der Arbeitsgruppe komplexe Auswertepipelines etabliert, die kontinuierlich verbessert und weiterentwickelt werden. Die Arbeitsgruppe verwaltet dabei alle genetischen Datensätze der LIFE-Studien und stellt qualitativ hochwertige und annotierte Daten für Analysen zur Verfügung beziehungsweise führt diese Analysen selbst durch. Darüber hinaus unterstützen wir die Interpretation und die weitere Analyse der Ergebnisse. In diesem Rahmen wurden bereits >50 Auswertungsprojekte realisiert und zum Teil hochrangig publiziert, darunter auch eigene Forschungsarbeiten.

Eine große Meta-Analyse, die in Zusammenarbeit mit dem CKDGen-Konsortium durchgeführte wurde, befasste sich beispielsweise mit der Untersuchung der Genetik von Nierenerkrankungen und damit assoziierter klinischer Merkmale. Dabei wurden viele neue genetische Varianten und Gene gefunden, die durch weitere Analysen funktionell charakterisiert werden konnten und damit Ansätze für die Entwicklung neuer Therapeutika liefern (Wuttke et al, Nat Genet, 2019).

In einer kürzlich publizierten Arbeit konnten wir genetische Ursachen für eine hohe Phytosterol-Konzentration im Blut identifizieren und zeigen, dass diese einen negativen kausalen Effekt auf

das Risiko für koronare Herzerkrankungen haben können. Hohe Phytosterol-Konzentrationen im Blut stellen somit einen Risikofaktor dar (Scholz et al, Nat Commun, 2022).

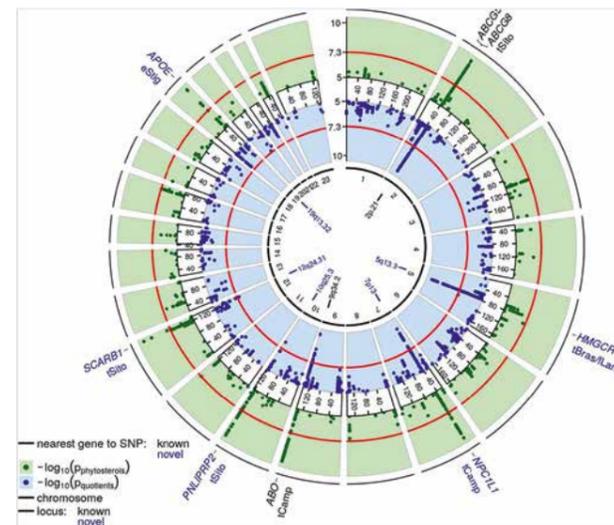


Abbildung 1: Darstellung der Ergebnisse einer genomweiten Assoziationsstudie zu Phytosterolen als sogenannter Zirkus-Plot. Die genomische Position ist kreisförmig angegeben. (Copyright © The Author(s) 2022)

## INTEGRATIVE ANALYSEN

Mit einer einfachen genetischen Assoziationsanalyse ist es in der Regel nicht möglich, ein kausales Gen oder die der Assoziation zugrundeliegende Funktionalität aufzuklären. In integrativen Analysen der Arbeitsgruppe werden daher verschiedene molekulare Ebenen kombiniert, um Rückschlüsse auf Kandidaten-Gene und veränderte Stoffwechselwege zu ziehen. Diese molekularen Ebenen umfassen neben der Genetik z. B. auch die Genexpression, Proteine, Metabolite und Hormone. Diese Daten stehen in den von uns betreuten epidemiologischen Studien wie LIFE-Adult, LIFE-Heart und PROGRESS zur Verfügung. Neben einfachen assoziativen Zusammenhängen der unterschiedlichen molekularen Ebenen werden vor allem auch kausale Zusammenhänge untersucht. Hierzu werden verschiedene statistische Methoden der kausalen Inferenz, wie z. B. Mediationsanalyse und Mendelsche Randomisationsanalyse, eingesetzt.

So wurden beispielsweise die Genetik-, Genexpressions- und Proteindaten der LIFE-Adult Studie gemeinsam ausgewertet und die genetischen Regulationen der Expressions- und Proteinebene verglichen. Eingeschränkt auf den genetisch kontrollierten Anteil wurde eine hohe Korrelation beobachtet. Allerdings wurde für fünf Genexpressions-Protein-Paare eine negative Kausalität festgestellt, was im Gegensatz zur theoretisch erwarteten positiven Kausalität steht (Pott et al, PLoS One, 2022). Weitere Analysen sollen diese Beobachtung in unabhängigen Studien verifizieren und klären, inwiefern unbekannte Rückkopplungsmechanismen für diese Beobachtung ursächlich sind.

Neben der Erforschung der Beziehungen zwischen den molekularen Ebenen sind vor allem deren Auswirkungen auf klinische

Endpunkte von Interesse, um z. B. molekulare Pathomechanismen zu verstehen. Die Verwendung von genetischen Markern, die Genexpression, Proteine, Metabolite oder Hormone beeinflussen, erlaubt Rückschlüsse auf die kausale Wirkung dieser Biomarker auf Erkrankungen. Beispielsweise wird die Genexpression nicht nur durch genetische Varianten, sondern auch durch Steroidhormone reguliert. In stratifizierten Analysen konnten geschlechtsspezifische Marker identifiziert werden, die den Hormonhaushalt von Männern und Frauen unterschiedlich stark regulieren (Pott et al, J Clin Endocrinol Metab, 2019). Dies wiederum erlaubt geschlechtsspezifische kausale Rückschlüsse auf die Entstehung von Übergewicht und kardiovaskulären Erkrankungen (Pott et al, Metabolites, 2021).

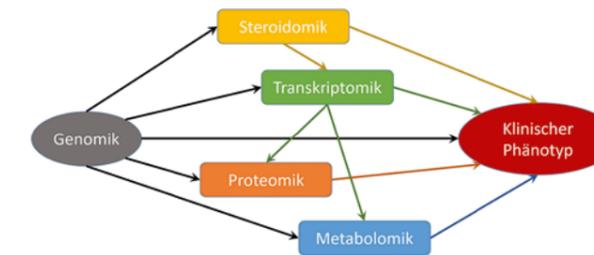


Abbildung 2: In der Arbeitsgruppe untersuchte Beziehungen zwischen molekularen Ebenen (Copyright: IMISE)

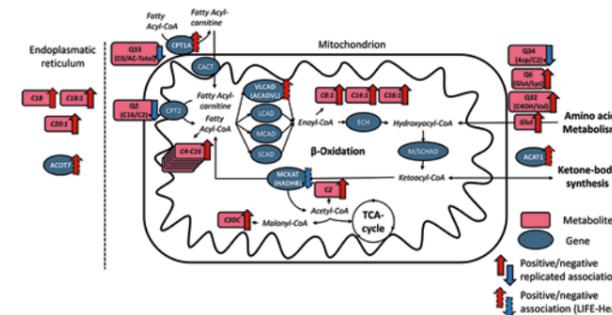


Abbildung 3: Zusammenhang von Metaboliten (rot) und Genexpressionen (blau) mit Herzinsuffizienz. Pfeile geben die jeweiligen Effektrichtungen an. (Copyright © 2022 by the authors)

## ANALYSEPIPLINES FÜR MOLEKULARE HOCHDURCHSATZDATEN

Neue Technologien ermöglichen eine immer tiefere molekulare Charakterisierung von Patienten und Probanden. Die Analyse dieser oft hochdimensionalen Daten ermöglicht die Aufdeckung komplexer Pathomechanismen, stellt aber auch hohe Anforderungen an die Analysemethoden, deren Umsetzungen, Dokumentation und Reproduzierbarkeit. Die AG Genetische Statistik entwickelt hierzu automatisierte Analyseabläufe (Pipelines), die als skalierbare, reproduzierbare und vielfältig einsetzbare Open-Source Analysewerkzeuge der Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellt werden.

Beispiele veröffentlichter Softwarepakete umfassen den „Metabolite Investigator“ (Beuchel et al, Bioinformatics, 2021), ein einfach zu

bedienendes Werkzeug zur Vorverarbeitung und Analyse von Metabolomdaten aus verschiedenen Studien und das R-Paket „HT12Processor“ (<https://github.com/holgerman/HT12Processor>), das die Vorverarbeitung von Genexpressionsdaten aus Microarray-Messungen unterstützt. Diese Pipelines wurden bereits in mehreren Forschungsprojekten erfolgreich auf Daten der LIFE-Studien angewendet.

Basierend auf der langjährigen Erfahrung im Bereich genetischer Assoziationsstudien entwickelt die Arbeitsgruppe im Rahmen der NAKO-Gesundheitsstudie Vorverarbeitungs- und Analysepipelines für die genetischen Daten der 200.000 Studienteilnehmer. Um die Analyse dieses großen Datensatzes auf den Hochleistungsrechnern der Universität Leipzig zu ermöglichen, werden umfangreiche Algorithmen entwickelt und implementiert ([https://github.com/GenStatLeipzig/NAKO\\_CallingWorkflow](https://github.com/GenStatLeipzig/NAKO_CallingWorkflow)). Diese bilden die Grundlage für die geplanten genetischen Assoziationsstudien in der NAKO, für die ebenfalls Softwarebibliotheken entwickelt und den Wissenschaftlern der NAKO zur Verfügung gestellt werden. Unsere Arbeitsgruppe unterstützt somit maßgeblich das genetische Forschungsprogramm der NAKO.

## METHODEN FÜR EINZELZELLANALYSEN

Zellen nutzen ihr genetisches Material auf unterschiedliche Weise. Neue Technologien ermöglichen es, dieses sogenannte Transkriptom in einzelnen Zellen zu messen und zwischen verschiedenen Geweben, Spezies und Krankheitszuständen zu vergleichen. Unsere Arbeitsgruppe entwickelt und verwendet integrative Methoden, um diese Daten zu analysieren. Hauptsächlich erfolgen diese Arbeiten im Rahmen des Systemmedizin-Konsortiums SYMPATH, um die Wechselwirkungen von Zelltypen bei akuten Infektionen der Lunge und deren Auswirkungen auf Gefäße zu verstehen. Dabei werden krankheitsrelevante Zelltypen der Lunge, des Blutes und der Aorta identifiziert und krankheitsassoziierte Gene und biologische Mechanismen herausgearbeitet. Damit soll ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen erreicht werden, z. B. warum eine Lungenentzündung ein langfristiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist. Wir setzen dabei Methoden der KI-Forschung wie Autoencoder, Dimensionsreduktion und Variablenselektion ein und integrieren Informationen aus externen Datensätzen. Hierbei konnten wir bereits speziessübergreifend eine besondere Rolle von Alveolarmakrophagen in der zellulären Kommunikation im Alveolarraum der Lunge herausarbeiten (Pennitz et al, Eur Respir Rev, 2022).

Ein weiteres aktuelles Forschungsziel ist die Abbildung von Krankheitszuständen zwischen Spezies, um zum Beispiel die Ergebnisse aus Tierversuchen besser auf den Menschen übertragen zu können. Hierbei liegt unser Schwerpunkt auf der Erforschung von COVID-19 mit dem Ziel, neue therapeutische Ansätze zu entwickeln. Die auf einzelne Zellen aufgelösten Transkriptom-Profile während des Infektionsverlaufs sind auch Ausgangspunkt für mathematische Krankheitsmodelle, die im Rahmen des SYMPATH-Projekts entwickelt werden. Diese können dazu beitragen, Krankheiten auf systemischer Ebene besser zu verstehen und Krankheitsverläufe und Therapien im Computer zu simulieren.

E MEDIZINISCHE INFORMATIK

# DER LEIPZIG HEALTH ATLAS (LHA) UND DIE NATIONALE FORSCHUNGSDATEN-INFRASTRUKTUR NFDI4HEALTH

Leitung: Prof. Dr. Markus Löffler

E-Mail: markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeitende LHA: Toralf Kirsten, Frank Meineke, Henry Löffler-Wirth, Alexandr Uciteli, Christoph Beger, Sebastian Stäubert, Matthias Löbe, Rene Hänsel, Franziska Rauscher, Judith Schuster, Thomas Peschel, Heinrich Herre, Jonas Wagner, Silke Zachariae, Christoph Engel, Markus Scholz, Erhard Rahm, Hans Binder u. a.

Mitarbeitende NFDI4Health: Frank Meineke, René Hänsel, Jonas Wagner, Alexander Strübing sowie unterstützend Matthias Löbe, Christoph Beger



Der Leipzig Health Atlas (LHA) ist eine Plattform zur Präsentation und zum Austausch von Publikationen, (bio-)medizinischen Daten, Modellen und Softwaretools aus dem Bereich der Gesundheitsforschung. Für das Projekt wurden umfangreiche Informationen und Daten aus klinischen und epidemiologischen Studien von IMISE und LIFE sowie aus molekulargenetischen und ontologischen Forschungsprojekten von IMISE und IZBI aufbereitet und interaktiv zur Verfügung gestellt. Auch die Ergebnisse der SMITH-Arbeitsgruppe sind hier unter [www.health-atlas.de](http://www.health-atlas.de) zu finden. Die Plattform wird als Local Data Hub im Projekt NFDI4Health weitergeführt.

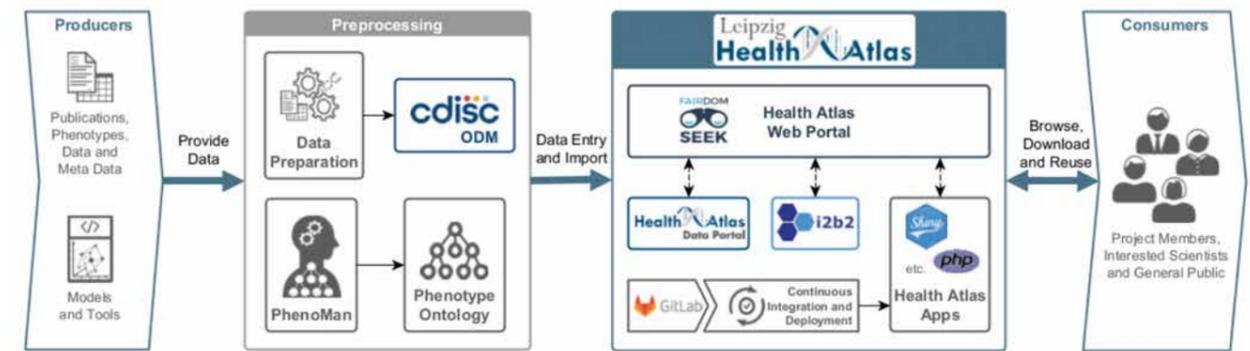


Abbildung 1: Funktionseinheiten des LHA, angelehnt an die Terminologie des Open Archival Information Systems (OAIS)

Klinische und epidemiologische Studien, klinische Register und andere prospektive Forschungsprojekte sind neben der Versorgung von Patientinnen und Patienten die wichtigsten Datenquellen für die medizinische Forschung. Sie bilden häufig die Grundlage für Sekundärforschung in der evidenzbasierten Medizin, für Vorhersagemodelle für Krankheiten und deren Verlauf. Diese Daten sind oft nicht ausreichend beschrieben oder zugänglich. Gleiches gilt für Modelle, z. B. zur Vorhersage oder Klassifikation von Krankheiten und Krankheitsstadien, die häufig nicht einmal als funktionsfähige Programmwerkzeuge für interessierte Nutzerinnen und Nutzer aus dem Gesundheitswesen und der Biomedizin zur Verfügung stehen.

Das interdisziplinäre Projekt Leipzig Health Atlas (LHA) schließt diese Lücke. Der LHA ist eine Online-Plattform, die als nachhaltiges Archiv medizinische Daten, Metadaten, Modelle und neue Phänotypen aus klinischen und epidemiologischen Studien sowie anderen medizinischen Forschungsprojekten auf Anfrage zur Verfügung stellt.

### DER LEIPZIG HEALTH ATLAS

Das Projekt startete 2016 und wird bis 2021 vom BMBF im Rahmen von i:DSem – Integrative Datensemantik in der Systemmedizin – gefördert. An dem Verbundprojekt sind neben dem IMISE das Institut für Informatik (IfI), das Interdisziplinäre Zentrum für Bioinformatik (IZBI) und das LIFE Forschungszentrum für Zivilisationskrankheiten beteiligt. Darüber hinaus haben zahlreiche Konsortien Daten unterschiedlicher Art (Modelle, klinische und epidemiologische Daten sowie Expressions-, Methylierungs-, genetische, Phänotyp- und Proteom-Daten) beigesteuert: u. a. die Deutsche Lymphom-Allianz (GLA), das Deutsche Gliom-Netzwerk, die Konsortien Erblicher Darmkrebs und Erblicher Brust- und Eierstockkrebs, verschiedene e:Med-Verbünde.

Die Inhalte werden im LHA durch semantisch reichhaltige Metadaten ergänzt. Eine Besonderheit des LHA ist die direkte Bereitstellung interaktiver, online nutzbarer Modelle. Die Plattform enthält vorzugsweise Daten und Modelle aus Originalpublikationen, ist aber auch offen für unveröffentlichte oder sonst verwaiste Daten. Der LHA generiert für jeden Datensatz und jedes Modell eindeutige, persistente Identifikatoren, die in Publikationen referenziert werden können. Die im LHA verwalteten Inhalte folgen den FAIR-Prinzipien (Auffindbarkeit, Zugänglichkeit, Interoperabilität und Wieder-

verwendbarkeit). Sie sind nach Möglichkeit öffentlich zugänglich. Wo dies nicht möglich ist (rechtliche Einschränkungen, Zustimmungssituation), definieren die Projektverantwortlichen autorisierte Nutzergruppen.

Die LHA-Plattform ist seit mehreren Jahren produktiv (<https://www.health-atlas.de/>). Sie wird bereits in einer Vielzahl von klinischen Studien und Forschungsgruppen genutzt. [1–3]

### LOCAL DATA HUB DES NFDI4HEALTH

Die Erfahrungen mit der Nutzung der Plattform und den Prozessen zur Aufbereitung strukturierter medizinischer Datensätze verschiedener Partner führten zu einer Beteiligung am Projekt NFDI4Health, das 2021 im Rahmen der Nationalen Forschungsdateninitiative der DFG gestartet wurde [4].

Im Mittelpunkt des Leipziger Arbeitspaketes steht die Anpassung und Bereitstellung der Datenaustauschplattform für die Partner von NFDI4Health. Diese ermöglicht die lokale Bereitstellung von ansonsten nicht öffentlich zugänglichen Dokumenten und Daten, die Anbindung an lokale Systeme (Datenrepositorien, Plattformen zur verteilten Analyse, Datenqualitätsprüfungen) sowie die Publikation von standardisierten Studienmetadaten in den zentralen Repositorien der NFDI4Health, wie z. B. dem German Central Health Study Hub. Entsprechend dieser Funktionen fungiert die Plattform als „Local Data Hub“.

Der Leipzig Health Atlas wird hier als „Health Atlas – Local Data Hub/Leipzig“ weitergeführt. Die Inhalte und Grundfunktionen sowie die Nutzerbasis bleiben erhalten. Der LDH ist damit integraler Bestandteil der Initiative zum Aufbau einer nachhaltigen nationalen Forschungsdateninfrastruktur für Gesundheit in Deutschland.

Gefördert vom BMBF, i:DSem, Projekt #031L0026 und DFG: NFDI4Health, Projekt #442326535

### REFERENZEN

- Meineke FA, Löbe M, Stäubert S. Introducing Technical Aspects of Research Data Management in the Leipzig Health Atlas. *Stud Health Technol Inform* 2018; 247: 426-30 [PMID: 29677996]
- Kirsten T, Meineke F, Löffler-Wirth H, et al. The Leipzig Health Atlas - An open platform to present, archive and share bio-medi-

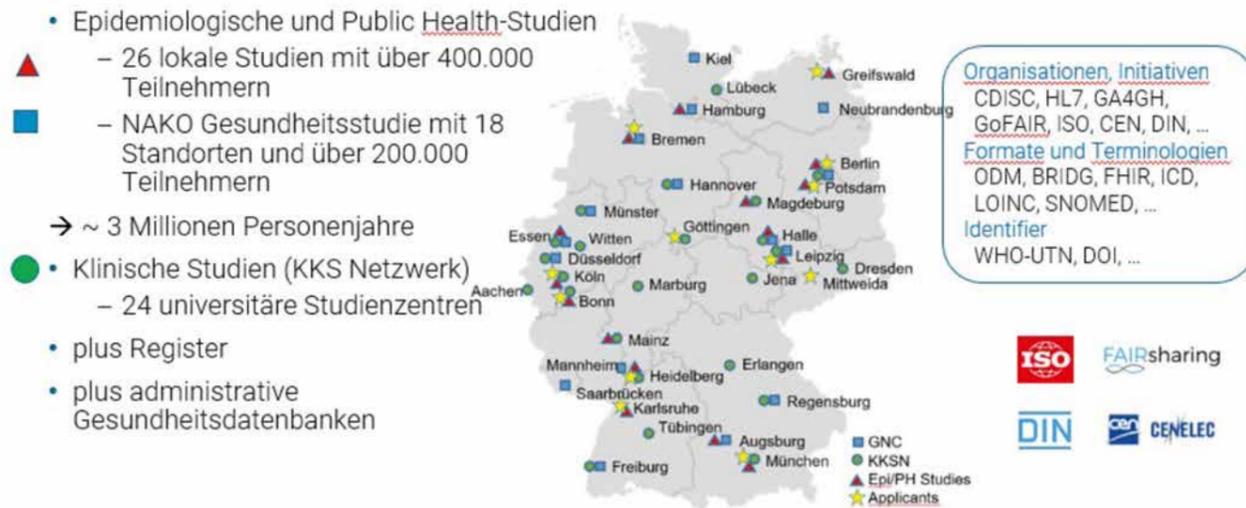


Abbildung 1: NFDI4Health Community und Datenkörper., Die Standorte sind potentiell der Nutzung einen Local Access Point nach Vorlage des LHA committed.

cal data, analyses and models online. *Methods Inf Med* 2022 [https://doi.org/10.1055/a-1914-1985][PMID: 35915977]

— Uciteli A, Beger C, Rillich K, Meineke FA, Loeffler M, Herre H. Ontology-Based Modelling of Web Content: Example Leipzig Health Atlas. In: Hoppe T, Humm B, Reibold A, editors. *Semantic Applications: Methodology, Technology, Corporate Use*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag New York Inc 2018; 111-23.

— NFDI4Health. Project website; 2022 [cited 2022 December 22] Available from: URL: <https://www.nfdi4health.de/>.

## E MEDIZINISCHE INFORMATIK

# MEDIZININFORMATIK UND KI-BASIERTE VERSORGUNGSFORSCHUNG DES LEHRSTUHL MEDICAL DATA SCIENCE

Leitung: Prof. Dr. Toralf Kirsten  
E-Mail: [toralf.kirsten@medizin.uni-leipzig.de](mailto:toralf.kirsten@medizin.uni-leipzig.de)

Mitarbeitende: PD Dr. Ralph Michael, Dr. Franziska Rauscher, Dr. Sina Sadeghi, Dr. Navid Shekarchizadeh, Ma-soud Abedi, Aniruddha Deshmukh, Helen Golka, Lars Hempel, Maximilian Jugl, Ulrike Klotz, Macedo Maia Sousa, Alexander Twrdik



Die AG Medizininformatik und KI-basierte Versorgungsforschung unterstützt die Professur Medical Data Science. Sie hat derzeit drei primäre Ziele im Fokus: die Entwicklung von innovativen technischen Infrastrukturen zur verteilten Datenanalyse, die KI-basierte Analyse klinischer Daten und die Translation modellbasierter Ergebnisse in Software-Apps für die klinische Praxis. Die AG ist in die Medizininformatik-Initiative und die NFDI involviert und kooperiert eng mit verschiedenen klinischen Partner-Institutionen.

Im Sommer 2021 wurde im Rahmen der Medizininformatik-Initiative an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig die Professur für Medical Data Science neu geschaffen. Sie wird seitdem von Prof. Toralf Kirsten geleitet und Sie ist an das Universitätsklinikum angebunden. Die Arbeitsgruppe Medizininformatik und KI-basierte Versorgungsforschung am IMISE unterstützt den Lehrstuhl in der Durchführung gemeinsamer Forschungsprojekte.

#### ZIELE:

Die AG entwickelt zum einen Infrastrukturen und Methoden, die eine Analyse von Daten ermöglichen und unterstützen, sowie Software-Systeme, mit denen die Analyseergebnisse zur Entscheidungsunterstützung in die klinische Praxis translatiert werden. Dazu zählt beispielsweise der Personal Health Train (<https://padme-analytics.de>) [1], in dessen Entwicklung die AG stark involviert ist, aber auch einzelne Clinical Decision Support-Systeme, die auf eine klinische Entscheidungsunterstützung fokussieren. Zum anderen hat die AG Expertise im Bereich der Künstlichen Intelligenz (KI), insbesondere zum Methodenspektrum des Maschinellen Lernens sowie des Deep Learning, und ergänzt damit das statistische Methodenrepertoire des IMISE.

#### AKTIVITÄTEN UND PROJEKTE

##### INFRASTRUKTUR-INITIATIVEN DER MEDIZININFORMATIK UND NFDI

Die Arbeitsgruppe ist in große Infrastrukturinitiativen eingebunden. Dazu zählen die Medizininformatik-Initiative (MII) und die Nationale Forschungsdateninfrastruktur (NFDI). Im Rahmen der MII ist die AG in die Aktivitäten des SMITH-Konsortiums (<https://smith.care>) integriert. Dazu zählen z. B. die übergreifende Entwicklung des MII-Kerndatensatzes als Grundlage der Harmonisierung medizinischer Versorgungsdaten, die Abstimmung zu Governance-Aspekten (z. B. Nutzungsordnungen etc.) und der übergreifende Einsatz von Plattformen zur verteilten Datenanalyse. Ferner interagiert die AG mit der Nachwuchsgruppe TOP (siehe Beitrag TOP, AG Uciteli); TOP wurde zur Unterstützung des Lehrstuhls Medical Data Science im Rahmen der MII eingeworben. Im Rahmen der NFDI ist die AG in das Konsortium NFDI4Health [2] involviert (siehe Beitrag LHA, AG Meineke).

##### KI-MODELLE ZUR DETEKTION VON LEUKODYSTROPHIE-ERKRANKUNGEN (LEUKO-EXPERT, TAG-WHITE)

Im BMG-geförderten Projekt LEUKO-Expert (<https://www.leukoexpert.hs-mittweida.de>) untersucht und entwickelt die AG KI-Modelle, mit denen Patientinnen und Patienten detektiert werden, die potentiell von einer seltenen Erkrankung aus der Familie der Leukodystrophien (LD) betroffen sind. Oftmals werden diese Erkrankungen nicht oder nicht richtig diagnostiziert. Die frühzeitige Zuführung der potentiellen Patientinnen und Patienten zu den medizinischen Experten ist für erstere eminent, zum Teil überlebenswichtig. Die entwickelten Klassifikationsmodelle basieren auf klinischen, strukturierten Daten sowie auf MRT-Daten des Gehirns; für beide Datenarten wurde das

LD-Register aufgebaut. Die Abb. 1 zeigt beispielhaft die Genauigkeit von Modellen auf Basis unterschiedlicher Methoden.

##### GENERIERUNG VON SYNTHETISCHEN DATEN MIT HILFE DES KI-METHODENSPEKTRUMS

Zur Unterstützung der Diagnostik ist eine Differenzierung zwischen LD-Subtypen notwendig. Eine Herausforderung dabei ist, dass oftmals die LD-Subtypen mit einem geringen Volumen aber großer Varianz der Daten einhergehen. Methodisch bilden wir die Krankheitsentitäten mit eigenen Modellen ab und erzeugen aufbauend auf den verfügbaren Patientendaten synthetische Daten, um die Robustheit der erzeugten KI-Modelle sicherzustellen. Dazu werden Generative Adversarial Networks (GAN) verwendet. GANs lernen die Struktur und Eigenschaften von verfügbaren Patientendaten und imitieren diese mit den erzeugten synthetischen Daten. Die Arbeitsgruppe untersucht die Eigenschaften der erzeugten synthetischen Daten in Abhängigkeit von den eingehenden (klinischen, strukturierten) Patientendaten [3] und wendet die Methodik auf die LD an. Damit soll eine höhere Genauigkeit und Robustheit der KI-basierten Klassifikationsmodelle erreicht werden (vgl. Abb. 2).

##### KI-BASIERTE VORHERSAGE VON KLINISCH-RELEVANTEN SCORES ZUR ENTSCHEIDUNGSUNTERSTÜTZUNG

Weitere Anwendungsfelder finden sich in der klinischen Entscheidungsunterstützung, z. B. der Vorhersage der Aufenthaltsdauer von Patienten im Krankenhaus. Die Aufenthaltsdauer hat Auswirkungen auf die Planung von vorzuhaltenden Kapazitäten (z. B. Räume/Betten, Geräte, Personal) und damit auf die Effizienz der medizinischen Einrichtung. Die AG entwickelt KI-basierte Modelle, mit denen die Aufenthaltsdauer eines Patienten in Abhängigkeit von seiner Anamnese bei Aufnahme mit einer höheren Genauigkeit als bislang manuell vorhergesagt werden kann. Aktuell werden dazu die Daten des MIMIC IV-Datensatzes verwendet (vgl. Abb. 3). Zukünftig sollen die Daten aus deutschen Universitätskliniken verwendet werden und die Vorhersage nicht nur einmalig bei Aufnahme, sondern dynamisch mit jeder weiteren Untersuchung longitudinal angepasst werden. Dies gilt in gleicher Weise für Risiko-Scores bei denjenigen, bei denen ein medizinischer Eingriff vorgenommen wird. Die AG konzentriert sich dabei nicht nur auf die Berechnung etablierter Risiko-Scores, die einmalig vor Beginn des Eingriffes – aktuell noch manuell vom Arzt – berechnet werden, sondern zielt auch hier auf deren digitale Abbildung unter Nutzung des KI-Methodenspektrums ab.

##### NORMATIVE DATEN UND CDSS FÜR OCT-MESSUNGEN IN DER OPHTHALMOLOGIE

Die AG entwickelt in einer Kooperation mit dem renommierten Schepens Eye Research Institute, Harvard Medical School, Boston, USA, normative Daten für OCT-Messungen (Optische Kohärenztomographie) [4, 5], die in eine web-basierte Software-Applikation [6] integriert wurden. Die Ausgabewerte der OCT-Geräte in Bezug auf die normativen Daten werden im Anschluss von Klinikern und Klinikern interpretiert. Aus dem Vergleich der von den Geräteherstellern mitgelieferten normativen Daten zeigt sich ein klinisch signifikanter Unterschied zu den von uns generierten normativen Daten, die zudem geschlechts- und altersspezifisch sind. Die darauf

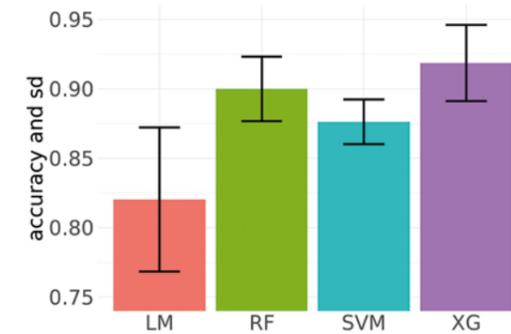


Abbildung 1: Genauigkeit von verschiedenen Methoden zur Klassifikation von Leukodystrophie vs. Multiple Sklerose

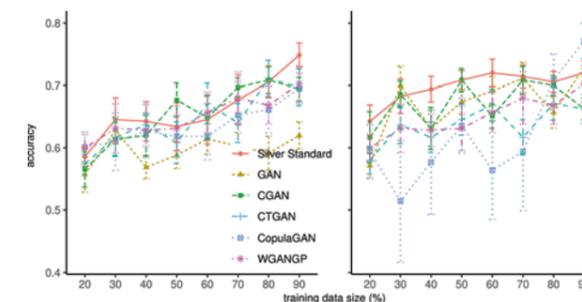


Abbildung 2: Evaluierung der Genauigkeit verschiedener Methoden zur Generierung synthetischer Daten in Abhängigkeit von der Größe des Datensatzes (aus [3])

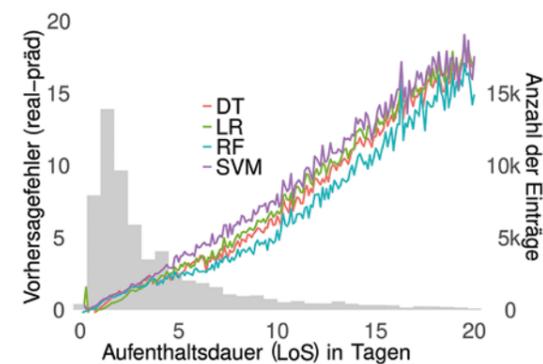


Abbildung 3: Untersuchung zur Genauigkeit ausgewählter Methoden zu Prädiktion der Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation (am Beispiel MIMIC IV)

aufbauenden Unterschiede in der Behandlung sind neben der beständigen Verbesserung der normativen Daten ein Feld zukünftiger Arbeiten.

##### VERTEILTE DATENANALYSE MIT DEM PERSONAL HEALTH-TRAIN

Ausgewählte Projekte, insbesondere LEUKO-Expert und Tag-White, werden unter Nutzung innovativer Analyseinfrastrukturen ausgeführt. Oftmals sind die relevanten Daten verteilt verfügbar und sollen aus verschiedenen Gründen (z. B. Datenschutz, Verlust der Datenhoheit

des Dateneigners, zu aufwändige Transferprozesse etc.) lokal an unterschiedlichen Standorten verarbeitet werden. Der Personal Health Train (PHT) ist ein Konzept, das die verteilte Analyse von medizinischen Daten zum Ziel hat. Die darauf basierende PADME Plattform (<https://padme-analytics.de>) [1] wird von der AG in enger Zusammenarbeit mit Partnern an der RWTH Aachen und dem Fraunhofer Institut FIT entwickelt. PADME ist an verschiedenen datenhaltenden Institutionen bereits im Einsatz und wird sowohl mit Informatiknahen Plattformprojekten als auch mit anwendungsnahen, klinischen Projekten [7, 8] weiterentwickelt. Dazu startete in 2023 das MII Projekt PrivateAIM, das die Weiterentwicklung und deutschlandweite Etablierung einer interoperablen, verteilten Analyseinfrastruktur aufbauend auf dem PHT Konzept zum Ziel hat.

##### INVOLVIERUNG AM SCADS.AI-ZENTRUM DRESDEN / LEIPZIG

Für die Anwendung und insbesondere für die Weiterentwicklung von KI-basierten Methoden kooperiert die Arbeitsgruppe mit dem in Leipzig/Dresden ansässigen KI-Zentrum ScaDS.AI (<https://scads.ai>), an dem Toralf Kirsten als PI involviert ist.

#### REFERENZEN

- Welten, S.; ...; Kirsten, T.; Decker, S.; Beyan, O.: A Privacy-Preserving Distributed Analytics Platform for Health Care Data. *Methods of Information in Medicine*. 2022. doi: 10.1055/s-0041-1740564. PMID: 35038764. ZID: LPVY3WP
- Fluck, J.; ...; Löffler, M.; Löbe, M.; Meineke, F.; ...; Kirsten, T.; ...; Pigeot, I.: NFDI4Health – Nationale Forschungsdateninfrastruktur für Personenbezogene Gesundheitsdaten. *BFDM* 2021, 72-85. DOI: <https://doi.org/10.17192/bfdm.2021.2.8331>
- Abedi, M.; Hempel, L.; Sadeghi, S.; Kirsten, T.: GAN-Based Approaches for Generating Structured Data in the Medical Domain. *Appl. Sci.* 2022, 12, 7075. <https://doi.org/10.3390/app12147075>
- Baniasadi, N.; Rauscher, F.G.; ...; Peschel, T.; Wirkner, K.; Kirsten, T.; Thiery, J.; Engel, C.; Loeffler, M.; Elze, T.: Norms of interocular circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness differences at 768 retinal locations. *Translational Vision Science & Technology*, 9(9):23, 2020
- Li, D.; Rauscher, F.G.; ...; Wirkner, K.; Kirsten, T.; Thiery, J.; Engel, C.; Loeffler, M.; Elze, T.: Sex-Specific Differences in Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. *Ophthalmology*, 127(3): 357-368, 2020
- Peschel, T.; Wang, M.; Kirsten, T.; Rauscher, F.G.; Elze, T. A Cloud-based Infrastructure for Interactive Analysis of RNFLT Data. *Proc. E-Science-Tage*. 54-67. 2021. <https://doi.org/10.11588/heibooks.979>
- Welten, S.; Hempel, L.; Abedi, M.; ...; Löbe, M.; Decker, S.; Beyan, O.; Kirsten, T.: Multi-Institutional Breast Cancer Detection Using a Secure On-Boarding Service for Distributed Analytics. *Applied Sciences* 12. 4336. 2022. doi: 10.3390/app1209433
- Mou, Y.; ...; Kirsten, T.; ...: Distributed skin lesion analysis across decentralised data sources. *Public Health and Informatics*. p. 352-356. 2021. ZID: VTY373DV

## E MEDIZINISCHE INFORMATIK

# SMART MEDICAL TECHNOLOGY FOR HEALTHCARE (SMITH)

Leitung: Prof. Dr. Markus Löffler

E-Mail: [markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de](mailto:markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de)

<https://www.smith.care/en/smithconsortium/about-smith/>

Mitarbeitende: Julia Jesser, Jenny Kaftan, Janina Kind, Markus Löffler (PI), Alfred Winter, Frank Meineke, Maryam Yahoui-Doctor, Sebastian Stäubert, Matthias Reusche, Alexandre Uciteli, Samira Zeynalova (IMISE), Matthias Nüchter, Cornelia Dolling, Sylvia Unger, Ute Bartz (SMITH-Geschäftsstelle), Thomas Wendt, Toralf Kirsten (UKL)

Konsortium mit den Standorten Leipzig, Aachen, Bochum, Bonn, Düsseldorf, Essen, Halle, Hamburg, Jena, Rostock. Siehe auch <https://www.smith.care>.



SMITH ist eines der vier Konsortien der Medziinformatik-Initiative. Die Leitung des Konsortiums liegt bei Markus Löffler. Die AG am IMISE beschäftigt sich mit Terminologien, Nutzungen und Auswertungen von Versorgungsdaten, Schulungsangeboten und semantischer Textanalyse.

Das Smith-Konsortium ist eines von vier Konsortien der Medizin-informatik-Initiative des BMBF. Es wird von Leipzig aus koordiniert, mit Markus Löffler als dem Konsortialführer. Dem Konsortium gehören momentan 10 Universitätskliniken an.

### ZIELSETZUNGEN:

Die großen Datenmengen in den klinischen Informationssystemen haben ein enormes Potenzial für die Gesundheitsversorgung von morgen. Die Wiederverwendung, Zusammenführung und Analyse medizinischer Daten aus der Routineversorgung fördert die Entwicklung neuer, verbesserter Behandlungsmethoden, Pharmazeutika und Technologien. Das Konsortium Smart Medical Technology for Healthcare (SMITH) setzt hier an. SMITH hat als Teil der Medizin-informatik-Initiative (MII) eine interoperable Infrastruktur aufgebaut, die heterogene Datenquellen aus der Patientenversorgung miteinander verbindet. Versorgungsdaten werden standortübergreifend verknüpft und für die medizinische Forschung verfügbar gemacht. SMITH orientiert sich in seinen Arbeiten an den aktuellen Herausforderungen der Digitalisierung und an der Einführung von E-Health-Maßnahmen im Gesundheitswesen. Diagnosen, Medikation und Behandlungsarten können so künftig noch besser auf Patientinnen und Patienten zugeschnitten werden. Datenschutz und Datensicherheit haben dabei höchste Priorität.

### FORSCHUNGS- UND VERSORGUNGSDATEN STANDORTÜBERGREIFEND VERKNÜPFEN:

Um Daten aus Versorgung und Forschung miteinander zu verbinden, haben die an den Konsortien der MII beteiligten universitätsmedizinischen Standorte zentrale technologische Schnittstellen etabliert. Es wurden Datenintegrationszentren (DIZ) aufgebaut. Diese schaffen die Voraussetzungen für einen sicheren und datenschutzkonformen Zugang zu qualitativ hochwertigen Daten aus der Routineversorgung für Forschungs- und Analysevorhaben. Die DIZ sind dabei bundesweit vernetzt, sodass auch standortübergreifende Forschungsvorhaben nach bundeseinheitlichen Standards möglich sind. Die Aufgaben der DIZ gehen hierbei über die ausschließliche Vernetzung hinaus. Sie sind zugleich Dienstleister für klinisch Forschende und beraten u. a. zu datenschutzkonformer Datennutzung, zu möglichen Datenanalysen und qualitätsgesichertem Datenmanagement. Mussten bislang Patientendaten oft aufwändig aus lokalen Systemen zusammengeführt werden, werden die Forschungsarbeiten über die DIZ nun erheblich erleichtert.

Gleichfalls ermöglichen die Zentren eine Rückkopplung gewonnener Forschungserkenntnisse in die Versorgung und somit eine langfristige Optimierung der Patientenversorgung. Der Prozess dahinter bedarf einer Vielzahl rechtskonformer und organisatorischer Maßnahmen. Grundlegend hierfür ist die informierte Einwilligung der Patientinnen und Patienten in die Nutzung ihrer Daten für Forschungszwecke.

Über das erst kürzlich veröffentlichte Forschungsdatenportal für Gesundheit (FDPG) können nicht nur MII-Partner, sondern alle Forschenden Daten und Bioproben der beteiligten Standorte zentral anfragen. Derzeit wird die bisher geschaffene Infrastruktur in enger Kooperation mit dem Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) so

weiterentwickelt, dass eine nachhaltige standort- und sektionsübergreifende Verknüpfung von Informationssystemen aus Versorgung und Forschung entsteht.

### ANWENDUNGSFÄLLE SCHAFFEN MEDIZINISCHEN MEHRWERT

In SMITH wurden drei Anwendungsfällen (Use Cases) durchgeführt, um die Funktionalität und Effektivität der aufgebauten DIZ innerhalb von SMITH zu demonstrieren. Zwei davon sind klinische Anwendungsfälle, einer ist ein methodischer.

### ASIC – ALGORITHMISCHE ÜBERWACHUNG IN DER INTENSIVVERSORGUNG

Trotz klarer Kriterien für die Diagnosestellung von Akutem Lungenversagen (ARDS) wird die lebensbedrohliche Erkrankung, bei der die Lunge den Körper nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgen kann, zu selten erkannt. Mit dem klinischen Use Case ASIC unterstützt das SMITH-Konsortium medizinisches Personal darin, die Diagnoserate der Erkrankung zu erhöhen, die Therapie zu verbessern und das Auftreten von lebensbedrohlichen Komplikationen zu reduzieren. Federführend durch das Universitätsklinikum Aachen wurde in Zusammenarbeit mit den Universitätskliniken in Bonn, Düsseldorf, Halle, Hamburg, Jena, Leipzig und Rostock eine speziell dafür entwickelte Smartphone-App für iOS und Android-basierte Geräte implementiert. Die ASIC-App gewährleistet eine kontinuierliche ARDS-Überwachung von Intensivpatientinnen und -patienten sowie die Darstellung von Behandlungsleitlinien. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte tragen hierfür ein mobiles Endgerät mit sich, welches sie im Fall von veränderten Kennwerten über das mögliche Vorliegen eines ARDS alarmiert. In ASIC wurde unter Leitung von Prof. Marx (Aachen) eine prospektive clusterrandomisierte Studie nach dem Step-Wedge-Design durchgeführt, um die Wirksamkeit dieser Früherkennung zu belegen. Die Auswertung wird für Ende 2023 erwartet.

### HELP – ZIELGERICHTETE ANTIBIOTIKATHERAPIE IN DER INFektionsMEDIZIN

Der klinische Use Case HELP widmet sich einer verantwortungsvollen Antibiotikatherapie bei Staphylokokken-Blutstrominfektionen. Koagulase-negative Staphylokokken sind allgegenwärtig – sie sind Bestandteil der normalen Hautflora. Der Nachweis des Mikroorganismus ist daher in der klinischen Bedeutung des Befundes fraglich. Dennoch werden häufig Antibiotika verabreicht. Der in den meisten Fällen nicht gerechtfertigte Antibiotikaeinsatz fördert die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und geht mit einem erhöhten Risiko für arzneimittelbedingte Nebenwirkungen einher. Die unter Federführung des Universitätsklinikums Jena entwickelte HELP-App dient Ärztinnen und Ärzten als computerbasierte Entscheidungsunterstützung bei Patientinnen und Patienten mit Nachweis von Staphylokokken in der Blutkultur. Leitliniengerecht gibt die App den behandelnden Ärztinnen und Ärzten Informationen zu den nächsten diagnostischen und therapeutischen Schritten. Neben einer direkten Verbesserung der Patientenversorgung wird damit auch indirekt zur Vermeidung von antibiotikabedingten Multiresistenzen beigetragen. Unter Leitung von Prof. Scherag (Jena) wurde eine cluster-

randomisiert-prospektive Studie durchgeführt mit der Frage, ob die Einführung dieser Vorgehensweise zu belegbaren Vorteilen in der Krankenversorgung führt. Die Auswertung wird für Ende 2023 erwartet.

#### **PHEP – PHÄNOTYPISIERUNGSPipeline ZUR UNTERSTÜTZUNG KLINISCHER AUSWERTUNGSPROJEKTE**

Mit dem methodischen Anwendungsfall Phänotypisierungspipeline, kurz PheP, unterstützt das SMITH-Konsortium den Aufbau, die qualitative Anreicherung und die Auswertung des Datenbestandes, der über den Aufbau der Datenintegrationszentren am universitätsmedizinischen Standort entsteht. PheP entwickelt hierfür innovative Verfahren, um aus elektronischen Patientenakten automatisiert medizinische Informationen gewinnen zu können. Im Mittelpunkt von PheP steht die standardisierte Einführung und Entwicklung neuer Datennutzungsprojekte aus Versorgungsdaten. Diese dienen beispielsweise der versorgungsnahen Qualitätssicherung, der Vernetzung mit externen Daten, der wissenschaftlichen Hypothesenbildung oder der statistischen Analyse medizinischer Sachverhalte. Die technische Voraussetzung dafür liefert eine an allen Standorten aufgebaute Plattform. Sie ermöglicht verteilte Analysen auf den semantisch und technisch standardisierten Daten an allen Standorten. Sensible Patientendaten bleiben dabei in der Klinik. PheP etabliert Prozesse und eine Infrastruktur, die als Grundlage für andere Use Cases dienen. Die Federführung von PheP liegt bei Markus Löffler. Die in PheP gesammelten Erfahrungen haben 2020 zur erfolgreichen Einwerbung des übergreifenden Use Cases POLAR zum Thema Pharmakovigilanz geführt, der eine Kooperation von 13 Klinikstandorten darstellt. Hier werden aktuell Daten über 800.000 Patientinnen und Patienten erwartet zur Häufigkeit von Medikationen, die entweder kontraindiziert sind oder aber eine Drug-Drug-Interaktion erwarten lassen. Die Ergebnisse werden Ende 2023 vorliegen.

#### **PUBLIKATIONEN:**

Bisher sind von Mitarbeitenden des SMITH-Konsortiums 47 Publikationen in Peer Review-Journalen erschienen.

Drittmittel für die Universität Leipzig: BMBF, bisher 16,7 Mio Euro für SMITH und andere MII-Fördermaßnahmen bis Ende 2022; 113 Mio Euro für alle Standorte dieser Verbände

## **E MEDIZINISCHE INFORMATIK**

# **SMITH JOINT EXPERTISE CENTER FOR TEACHING (SMITH-JET)**

**Leitung: Prof. Dr. Alfred Winter, Prof Dr. Cord Spreckelsen (Jena), Prof. Dr. André Scherag (Jena)**

Mitarbeitende: Stefan Kropf (bis Aug. 2019), Dr. Birgit Schneider (ab Nov. 2019), Dr. Ulrike Schemmann (Aachen), Lo An Phan-Vogtmann (Jena), Daria Schäfer (Aachen, ab 2020), Deborah Poppowitsch (Jena, ab 2020)

Eine erfolgreiche und sicher digitalisierte Gesundheitsversorgung braucht hochqualifiziertes Personal. Um den Weg dorthin zu unterstützen, etablierte das SMITH-Konsortium Angebote zur Aus-, Fort- und Weiterbildung im Bereich der Medizin-Informatik sowie sich daran anschließender fachlicher Gebiete. Berufserfahrene, aber auch Studierende und Berufsanfänger können sich hierüber für aktuelle Bedarfe qualifizieren (Boeker, Winter et al.; DVMD & BVMI 2022).

Um die verschiedenen Qualifizierungsmaßnahmen zu bündeln, wurde innerhalb von SMITH das Joint Expertise Center for Teaching (SMITH-JET) eingerichtet. SMITH-JET führt das Fachwissen und die Erfahrungen der Konsortialpartner aus Hochschule, Forschung und Industrie sowie der neu geschaffenen Datenintegrationszentren zusammen und sorgt dafür, dass das aktuelle Fachwissen und die neu gewonnenen Erfahrungen in die Aus-, Fort- und Weiterbildung neuer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie von Studierenden fließen.

Unter Beteiligung von SMITH-JET sind neben dem Leipziger Masterstudiengang Medizininformatik zwei weitere neue medizin-informatische Masterstudiengänge an den universitären Standorten Aachen und Jena entstanden.

Für die berufsbegleitende Fortbildung von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der SMITH-Partner steht das SMITH-Shared Repository mit online Lehr- und Lernmaterial zur Verfügung.

Speziell für Ärztinnen und Ärzte sowie weitere Clinician Scientists aus den medizinischen Fakultäten wurde im Rahmen der SMITH-Academy ein Online-Kurs für Clinician Scientist entwickelt, der die Forscherinnen und Forscher befähigt, die in den von der MII entwickelten Datenintegrationszentren zur Verfügung stehenden Versorgungsdaten im Rahmen ihrer Forschungsfragen auswerten zu können. Mitarbeitende aus verschiedenen

Arbeitsgruppen des IMISE und dem Datenintegrationszentrum waren dabei als Dozenten aktiv.

Als Basis all dieser Arbeiten hat SMITH-JET in Kooperation mit Partnern aus der MII und der GMDS einen aktuellen, agil weiterentwickelbaren Lernzielkatalog für die Medizininformatik und verwandte Fächer, den BMHI- (Biomedical and Health Informatics) Lernzielkatalog entwickelt (Spreckelsen, Schneider et al.; IOS 2021).

#### **WEITERE INFORMATIONEN:**

<https://www.smith.care/de/lehre/lehre-in-smith/>



#### **REFERENZEN**

- Spreckelsen C, Schemmann U, Lo Phan-Vogtmann A, Scherag A, Winter A, Schneider B. Health Informatics Learning Objectives on an Interoperable, Collaborative Platform. In: Mantas J, Stoicu-Tivadar L, Chronaki C, Hasman A, Weber P, Gallos P et al., editors. Public Health and Informatics: Proceedings of MIE 2021. Amsterdam: IOS Press; 2021. p. 1019-20.
- Boeker M, Konhäuser P, Krefting D, Winter A, Schmücker P. Die digitalen Kompetenzen für die Transformation des Gesundheitswesens. In: Bott OJ, Goldschmidt A, editors. Innovationen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung. DVMD & BVMI; 2022. p. 26-30 (1\_2022).

E MEDIZINISCHE INFORMATIK

# MEDIZINISCHE INFORMATIK – MANAGEMENT VON INFORMATIONSSYSTEMEN IM GESUNDHEITSWESEN (MIG)

Leitung: Prof. Dr. Alfred Winter

E-Mail: [alfred.winter@imise.uni-leipzig.de](mailto:alfred.winter@imise.uni-leipzig.de)

Mitarbeitende: Christian Draeger, Dr. Konrad Höffner, Dr. Franziska Jahn, Matthias Löbe, Dr. Frank Meineke, Dr. Birgit Schneider, Sebastian Stäubert, Alexander Strübing, Florian Ulbrich, Prof. Dr. Alfred Winter



Informationsverarbeitung im Gesundheitswesen verknüpft die medizinische Versorgung im ambulanten, stationären und irregulären Bereich untereinander und mit der medizinischen Forschung und ist daher äußerst komplex. Die Planung, der Betrieb und die Weiterentwicklung dieser Informationssysteme und deren Integration erfordern ein systematisches Management.

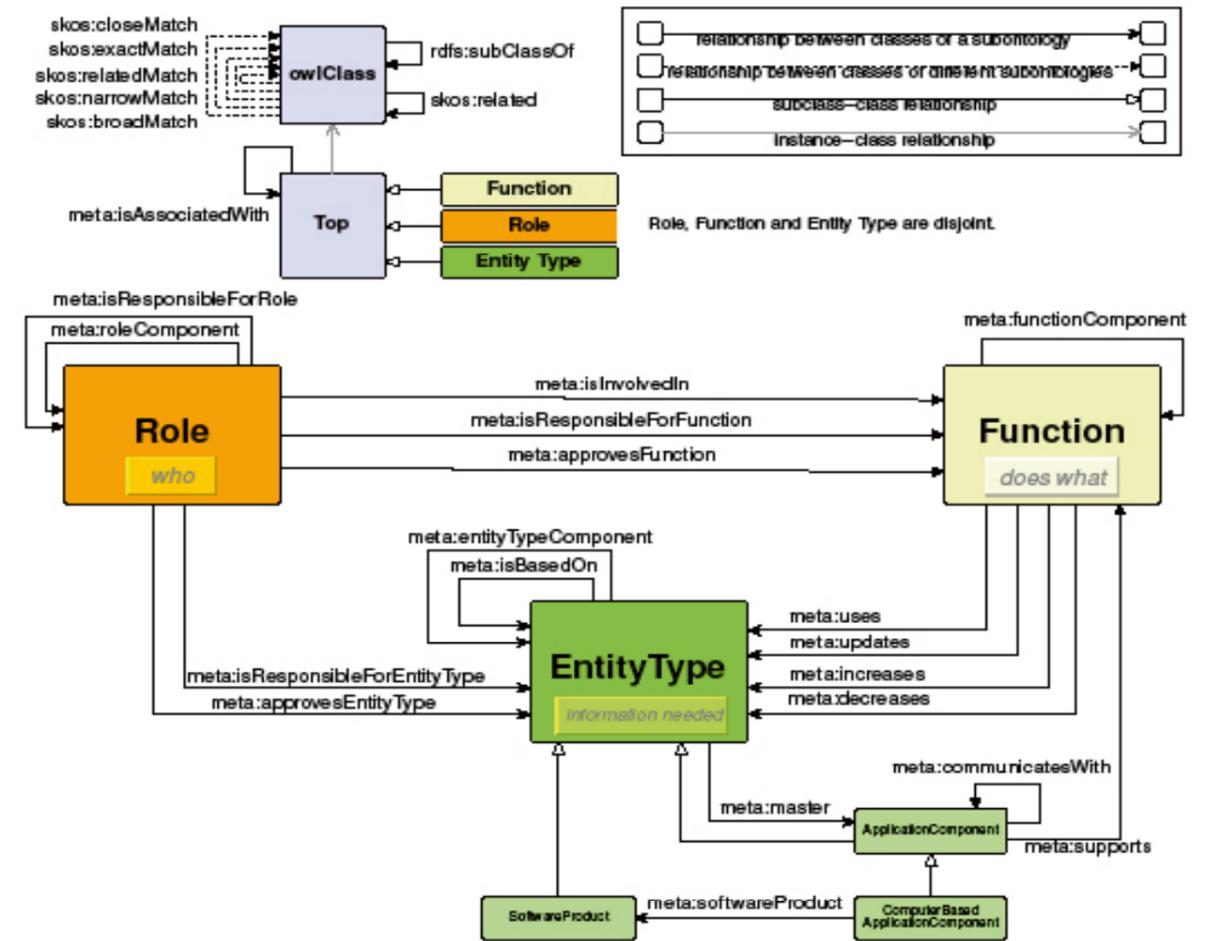


Abbildung 1: Das SNIK-Metamodell

Erhebung, Speicherung, Verarbeitung von Informationen und die Informationslogistik sind essentiell für das Gesundheitswesen. Die damit verbundenen Systeme der Informationsverarbeitung sind äußerst komplex und verknüpfen z. B. in einem Krankenhaus viele hundert Anwendungssysteme und tausende Hardware-Komponenten. Für eine angemessene Versorgung der Patientinnen und Patienten ist die intersektorale Integration dieser Informationssysteme der Krankenhäuser untereinander, mit den Informationssystemen in der ambulanten Versorgung, und auch mit Informationssystemen der informellen Gesundheitsversorgung z. B. bei Obdachlosen erforderlich. Die Planung, der Betrieb und die Weiterentwicklung dieser Informationssysteme und ihrer Integration erfordern ein systematisches Management.

Die Arbeitsgruppe Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen (MIG) fokussiert zur Unterstützung dieses Managements auf die Bereitstellung klarer Terminologien für alle Aspekte von Gesundheitsinformationssystemen durch entsprechende Ontologien, auf Methoden und Tools zur Modellierung komplexer Informationssysteme, und auf Methoden zum Forschungsdatenmanagement.

In der Arbeitsgruppe MIG sind über 200 Publikationen entstanden. Die Forschungsarbeiten wurden durch Drittmittel der DFG und der EU unterstützt.

## ONTOLOGIEN FÜR DAS MANAGEMENT VON INFORMATIONSSYSTEMEN IM GESUNDHEITSWESEN

„KIS“, „EPA“, „Health IT“, „eHealth“, „IT-Strategie“ und „digitale Medizin“? Die Medizininformatik als anwendungsorientierte Wissenschaft an der Schnittstelle von Medizin, Informatik und Wirtschaftsinformatik ist durch eine Vielfalt nur unklar definierter Begriffe gekennzeichnet. Synonyme, Begriffsüberschneidungen, Homonyme und unpräzise Bezeichnungen erschweren die Kommunikation zwischen Forschenden, Praktikerinnen und Praktikern und Studierenden. In den DFG-Projekten „HITO“ und „SNIK“ wurden seit 2014 Begriffssysteme für die Medizininformatik entwickelt und mit Hilfe von Ontologien, Linked Open Data und Graphvisualisierungen aufbereitet, im Semantic Web zugänglich gemacht und in verschiedenen Einsatzszenarien erprobt.

Das Projekt „Semantisches Netz des Informationsmanagements im Krankenhaus (SNIK)“ wurde zusammen mit dem Lehrstuhl für Requirements Management (Prof. Dr. Barbara Paech) der Universität Heidelberg durchgeführt. In der SNIK-Ontologie werden Begriffe des Managements von Informationssystemen aus verschiedenen Lehrbüchern, Rahmenwerken und praktischen Settings auf Basis eines Metamodells semantisch verknüpft.

Die SNIK-Ontologie unterstützt das Requirements Engineering (RE) für entscheidungsunterstützende Systeme für Krankenhaus-CIOs. Für solche persönlichen entscheidungsunterstützenden Systeme (PDSS) bestand eine methodische Lücke im RE, die durch die Erweiterung der Methode Task-Oriented Requirements Engineering (TORE) um Aspekte von PDSS (DsTORE) geschlossen werden konnte.

Die SNIK-Ontologie wird im Masterstudiengang Medizininformatik in verschiedenen Lehr- und Lernszenarien eingesetzt und weiterentwickelt. Das SNIK-Quiz nutzt die Ontologie, um automatisch Multiple-Choice-Fragen zu erzeugen (Höfner et al.; StudiesHTI 2022). Das interaktive Lernspiel SNIK-Bingo wird innerhalb der Internationalen Frank-van-Swieten-Lectures angewendet. Die webbasierte Graphvisualisierung (<https://www.snik.eu/graph>) von SNIK ermöglicht eine barrierefreie Nutzung der Ontologie auch ohne Ontologiekennnisse.

Ausgehend von dem in SNIK erfassten theoretischen Wissen wurde eine Methode für die Messung der Professionalität des Managements von Informationssystemen entwickelt und empirisch validiert (Thye, Jahn et al.; MIM 2020).

Die „Health IT Ontology (HITO)“ wurde zusammen mit dem Institut für Medizinische Informatik (Prof. Elske Ammenwerth) der Privaten Universität für Gesundheitswissenschaften (UMIT) in Tirol, Österreich im Rahmen eines DFG-/FWF-Projektes entwickelt (Ammenwerth, Winter et al.; IOS 2019). Mit dieser Ontologie sind präzise, transparente und vergleichbare Beschreibungen von Softwareprodukten im Gesundheitswesen möglich. Diese werden besonders bei der Auswahl und Einführung neuer Softwareprodukte, der Suche nach Evidenz von Health-IT-Interventionen oder der Kommunikation zwischen Stakeholdern im Gesundheitswesen benötigt. HITO wurde agil entwickelt, indem die Anforderungen aus fünf Anwendungsfällen gesammelt und die Ontologie integriert wurden. HITO besteht aus Klassen, die allgemeine Merkmale von Softwareprodukten beschreiben, wie z. B. unterstützte Sprachen oder Betriebssysteme und Klassen, die gesundheitsspezifische Merkmale beschreiben, wie z. B. Anwendungssystemtypen, unterstützte Aufgaben und Features, potenzielle Benutzergruppen und Organisationseinheiten, in denen die Softwareprodukte eingesetzt werden können.

Um sowohl die Verschlagwortung als auch das Auffinden von Softwareprodukten anhand domänenspezifischer Merkmale zu erleichtern, werden existierende Bezeichnungen und Begriffssysteme verknüpft. Einerseits wird eine Folksonomie, d. h. Bezeichnungen, die Entwickler, Anbieter oder Nutzer von Softwareprodukten verwenden, integriert. Andererseits werden Begriffssysteme wie das HL7 EHR-S Functional Model, SNOMED, die WHO Classification of Digital Health Interventions und geeignete Linked-Open-Data-Ressourcen analysiert und, sofern möglich, für HITO in Form von Katalogen aufbereitet.

Mit Hilfe von HITO wurden verschiedene Free/Libre Open Source- sowie kommerzielle Softwareprodukte beschrieben. Semantic-Web-Tools ermöglichen verschiedene Ansichten und Suchoptionen für HITO und die zugehörige Wissensbasis (Jahn et al.; StudiesHTI 2020).

Sowohl im SNIK-Projekt als auch im HITO-Projekt hat sich gezeigt, dass die semantische Verknüpfung verschiedener Begriffssysteme und deren Veröffentlichung als Linked Open Data einen

wichtigen Schritt zur Lösung des Terminologieproblems der Medizininformatik darstellt (Jahn et al.; JMIR MI 2023).

#### WEITERE INFORMATIONEN:

<https://www.snik.eu>



<https://hitontology.eu>



#### REFERENZEN

- Höfner K, Roszeitis A, Wächtler MW, Jahn F, Winter A SNIK Quiz: A Multiple Choice Game about Information Management in Hospitals Studies in health technology and informatics. 294:790-795; 2022.
- Thye J, Esdar M, Liebe JD, Jahn F, Winter A, Hübner U, 2020. Professionalism of Information Management in Health Care: Development and Validation of the Construct and Its Measurement. *Methods Inf Med*, 59(S 01):e1-e12. doi: 10.1055/s-0040-1712465. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32620017.
- Jahn F, Ammenwerth E, Dornauer V, Höfner K, Bindel M, Karopka T, Winter A: The HITO Project: Using Linked Open Data to describe Libre/Free and Open Source Software. Accepted for *JMIR Medical Informatics*, 2023.
- Jahn F, Bindel M, Höfner K, Ghalandari M, Schneider B, Stäubert S, Dornauer V, Karopka T, Ammenwerth E, Winter A, 2020. Towards Precise Descriptions of Medical Free/Libre and Open Source Software. *Stud Health Technol Inform*, 270:463-468. doi: 10.3233/SHTI200203. PMID: 32570427.
- Ammenwerth E, Dornauer V, Ghalandari M, Jahn F, de Keizer N, Winter A: An Ontology for Describing Health IT Interventions: Methodological Considerations. *Proceedings of Medinfo 2019, the 17th World Congress on Medical and Health Informatics*, 25.-30.8.2019, Lyon. Amsterdam: IOS Press. pp. 1419-20.

#### MODELLIERUNG VON INFORMATIONSSYSTEMEN IM GESUNDHEITSWESEN

Institutionelle und besonders transinstitutionelle Informationssysteme im Gesundheitswesen sind heterogene Systeme aus hunderten von Anwendungssystemen und tausenden datenverarbeitenden Geräten. Ihr Aufbau und ihr Betrieb erfordert ein systematisches Management und die Verwendung komplexer Interoperabilitätsstandards und -Profile. Insbesondere die Zusammenführung von Patientenversorgung und Medizinischer Forschung zum Beispiel in der Medizininformatik-Initiative und der Entwurf der dafür erforderlichen integrierten Informationssysteme bedeutet eine große Herausforderung.

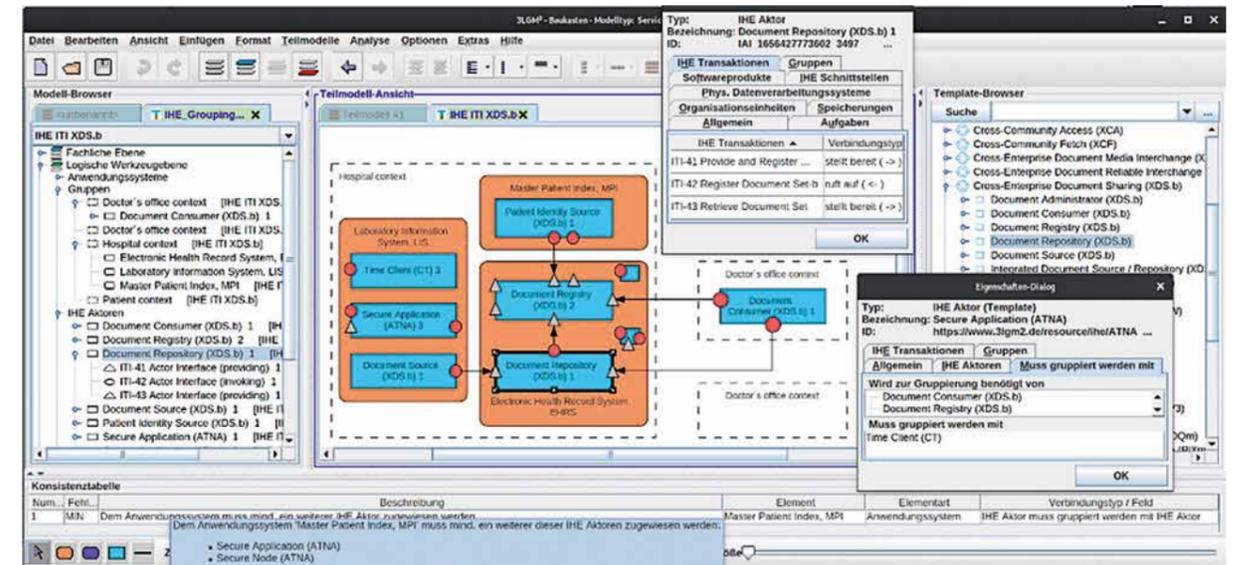


Abbildung 2: Das 3LGM<sup>2</sup> Tool.

Oft werden solche komplexe Informationssysteme unter Nutzung von Zeichentools entworfen. Die Verwendung von Modellen an Stelle von Zeichnungen folgt aber einer definierten Methodik, vermeidet Mehrdeutigkeiten und bietet darüber hinaus die Möglichkeit, verschiedene Sichten auf eine Informationssystemarchitektur (IS-A) einzunehmen und Analysen durchzuführen. Das 3-Ebenen Meta-modell (3LGM<sup>2</sup>) ist eine solche Methodik, die eine IS-A auf einer Fachlichen Ebene (Unternehmensaufgaben und Informationsobjekte), auf einer Logischen Werkzeugebene (Anwendungssysteme, Schnittstellen, Kommunikationsbeziehungen, etc.) und einer Physischen Werkzeugebene (Hardware, Virtualisierungstechniken, etc.) beschreibt. Der Entwurf von IS-A kann erleichtert werden, wenn dabei auf bestehende Entwurfsmuster z. B. für die Nutzung von Interoperabilitätsstandards zurückgegriffen werden kann. Integrating the Healthcare Enterprise (IHE) stellt für bestimmte Anwendungsfälle im Gesundheitswesen Integrationsprofile bereit. Die Integrationsprofile beschreiben die jeweils geeignete Verwendung von Kommunikationsstandards.

In dem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projekt „3LGM<sup>2</sup>IHE“ werden 3LGM<sup>2</sup> als Methode und das 3LGM<sup>2</sup> Tool erweitert, um auf IHE basierende, aber auch weitere Entwurfsmuster zur Verfügung zu stellen (Stäubert et al.; StudiesHTI 2019). Dabei wird das in Textform vorhandene Wissen aus den Spezifikationen extrahiert, in eine Wissensbasis überführt und im 3LGM<sup>2</sup> Tool genutzt. Der Modellierer, also z. B. die Informationsmanagerin eines Krankenhauses, wird auf diese Weise bei der Modellierung der IS-A unterstützt (Merzweiler, Stäubert et al.; StudiesHTI 2021). Die entstehenden Modelle lassen sich vielfältig verwenden (Perbix et al.; StudiesHTI 2022). Zum Beispiel zur Dokumentation der IS-A, wie sie für Datenschutzkonzepte oder Datenschutzfolgenabschätzungen benötigt wird (Gött, Stäubert et al.; StudiesHTI 2022), als Spezifikation für Ausschreibung oder als Planungsgrundlage für die Einführung neuer Anwendungssysteme und deren Auswirkungen.

#### REFERENZEN

- Stäubert S, Strübing A, Drepper J, Bergh B, Winter A, Merzweiler A. Towards a Software Tool for Planning IHE-Compliant Information Systems. In: Shabo A, Madsen I, Prokosch H-U, Häyrynen K, Wolf K-H, Martín-Sánchez F et al., editors. *ICT for Health Science Research: Proceedings of the EFMI 2019 Special Topic Conference*. IOS Press; 2019. p. 6-10 (Studies in health technology and informatics; vol. 258). PMID: 30942703, DOI: 10.3233/978-1-61499-959-1-6
- Merzweiler A, Stäubert S, Strübing A, Tonmbiak A, Kaulke K, Drepper J et al. The Process of Modeling Information System Architectures with IHE. *Stud Health Technol Inform* 2021; 278:163-70. PMID: 34042890, DOI: 10.3233/SHTI210065.
- Perbix M, Löbe M, Stäubert S, Sinaci AA, Gencturk M, Quintero M et al. A Formal Model for the FAIR4Health Information Architecture. *Stud Health Technol Inform* 2022; 295:446-9. PMID: 35773907, DOI: 10.3233/SHTI220761.
- Gött R, Stäubert S, Strübing A, Winter A, Merzweiler A, Bergh B et al. 3LGM<sup>2</sup>IHE: Requirements for data-protection-compliant research infra-structures. A systematic comparison of theory and practice-oriented implementation. *Methods Inf Med* 2022. PMID: 3615071, DOI: 10.1055/a-1950-2791.

#### FORSCHUNGSDATENMANAGEMENT UND METADATEN

Metadaten sind beschreibende Angaben zu Daten. Der Verwaltung von Metadaten und der formalen Spezifikation von Datenelementen kommen in einer datenzentrierten Wissenschaft große Bedeutung zu. Viele aufwendige Datenerhebungen lassen sich nicht nachnutzen, da eine umfassende Beschreibung der Datensätze, der Datenqualität und der Datenherkunft fehlen. Aufbauend auf internationalen Standards werden im Projekt NMDR Vokabulare entwickelt, die solche Zusatzinformationen maschinell abrufbar und interpretierbar machen (Löbe et al. StudiesHTI; 2022). Diese werden an realistischen Szenarien getestet. Ein weiterer Punkt sind Crosswalks zwischen

existierenden Standards und die Annotation mit klinischen Konzepten aus medizinischen Terminologien wie LOINC oder SNOMED CT.

Eine Anwendung erfahren konsentrierte Datenelemente im Rahmen des Kerndatensatzes der Medizininformatikinitiative, der einen formalen Rahmen für die Bereitstellung der Versorgungsdaten für die Forschung darstellt.

Gesundheitsdaten sind besonders sensible persönliche Informationen. Ihre Nutzung und Wiederverwendung für Forschungszwecke werden durch ethische, rechtliche und technische Hindernisse eingeschränkt. Das EU-Projekt FAIR4Health erleichtert die Anwendung der FAIR-Grundsätze auf Gesundheitsforschungsdaten mit dem Ziel, sie besser auffindbar, zugänglich, interoperabel und wiederverwendbar (FAIR) zu machen. Basierend auf einem abgestimmten Common Data Model auf Basis von HL7 FHIR® wurde ein ETL-Werkzeug entwickelt, um Datensätze aus Datenbanken oder tabellarischen Exporten in FHIR zu überführen (Gencturk, Löbe et al.; StudiesHTI 2021). Ein weiteres Werkzeug erlaubt die Pseudonymisierung und Anonymisierung von Daten zur Vermeidung der Re-Identifikation von Patienten bei Data Sharing.

Eine verteilte Analyseplattform erlaubt die sichere Abfrage von Daten über mehrere Standorte hinweg, wobei nur die Ergebnisse lokaler KI-Modelle an die Zentralinstanz weitergegeben werden. Das Verfahren wurde an zwei klinischen Szenarien erprobt.



Abbildung 3: Der in FAIR4Health entwickelte Prozess zur Anwendung der FAIR-Prinzipien auf Gesundheitsdaten

#### REFERENZEN

- Löbe, M., Ulrich, H., Beger, C., Bender, T., Bauer, C., Sax, U., Ingenerf, J., & Winter, A. (2022). Improving Findability of Digital Assets in Research Data Repositories Using the W3C DCAT Vocabulary. *Studies in health technology and informatics*, 290, 61-65. <https://doi.org/10.3233/SHTI220032>
- Gencturk, M., Teoman, A., Alvarez-Romero, C., Martinez-Garcia, A., Parra-Calderon, C. L., Poblador-Plou, B., Löbe, M., & Sinaci, A. A. (2021). End User Evaluation of the FAIR4Health Data Curation Tool. *Studies in health technology and informatics*, 281, 8-12. <https://doi.org/10.3233/SHTI210110>

## E MEDIZINISCHE INFORMATIK

# RISIKEN DER POLYPHARMAZIE IN DER VERSORGUNG, POLAR\_MI-VERBUNDPROJEKT

Leitung: Prof. Dr. Markus Löffler

E-Mail: [markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de](mailto:markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de)

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

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

Mitarbeitende: Dr. D. Neumann, Dr. F. Meineke, Dr. T. Thalheim\*, T. Peschel\*, F. Schmidt

Die AG arbeitet mit 21 Partnerinstitutionen, darunter 13 Universitätskliniken.



POLAR ist ein großes Projekt im Rahmen der Medizininformatik-Initiative. Im thematischen Rahmen der Arzneimitteltherapiesicherheit wurden retrospektive Analyse von Daten aus der Versorgung zu arzneimittelbedingten Behandlungsrisiken durchgeführt. Am IMISE lag die Konzeption der verteilten Datenabfragen und -analyse aus 15 Unikliniken. Es wurden insgesamt über 1 Mio Behandlungsfälle untersucht.

Im Rahmen der Medizininformatik-Initiative (MII) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, BMBF, wurden 2020 drei Use Cases ins Leben gerufen. Einer der Use Cases, nämlich POLAR\_MI, hat sich zum Ziel gesetzt, mit Methoden und Prozessen der MII einen Beitrag zur Detektion von Arzneimittel-bezogenen Risiken bei Patientinnen und Patienten, insbesondere zur Polymedikation, zu leisten.

Polymedikation, meist definiert als die gleichzeitige Einnahme von  $\geq 5$  Arzneimitteln, betrifft überwiegend ältere Patientinnen und Patienten mit Multimorbidität [1]. Durch Polymedikation wird zum Beispiel das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen erhöht. Es wird entweder die gewünschte Wirkung einzelner Wirkstoffe abgeschwächt oder verstärkt oder es führt zu unerwünschten Wirkungen. Diese Wechselwirkungen können zusätzliche Krankheitsbilder und zusätzlichen Therapiebedarf bis hin zu „Verordnungskaskaden“ [2] auslösen, die bei einem besseren Arzneimittelmanagement vermeidbar wären.

### STRUKTUR DES PROJEKTES

Im Verbundprojekt POLAR wurden dafür fünf Themenfelder entwickelt, die verschiedene Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit abbilden:

1. Im ersten Themengebiet geht es um die Prävalenz des PIM-Gebrauchs (nach PRISCUS-Liste, FORTA-Kriterien, EU(7)-PIM-Liste und START/STOPP-Kriterien) und eine mögliche Unterversorgung mit empfohlenen Arzneimitteln (nach START/STOPP-Kriterien [3]), quantifiziert anhand der Behandlungsdaten in Universitätskliniken. Zudem werden für ausgewählte unerwünschte Ereignisse Assoziationsstudien im Hinblick auf das Vorliegen einer PIM durchgeführt.
2. Als zweites Thema sollen automatisierte Methoden entwickelt werden, um Verschreibungen kontraindizierter Arzneimittelkombinationen sowie den kontraindizierten Einsatz von Arzneimitteln bei bestimmten Grunderkrankungen zu identifizieren.
3. Beim dritten Thema geht es um eine Liste von Arzneimitteln, die bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert sind oder in ihrer Dosierung angepasst werden müssen. Zudem werden beispielhaft Standarddosierungen definiert, die es ermöglichen, potenziell unangemessen dosierte Medikamente zu identifizieren. Weiterhin werden exemplarische Situationen definiert, die häufiger Dosisanpassungen bedürfen.
4. Im Rahmen des vierten Themas werden Algorithmen entwickelt, um unerwünschte Ereignisse, die häufig durch Arzneimittel ausgelöst werden, zu detektieren. Mittels der entwickelten Algorithmen werden daraufhin retrospektiv (potenziell) arzneimittelbedingte Krankenhauseinweisungen und -wiedereinweisungen identifiziert.
5. Innerhalb des fünften Themengebiets sollen Modelle auf Basis der bei Krankenhausaufnahme verfügbaren Informationen (z. B. Merkmale von Patientinnen und Patienten, Krankheiten, bestimmte Arzneimittel) zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten, die ein besonders hohes Risiko für UAW aufweisen und daher spezifische Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit benötigen, entwickelt werden.

Die pharmakologischen Fragestellungen wurden dabei algorithmisch abgebildet und an 13 Datenintegrationszentren in verteilten Analysen ausgewertet. Eine wesentliche Voraussetzung für die Anwendung dieser Algorithmen ist die Kerndatensatzstruktur der MII, die auf internationale IT-, Interoperabilitäts- und Terminologiestandards setzt. Die Entwicklung der Algorithmen erforderte neben der Fragestellung [4] auch Informationen dazu, wie die reale Situation der primären IT-Systeme in den Universitätskliniken ist und wie die konkrete Medikationsdokumentation erfolgt. Auf diesem Rahmenwerk wurde die sog. POLAR-Suite entwickelt, welche die dedizierten Datenabfragen und statistischen Auswertungen in standortunabhängig direkt ausführbaren Software-Containern operationalisiert.

Die POLAR-Suite erlaubt es, die Datenabfragen und aggregierende Datenauswertungen lokal am Standort so durchzuführen, dass nur aggregierte Ergebnisse datenschutzkonform einer zentralen, übergreifenden Analyse zugeführt werden. Die POLAR-Suite ermöglicht somit multizentrische Auswertungen über den Datenbestand der beteiligten Universitätskliniken für die operationalisierten Fragestellungen. Dass dieses Vorgehen unabhängig von den lokal unterschiedlichen IT-Voraussetzungen der Kliniken funktioniert, ist dem Aufbau der DIZ insgesamt und den MII-Arbeiten zur Interoperabilität, allen voran des MII-KDS, zu verdanken.

### DER WEG ZUR DATENAUSLEITUNG

Für die fünf Themenstellungen wurden Daten zur Beantwortung verschiedener wissenschaftlicher Fragestellungen aus 13 Standorten ausgeleitet. Zwei weitere Standorte haben aus eigenem pharmazeutischen Forschungsinteresse mitgewirkt. Auf diesem Wege wurden im POLAR Use Case für die MII Hindernisse, Schwachpunkte und technische, kommunikative als auch rechtliche Herausforderungen aufgedeckt und mit Lösungsvorschlägen eine Vielzahl an Best Practice-Ansätzen hervorgebracht.

Für die fünf Fragestellungen konnten alle 13 beteiligten Standorte Daten ausleiten. Es wurden über eine Millionen Fälle für den Zeitraum zwischen 2018 und 2021 ausgeleitet und auch ausgewertet werden.

Die Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellungen hat zudem gezeigt, dass die statistische Plausibilisierung bei einem so großen Infrastruktur- und Interoperabilitätsprojekt nicht ausreichend ist. Aus diesem Grund wurde eine Plausibilisierungskampagne mit einem Originaldatenabgleich entwickelt, um einerseits die Datenverfügbarkeit einzuschätzen und andererseits auch eine Aussagefähigkeit über die Datenzuverlässigkeit zu erlangen. Der Originaldatenabgleich ist zudem notwendig, um die Metanalysen realitätsbezogenen diskutieren zu können.

Für den Originaldatenabgleich wurden über 1.000 Krankenakten gesichtet. Erste Zwischenauswertungen zeigen, dass wir mit den algorithmischen Suchen nach Medikationsproblemen unter stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten bei 10% Falschmeldungen erzeugen und umgekehrt bei ca. 20% der stationären Fälle vorliegende Medikationsprobleme algorithmisch nicht entdeckt werden konnten.

### ZWISCHENERGEBNIS: WEGBEREITUNG

Die Verfügbarkeit der „Real world“-Datenquelle stationärer Behandlungsdaten hängt natürlich zunächst vom Grad ihrer digitalen

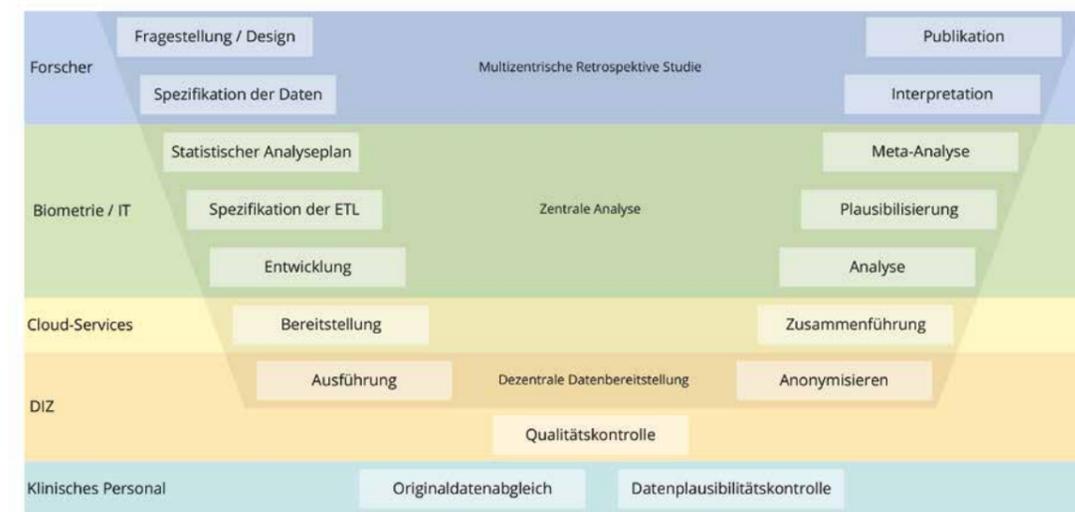


Abbildung 1: Die POLAR-Methode für multizentrische Studien innerhalb der MII

Verfügbarkeit ab. Dieser ist in Deutschland beispielsweise für Medikationsdaten auf Intensivstationen besser als auf Normalstationen. Insgesamt war bereits bei Projektstart klar, dass selbst an Universitätskliniken eine sehr große Heterogenität der Ausstattung und lokalen Organisation der Medikamentenversorgung und -dokumentation berücksichtigt werden muss. Zum Projektstart verfügte lediglich eins von 13 Häusern über ein umfassendes, breit eingeführtes Medikationsplanungssystem, das direkt mit der Apotheke gekoppelt ist. Für andere Häuser wurde die Einführung in der Projektlaufzeit avisiert. Dieser Vorgang wird von den Kliniken unabhängig von POLAR durchgeführt und greift tief in die Krankenversorgungsprozesse ein. Verzögerungen hierbei waren leider schon früh abzusehen. Gleichzeitig ist auch anzunehmen, dass POLAR die Einführungsprozesse beschleunigt hat und ein gleiches Verständnis für die Medikationsdokumentation und deren Anwendung und Nutzen geschaffen hat.

Weiterhin ist es ein klarer Erfolg von POLAR, dass es gelang, die zentral vorbereiteten und alleinig auf den Dateninteroperabilitätsstandards der MII hin zentral entwickelte Software technisch und rechtlich in die klinischen Kontexte der DIZ einbringen zu können. Technisch ist neben dem KDS alleinig der Zugriffsstandard FHIR R4 („fast healthcare interoperability resources“; [5]) die generische Andockstelle der Datenauswertung. Die Erfahrung zeigte jedoch auch, dass der FHIR-Standard in aktuellen FHIR-Server-Implementierungen nur teilweise umgesetzt wird.

### FAZIT

Das Verbundvorhaben hat innerhalb der MII einen großen Beitrag zur Abbildung relevanter Daten sowie zur Implementierung und Ausgestaltung des KDS beigetragen. Hierzu konnte auch die Datengrundlage zur Detektion von Medikationsrisiken erwirkt und konkrete Handlungsvorschläge und Problempunkte in der Versorgungsdokumentation hervorgebracht werden. Die Abbildung der Daten und die Verwendung der stationären Behandlungsdaten teilnehmender Universitätskliniken wurde in POLAR erstmals auf

der Basis abgestimmter, interoperabler Datenaustauschformate datenschutzkonform gemeistert. POLAR hat innerhalb der MII eine „Best practice“-Vorreiterrolle, bezogen auf die Verwendung und Ausleitung von stationären Behandlungsdaten mit Medikationsbezug. Die hier beschriebenen Eckpunkte sind eine Grundlage für alle zukünftigen datengetriebenen Anwendungsfälle [6] und setzen auch konkrete Arbeitspunkte zum weiterführenden Einsatz von Methoden künstlicher Intelligenz.

Das Projekt wird vom BMBF gefördert.

Im Folgevorhaben INTERPOLAR wird auf den Erfahrungen von POLAR aufbauend nun eine interventionelle Strategie zur Verminderung von Medikationsproblemen in einer großen cluster-randomisierten Studie erprobt.

### REFERENZEN

- Thürmann PA, Holt-Noreiks S, Nink K et al (2012) Arzneimittelversorgung älterer Patienten. In: Günster C, Klose J, Schmacke N (Hrsg) Versorgungs-Report 2012. Schwerpunkt: Gesundheit im Alter, S 111-130
- Moßhammer D, Haumann H, Mörike K et al (2016) Polypharmacy—an upward trend with unpredictable effects. Dtsch Arztebl Int 113:627-633
- Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN et al (2018) Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. Eur J Clin Pharmacol 74(6):679-700
- Scherag A (2021) It's the research question, stupid! mdi 23(3): 76-79[5] HL7FHIR (2019) Welcome to FHIR. <https://hl7.org/fhir/R4/>. Zugegriffen: 5. Apr. 2022
- Caliebe A, Scherag A, Strech D et al (2019) Wissenschaftliche und ethische Bewertung von Projekten in der datengetriebenen Medizin. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62(6):765-772

F INSTITUTSMANAGEMENT

## INSTITUTSLEITUNG (JUNI 2023)

Leitung: Prof. Dr. Markus Löffler  
E-Mail: markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeitende: Prof. Dr. Markus Löffler, Prof. Dr. Markus Scholz, Prof. Dr. Alfred Winter



Die Institutsleitung des IMISE (JUNI 2023), Prof. Dr. Markus Scholz, Prof. em. Dr. Markus Löffler, Prof. Dr. Alfred Winter

F INSTITUTSMANAGEMENT

## INSTITUTSMANAGEMENT

Leitung: Dr. Andrea Acker  
E-Mail: andrea.acker@imise.uni-leipzig

Mitarbeitende: Dr. Andrea Acker, Kathleen Becker, Anja Doil, Antje Haldemann, Ulrike Leja



Wir sind Anlaufpunkt für intern und extern. Hier kommt alles an, von hier geht alles seinen Weg in die Institute. Hier werden Finanzen administriert und hier ist die Zentrale der Institutsorganisation, von A wie Arbeitsverträge über D wie Dienstreisen, L wie Lehrunterstützung, P wie Postein- und -ausgang, R wie Ressourcenbuchung, V wie Veranstaltungen bis hin zu Z wie Zuwendungsbescheide.

## F INSTITUTSMANAGEMENT

# IT-DATENBANK

Leitung: **Manuele Engelmann**

E-Mail: [sigrid.haupt@zks.uni-leipzig.de](mailto:sigrid.haupt@zks.uni-leipzig.de)

Mitarbeitende: Matthias Collier, Ronny Dathe, Madlen Dörschmann, Manuela Engelmann,  
Sigrid Haupt, Ralf Neumann, Abed Alaziz Owidat, Kerstin Wieland



Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Bereitstellung und dem Betrieb von Datenbanken für die klinischen und epidemiologischen Studien am IMISE und ZKS.

## F INSTITUTSMANAGEMENT

# SYSTEM-ADMINISTRATION

Leitung: **René Meinhold**

E-Mail: [rene.meinhold@imise.uni-leipzig.de](mailto:rene.meinhold@imise.uni-leipzig.de)



Die Arbeitsgruppe ist für den Betrieb von IT-Systemen und Datenbanksystemen am ZKS und IMISE sowie für die Datensicherheit zuständig.

Das IMISE und das Zentrum für Klinische Studien (ZKS) Leipzig arbeiten in den Bereichen klinische Forschung und epidemiologische Forschung zusammen. Die IT-Systeme werden über einen gemeinsamen IT-Verbund betrieben – die Dienste befinden sich in getrennten Netzbereichen. Für den Bereich der klinischen Studien steht, auch gemäß den gesetzlichen Vorgaben, die Gewährleistung der Sicherheit und Stabilität der IT-Systeme und die Integrität der verarbeiteten Daten im Vordergrund. Die Konfigurationen hierzu orientieren sich an den Vorgaben des Bundesamtes für Sicherheit in der Informationstechnik (BSI). Die Prozesse werden durch gemeinsame IT-SOPs (Standard Operating Procedures) geregelt. Die Administration des ZKS wird dabei durch ein regelmäßig tagendes IS-Management-Team unterstützt.

Das Netzwerk ist an das Universitätsrechenzentrum angebunden. Die Rechentechnik befindet sich jedoch bis auf Notfall- und Backup-Systeme in eigenen Räumlichkeiten. Der Serverraum ist klimatisiert und an eine Notstromversorgung angeschlossen (Bild links). Insbesondere die biomedizinische Forschung des IMISE stellt hier hohe Anforderungen an Performance und Speicherkapazität. Derzeit werden über 125 Serversysteme, SANs (Storage Area Network) mit insgesamt über 500 TB Speicher sowie über 200 Arbeitsplatzrechner betreut. Hinzu kommen Drucker, mobile Endgeräte und Netzwerkkomponenten.

Der IT-Verbund von IMISE und ZKS verfügt über einen PC-Pool-Schulungsraum mit 25 Plätzen (Bild rechts). Für das Management des IT-Verbundes werden u. a. Tools für das Incident-, Asset- und Vertragsmanagement, das System-Monitoring und die automatische Softwareverteilung betrieben. Das Administrationsteam bietet Support für gängige Betriebssysteme und Datenbanksysteme und betreibt verschiedene Virtualisierungslösungen sowie Speicher-, Datensicherungs- und Archivierungssysteme. Das Aufgabenspektrum reicht von der Beratung bei der Auswahl von Hard- und Softwarekomponenten über die Bestellung, Installation und Konfiguration bis hin zur Wartung und Betreuung von Rechnersystemen und Netzwerken. Hinzu kommen die Betreuung von Anwendungssystemen sowie nicht zuletzt die tägliche Unterstützung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von IMISE und ZKS in allen erdenklichen IT-Fragen.



Abbildung 1: Computerpool



Abbildung 2: Serverraum

## F INSTITUTSMANAGEMENT

# LEHRE AM IMISE

Leitung: Prof. Dr. Markus Löffler

E-Mail: [markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de](mailto:markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de)

Mitarbeitende: Volkmar Abel, Dr. Bettina Altmann, Karolin Bucksch, PD Dr. Christoph Engel, Dr. Dirk Hasenclever, Dr. Konrad Höffner, Dr. Franziska Jahn, Prof. Dr. Toralf Kirsten, Prof. Dr. Markus Löffler, Dr. Janne Pott, Dr. Birgit Schneider, Dr. Marcus Wagner, Barbara Wicklein, Prof. Dr. Alfred Winter, PD Dr. Marita Ziepert



© Juliane Dorn

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IMISE bieten Lehrveranstaltungen in den Studiengängen der Humanmedizin, Medizininformatik, Clinical Research & Translational Medicine, Bioinformatik und Sportwissenschaften an.

Die erfolgreiche Behandlung von Patientinnen und Patienten setzt hochqualifiziertes medizinisches Personal voraus. Ebenso ist eine innovative Forschung ohne qualifizierte Mitarbeitende nicht denkbar. Deshalb kommt einer guten universitären Ausbildung ein großer Stellenwert zu.

Zu den Lehraufgaben am IMISE gehörte von Beginn an die Ausbildung der Studierenden der Humanmedizin in den Fächern Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik. In den folgenden Jahren sind Lehrverpflichtungen in der Informatik und Bioinformatik, in den Sportwissenschaften und seit kurzem in einem neuen MSc-Studiengang für Medizinische Informatik entstanden. Hinzu kamen Beiträge in Bachelor- und Masterstudiengängen der sportwissenschaftlichen Fakultät. Neben diesen obligatorischen Lehrveranstaltungen gab und gibt es ein umfassendes Angebot zur Betreuung und Unterstützung von Doktorandinnen und Doktoranden und Forschenden der Medizinischen Fakultät und kooperierender Einrichtungen. Seit 2010 besteht der unter Mitwirkung des IMISE initiierte berufsbegleitende und weiterbildende Master of Science in „Clinical Research & Translational Medicine“, der von Prof. Löffler als Studiendekan geleitet wurde.

#### AUSBILDUNG FÜR STUDIERENDE DER MEDIZIN IM FACH EPIDEMIOLOGIE, BIOMETRIE UND MEDIZINISCHE INFORMATIK (QB1-KURS)

Der demografische Wandel und die rasante Entwicklung von Kommunikationstechnologien haben das Gesundheitswesen nachhaltig verändert. Von Ärztinnen und Ärzten werden damit zusätzliche Kompetenzen erwartet, denen in der universitären Ausbildung Rechnung getragen werden muss. Die Etablierung des Unterrichtsfaches Querschnittsbereich 1 (QB1) „Epidemiologie, Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik“ im Rahmen der Novelisierung der Approbationsordnung für Ärzte im Jahr 2002 ist eine Reaktion auf diese veränderten Bedingungen.

Unsere Ausbildung im QB1 hat das Ziel, die Studierenden zu einer kritischen Beurteilung ärztlichen Handelns zu befähigen. Sie sollen sensibilisiert werden, publizierte Daten und Studienergebnisse sachkundig zu hinterfragen. Kenntnisse über die grundlegenden Methoden der Biometrie sind hierfür eine wesentliche Voraussetzung. Darüber hinaus möchten wir den Studierenden ausreichend Wissen zur Verfügung stellen, das für die qualitätsgerechte Dokumentation medizinischer Daten und im Umgang mit modernen Informationstechnologien erforderlich ist.

Mit diesen Zielen verbunden ist unser Anliegen, in einer praxisnahen Ausbildung das Verständnis und die Akzeptanz für Biometrie, Epidemiologie und Informatik zu erhöhen. Viele Studierende der Medizin reagieren zunächst reserviert auf die Lehrinhalte, weil ihnen erst nach und nach bewusst wird, wie wichtig Mathematik und Informatik auch in der Medizin sind.

Alle Lehrveranstaltungen werden durch die Studierenden evaluiert. Die Evaluationsergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass wir mit unserer Ausbildung auf dem richtigen Weg sind. Der QB1 wurde bei der Gesamteinschätzung in den letzten Jahren im Mittel mit Note 2,0 bewertet, wobei wir eine Notenskala von 1 bis 5 zugrunde gelegt haben. Im Vergleich mit anderen Fächern an der Medizini-

schen Fakultät liegt der Kurs in der Studentischen Bewertung damit im oberen Viertel.

Seit dem Wintersemester 2004/2005 belegen Studierende der Humanmedizin im 5. Semester den QB1 im Rahmen einer 2-wöchigen Blockveranstaltung mit 28 Vorlesungs- und 18 Übungsstunden. Pro Studienjahr bilden wir ca. 330 Studierende in 22 Kursgruppen aus. Die Lehrveranstaltungen werden von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern getragen, die in verschiedene Forschungsprojekte eingebunden sind, wodurch aktuelle Ergebnisse aus der Forschung in die Lehre einfließen können.

In den Bereichen „Medizinische Biometrie“ und „Epidemiologie“ des QB1 vermitteln wir methodische Grundkenntnisse, die an den Erfordernissen der ärztlichen Praxis orientiert sind. Mit der Auswahl der Methoden und der Art ihrer Vermittlung wollen wir die Relevanz unseres Faches im ärztlichen Alltag, z. B. bei Diagnostik und Therapie, deutlich machen und den Studierenden genügend Möglichkeiten zur Diskussion schaffen.

So üben wir in einer Lehrveranstaltung an einem konkreten Beispiel die Konzeption einer klinischen Studie. In dieser Studie, der „Herzstudie“, wird die Herzfrequenzänderung nach 5 Kniebeugen mit der nach 30 Kniebeugen verglichen. Im Anschluss an die Erörterung des Studiendesigns wird die Studie durchgeführt und statistisch ausgewertet, wobei die Studierenden zunächst in die Rolle der Probandinnen und Probanden und danach in die Rolle der Forschenden schlüpfen. Die Studierenden erfahren so die randomisierte Zuteilung am eigenen Leib und diskutieren praxisrelevante Themen wie „Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für klinische Studien“ und „Patientenaufklärung“.

Im Bereich „Medizinische Informatik“ des QB1 liegen die Schwerpunkte auf Informationssystemen im Gesundheitswesen und auf der medizinischen Dokumentation. Die Studierenden lernen, welche typischen Anwendungssysteme ein Krankenhausinformationssystem hat und wie Informationen zwischen den Anwendungssystemen ausgetauscht werden. Auch Arztpraxisinformationssysteme werden vorgestellt. In diesem Zusammenhang ist die Kommunikation zwischen Arztpraxen und Krankenhäusern sowie die elektronische Gesundheitskarte ein Thema. Weiterführend veranschaulichen wir die Dokumentation und die Kodierung von Diagnosen und Prozeduren mit den Klassifikationen ICD10-GM (Internationale Klassifikation der Krankheiten) und OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) sowie die Abrechnung von Krankenhausleistungen mit DRG (Diagnosis Related Groups).

Den Studierenden werden vielfältige Unterrichtsmaterialien zur Verfügung gestellt. So wurde das Skriptenheft „Methodensammlung zur Auswertung klinischer und epidemiologischer Daten“, das die Studierenden für die Vor- und Nachbereitung der Lehrveranstaltungen nutzen können, von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des IMISE erarbeitet. Zusätzlich sind Unterlagen zu jeder Übung und zur Vorlesung auf der Webseite des IMISE abrufbar.

#### WAHLFÄCHER FÜR STUDIERENDE DER MEDIZIN

Neben dem QB1 bietet das IMISE für Studierende des 9. Semesters die Wahlfächer „Klinische Studien“ und „Medizinische Informatik für Mediziner“ an.

Die klinische Studie als ein wesentliches Instrument für den medizinischen Fortschritt gewinnt auch für praktisch tätige Ärztinnen und Ärzte zunehmend an Bedeutung. Über aktuelle Ergebnisse wichtiger Studien wird sogar in Tageszeitungen berichtet. Praktisch tätige Ärztinnen und Ärzte werden immer häufiger mit informierten Patientinnen und Patienten konfrontiert. Interessierte Studierende können deshalb das Wahlfach „Klinische Studien“ belegen, das detaillierte Kenntnisse der Planung und Durchführung klinischer Studien vermittelt. Wir bewerten am Beispiel mehrerer publizierter Studien die Qualität von Studien und diskutieren die Frage nach der Evidenz für die klinische Entscheidungsfindung. Innerhalb einer Woche finden neben einer Vorlesung praktische Übungen in Kleingruppen, mit Hospitation in einer Studienzentrale, statt.

Das Wahlfach „Medizinische Informatik für Mediziner“ richtet sich an Medizin-Studierende im klinischen Teil ihrer Ausbildung. In der Vorlesung wird den angehenden Ärzten vermittelt, an welchen Stellen die IT sie im Arbeitsleben unterstützen kann, was eine moderne elektronische Patientenakte ausmacht und wie trotz IT-Einsatzes die Sicherheit der sensiblen Daten garantiert werden kann. Darüber hinaus wird über ethische Gesichtspunkte des IT-Einsatzes im Gesundheitswesen diskutiert.

#### AUSBILDUNG FÜR STUDIERENDE DER INFORMATIK

Durch eine Kooperation der Medizinischen Fakultät, speziell des IMISE, mit der Fakultät für Mathematik und Informatik, war es Studierenden seit 1995 möglich, im Diplom-Studiengang Informatik die Studienrichtung Medizinische Informatik zu wählen. Ein Teil des Lehrangebots im Grundstudium übernahm das Institut für Medizinische Physik und Biophysik. Im Laufe der Jahre kamen für das Hauptstudium Angebote des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften im Bereich der Bildverarbeitung, des Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS) im Bereich der Computerassistierten Chirurgie und der Stiftungsprofessur für Gesundheitsökonomie hinzu.

Der Diplomstudiengang Informatik wurde im Wintersemester 2006/2007 durch ein konsekutiv angelegtes Bachelor- und Masterstudium abgelöst. Im Rahmen der Fächerkooperationsvereinbarung zwischen den Fakultäten bot das IMISE für den Bachelorstudiengang zwei und für den Masterstudiengang sieben Module an. Inhalte sind u. a.:

- Architektur und Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen
- Medizinische Dokumentation
- Modellierung biologischer und molekularer Systeme
- Informationsmanagement in der klinischen Forschung
- Biometrie, Klinische Studien und Evidenz in der Biometrie

- Grundlagen des Maschinellen Lernens und der Statistik
- Ontologie und medizinische Informationssysteme

Seit 2021 bietet die Medizinische Fakultät gemeinsam mit der Fakultät für Mathematik und Informatik einen neuen MSC für Medizinische Informatik an. Wir verweisen hier auf die Ausführungen dazu von Prof. Winter.

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Aussichten auf einen Arbeitsplatz nach erfolgreichem Abschluss des Informatikstudiums sehr gut sind. Die meisten unserer Absolventinnen und Absolventen fanden problemlos in Beratungsfirmen, Softwarehäusern, großen Konzernen, Krankenhäusern oder in anderen Forschungsinstituten eine interessante Tätigkeit, sowohl im Bereich der Medizinischen Informatik als auch in der Bioinformatik. Dabei zeigt sich immer wieder, dass der von uns verfolgte problemorientierte Ansatz Qualifikationen vermittelt, die auch in anderen Branchen intensiv nachgefragt werden.

#### AUSBILDUNG FÜR STUDIERENDE DER SPORTWISSENSCHAFT

Mit der sportwissenschaftlichen Fakultät wurde im Sommersemester 2007 eine Fächerkooperationsvereinbarung abgeschlossen. Studierende in den Bachelorstudiengängen Sportwissenschaft und Sportmanagement und ab dem Sommersemester 2009 auch im Masterstudiengang Sportwissenschaft werden im Fach Statistik von Mitarbeitern des IMISE unterrichtet. Sie sollen befähigt werden, mithilfe des Statistikprogramms SPSS einfache statistische Auswertungen selbst durchzuführen und publizierte statistische Erhebungen richtig zu interpretieren. Im Masterstudiengang wird das bereits vermittelte Methodenspektrum erweitert und forschungsorientiert vertieft. Für diese Absolventinnen und Absolventen ergeben sich auf den Gebieten von Sport und Bewegung zusätzliche Berufsfelder mit wissenschaftlich anspruchsvollen Tätigkeiten.

Wir verweisen hier auch auf die Ausführungen von PD Dr. Marcus Wagner in diesem Kapitel.

#### STATISTISCHE BERATUNG FÜR PROMOVIERENDE UND FORSCHENDE

Für Promovierende und Forschende der Medizinischen Fakultät und ihrer kooperierenden Einrichtungen bietet das IMISE einen statistischen Beratungsservice an. Dort erhalten die Ratsuchenden Unterstützung bei der Konzeption von Projekten sowie bei der statistischen Bearbeitung klinischer und biologischer Daten. Seit dem Wintersemester 2007/08 ist das Beratungsangebot über eine Fächerkooperationsvereinbarung auch für die veterinärmedizinische Fakultät geregelt.

In einer Erstberatung wird nach Vorstellung des Vorhabens in einer Gruppe mit Kolleginnen und Kollegen aus der Biometrie das weitere Vorgehen diskutiert. Im Anschluss wird ein Biometriker oder eine Biometrikerin als Ansprechperson benannt, mit der individuell Termine für spätere Beratungsgespräche vereinbart werden können.

Dieses Angebot wird rege in Anspruch genommen. So werden ca. 160 Termine für Erstberatungen pro Jahr vergeben, von denen

viele zu umfangreichen individuellen Beratungen geführt haben, bis hin zu gemeinsamen Projekten und Publikationen.

### SCHULUNG ZUR NUTZUNG DES STATISTIKPROGRAMMS SPSS

Um zusätzlich konkrete Hilfe bei der Auswertung empirischer Daten zu geben, haben wir ein Repetitorium mit Übungen am PC konzipiert, das die nötigen Fertigkeiten mit dem Statistikprogramm SPSS vermittelt. Begleitend dazu kann ein eigens erstelltes Skriptenheft genutzt werden.

Das Repetitorium besteht aus fünf Modulen, die nach Bedarf und Auswertungsstand besucht werden können. Mit insgesamt 14 Unterrichtsstunden wird dieser Kurs dreimal im Semester angeboten.

In unserem PC-Pool stehen 24 PCs zur Verfügung, die Studierende und Forschende auch außerhalb von Lehrveranstaltungen nutzen können.

### MASTER OF SCIENCE IN CLINICAL RESEARCH

Seit 2010 bietet die Medizinische Fakultät den postgradualen, berufsbegleitenden Weiterbildungsstudiengang Master of Science in „Clinical Research & Translational Medicine“ an, der vom IMISE und dem ZKS initiiert wurde und seit seiner Einführung von der Akademie des Zentrums für Klinische Studien koordiniert wird. Weiteres finden Sie im Kapitel zur Entwicklung des ZKS.

## KURSE IM BACHELOR- UND MASTERSTUDIUM SPORTWISSENSCHAFTEN / SPORT-MANAGEMENT

**Lehrverantwortliche: (BSc Sportwiss.):**  
**Christoph Engel, Karolin Bucksch, Prof. Dr. Markus Löffler**  
[christoph.engel@imise.uni-leipzig.de](mailto:christoph.engel@imise.uni-leipzig.de)

Mitarbeitende: Volkmar Abel, Peter Ahnert, Carl-Friedrich Beuchel, Yasmine Breitenstein, Annegret Franke, Sylvia Henger, Matthias Horn, Holger Kirsten, Frank Meineke, Jens Przybilla, Maciej Rosolowski, Sibylle Schirm, Anett Schmiedeknecht, Alexandr Uciteli, Barbara Wicklein, Kerstin Wieland, Maryam Yahiaoui-Doktor, Silke Zachariae, Samira Zeynalova

**Lehrverantwortlicher (MSc Sportwiss.): Marcus Wagner**  
[marcus.wagner@imise.uni-leipzig.de](mailto:marcus.wagner@imise.uni-leipzig.de)

Mitarbeitende: Volkmar Abel, Peter Ahnert, Norbert Köhler, Maryam Yahiaoui-Doktor, Silke Zachariae

Seit 2006 erbringt das IMISE sowohl für die Bachelor- als auch für die Masterstudiengänge der Sportwissenschaftlichen Fakultät jeweils einen praxisorientierten Statistikkurs als Service- Veranstaltung. Der Bachelorkurs „Fachspezifische Schlüsselqualifikation I: Prozesse im Sport statistisch analysieren und aufbereiten“ im Umfang von 4 SWS wird jeweils im Sommersemester, der Masterkurs „Forschungsmethodik: Interventions- und Evaluationsforschung theoretisch begründen“ im Umfang von 2 SWS jeweils im Wintersemester angeboten. Die Kurse wurden in den letzten Studienjahren von ungefähr 90 bzw. 80 Teilnehmern und Teilnehmerinnen besucht.

In beiden Veranstaltungen werden Methoden der Statistik und Studienplanung für „Außenstehende“ mit besonderer Sorgfalt aufbereitet. Beide Kurse umfassen außerdem eine Einführung in die Bedienung des Softwarepakets SPSS.

### Beispiel: Der unausgeschlafene Tennisspieler

**Beispiel 1.5. (Merkmalsvergleich für Stichproben)** [REYNER/HORNE (2013)]  
Wird die Zielgenauigkeit beim Aufschlag im Tennis durch Schlafmangel beeinflusst?



- Gruppe A: 8 College-Studenten (Halbprofis), 18–22 Jahre, normaler Schlaf (im Mittel 6.5 h)
- Gruppe B: 8 College-Studenten (Halbprofis), 18–22 Jahre, verkürzter Schlaf (im Mittel 4.3 h)
- Mittlere Anzahl der Treffer bei 30 Aufschlägen in einen festen Zielbereich:  
 $T = 16.5$  (Gruppe A) /  $T = 11.25$  (Gruppe B)
- Welch-Test gegen folgende „Nullhypothese“  $H_0$ :  
„Mittlere Trefferzahl ist in beiden Situationen gleich“  
ergibt Kennzahl  $p < 0.0005$ , „signifikante Ablehnung“

**Frage:** Kann man daraus schließen, daß bei Tennisspielern im Alter von 18–22 Jahren generell das Fehlen von 2 h Nachtschlaf die Trefferquote um ca. 17% reduziert?

1. Einführung  
1.3. Grundkonzepte der Statistik; Beispiele

WS 2022/2023  
Vorlesung Biostatistik, p. 1-16

Abbildung 1: Statistik in der Sportwissenschaft: ein Screenshot aus der Vorlesung im Masterkurs WS 2022 / 23 (unter Verwendung einer Fotografie von Charlie Cowins, veröffentlicht unter Creative Commons Attribution 2.0 Generic License).

## MASTERSTUDIENGANG MEDIZININFORMATIK



Abbildung 1: Studierende bei einer Exkursion zum Industriepartner DMI in Leisnig

Der neue Masterstudiengang Medizininformatik der Fakultät für Mathematik und Informatik (FMI) und der Medizinischen Fakultät (MF) wurde von der Arbeitsgruppe „Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen“ konzipiert. Er wurde zum Wintersemester 2021 / 22 gestartet und wird gemeinsam von Prof. Dr. Martin Bogdan vom Institut für Informatik und Prof. Dr. Alfred Winter geleitet.

Das IMISE blickt auf eine über 20-jährige Zusammenarbeit mit der FMI im zuvor durchgeführten Studienschwerpunkt „Medizinische Informatik“ zurück. Der neue Masterstudiengang baut auf diesem Studienschwerpunkt auf und wurde im Rahmen des SMITH-Projektes der Medizininformatikinitiative eingeführt, um die Ausbildung dringend benötigter Expertinnen und Experten der Medizininformatik zu stärken. Solche Fachleute werden in SMITH zum Beispiel für den Aufbau von Datenintegrationszentren und für die Analyse der bereitgestellten Daten benötigt.

Eine Besonderheit des Masterstudienganges ist die Zusammenführung von Bachelorabsolventinnen und Absolventen der Informatik und verwandter Fachrichtungen mit solchen medizinischer und gesundheitswissenschaftlicher Fächer. Im ersten Semester werden zwei Gruppen gebildet, um die Studierenden mit unterschiedlichem Vorwissen in der jeweils komplementären Fachrichtung auszubilden. Alle Studierenden erlernen gemeinsam Grundlagen zu Gesundheitsinformationssystemen, Bildverarbeitung, medizinischer Dokumentation und Biometrie. Durch die Zusammenarbeit mit mehreren Einrichtungen der MF und der FMI können Studierende individuelle Schwerpunkte setzen, beispielsweise in Computerassistierter Chirurgie, Neuromorpher Informationsverarbeitung oder der Modellierung biologischer und molekularer Systeme. Bei den Internationalen Frank – van Swieten – Lectures knüpfen unsere Studierenden

Kontakte zu Studierenden und Forschenden der Medizininformatik in anderen europäischen Ländern. Durch vielfältige Kooperationen mit Krankenhäusern, Industriepartnern und Forschungseinrichtungen, z. B. im Rahmen eines Berufspraktikums, werden die Studierenden bereits während des Studiums mit potenziellen Arbeitgebern zusammengeführt.

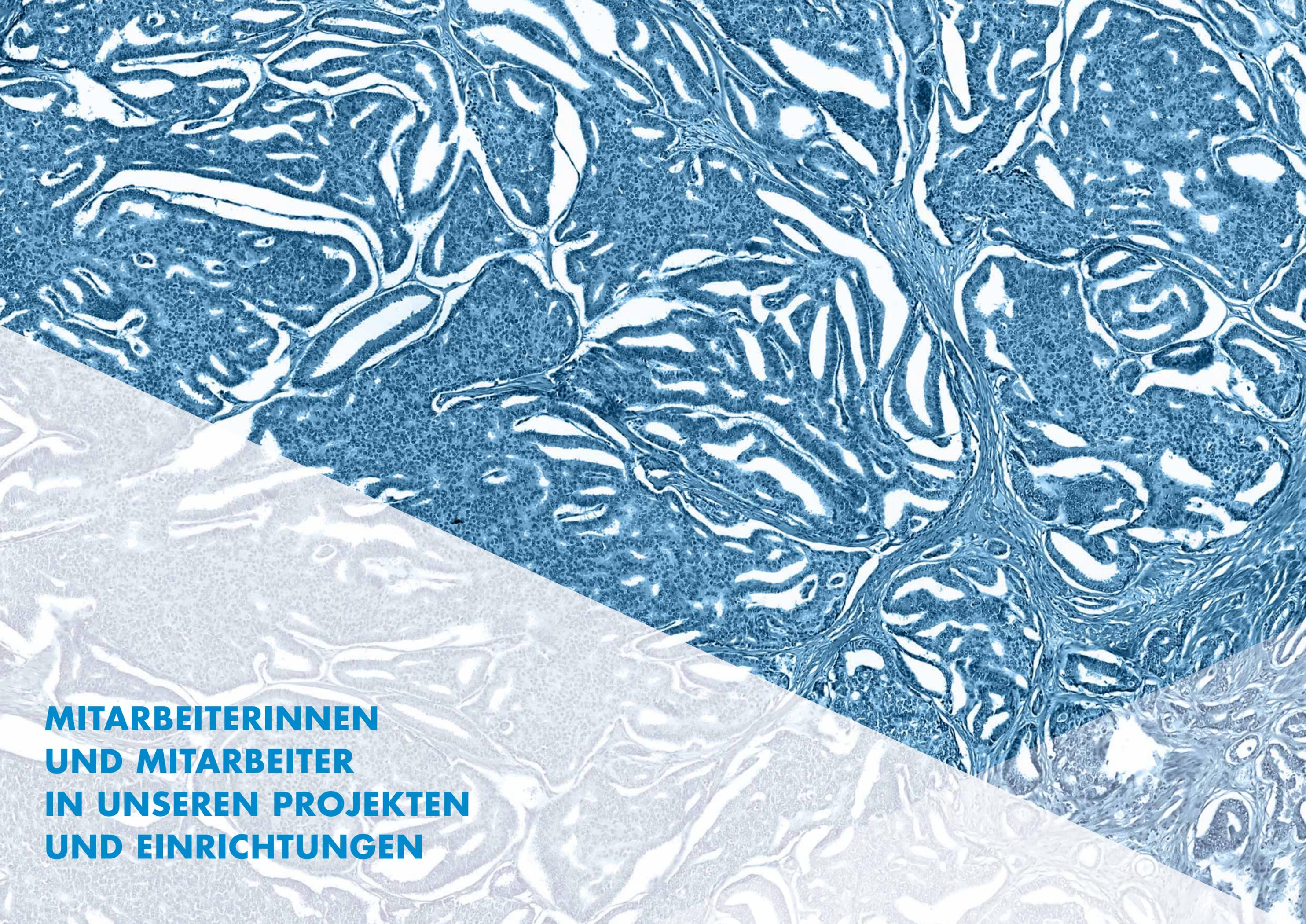
Der konsekutive Vollzeitstudiengang erstreckt sich über vier Semester, kann aber auch als Teilzeitstudiengang mit entsprechender Anpassung der Studiendauer absolviert werden. Das letzte Fachsemester ist für das Schreiben der Masterarbeit vorgesehen.

Die Studierenden der Medizininformatik werden befähigt, selbstständig wissenschaftlich zu denken und zu arbeiten, in neuartigen Aufgabenfeldern mit interdisziplinärem Charakter tätig zu werden sowie erfolgreich Probleme an den Schnittstellen von Medizin und Informatik zu lösen. Den Absolventinnen und Absolventen stehen somit vielfältige Berufsmöglichkeiten in Einrichtungen des Gesundheitswesens, Software- und Beratungsunternehmen oder Forschungseinrichtungen offen.

### WEITERE INFORMATIONEN:

<http://msc-medizininformatik.uni-leipzig.de>





**MITARBEITERINNEN  
UND MITARBEITER  
IN UNSEREN PROJEKTEN  
UND EINRICHTUNGEN**



Masoud Abedi  
Medical Data Science,  
IMISE



Volkmar Abel  
Lehrmanagement,  
IMISE



Dr. Andrea Acker  
Projektkoordination,  
IMISE



Dr. Oana Brosteanu  
Geschäftsführung,  
ZKS



Karolin Bucksch  
Biometrie,  
IMISE



Dr. Susanne Bürger  
Datenmanagement,  
IMISE



André Andrecke  
Datenmanagement,  
ZKS



Dr. Miroslav Bacak  
Biometrie,  
ZKS



Ute Bartz-Zweynert  
Administratives Forschungsmanagement,  
LIFE



Maren Ciuciu  
Datenmanagement,  
ZKS



Matthias Collier  
IT / Datenschutz,  
ZKS



Dr. Clarissa Dägelmann  
Site Management Support,  
ZKS



Christoph Beger  
Ontologie,  
IMISE



Dr. Stephan Bernhart  
Geschäftsführer,  
IZBI



Angelika Beyer  
Datenmanagement,  
ZKS



Ronny Dathe  
IT und Datenbanken,  
IMISE



Joey Deutsch  
Modellierung biologischer Prozesse,  
IMISE



Cornelia Dolling  
Öffentlichkeitsarbeit / Projektkoordination,  
LIFE



Prof. Hans Binder  
Senior Scientist,  
IZBI



Anja Blaser  
Datenmanagement,  
ZKS



Dr. Iris Bösel  
Projektmanagement,  
ZKS



Juliane Dorn  
Öffentlichkeitsarbeit,  
ZKS



Madlen Dörschmann  
IT / Pharmakovigilanz,  
ZKS



Christian Draeger  
Medizinische Informatik,  
IMISE



Grit Ebert  
Projektassistenz Akademie,  
ZKS



Ute Enders  
Datenmanagement,  
IMISE



Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Engel  
Biometrie / Epidemiologie,  
IMISE



Lars Hempel  
Medical Data Science,  
IMISE



Dr. Sylvia Henger  
Studienkoordination / Datenmanagement,  
IMISE



Prof. Dr. Heinrich Herre  
Ontologie,  
IMISE



Hannes Felten  
Mobile Studienassistenz / Site Management,  
ZKS



Marc Fischer  
Systemadministration,  
IMISE



Johanna Girbardt  
Epidemiologie,  
IMISE



Dr. Konrad Höffner  
Medizinische Informatik,  
IMISE



Birgit Höfler  
Datenmanagement,  
ZKS



Dr. Tina Hölscher  
Monitoring,  
ZKS



Helen Golka  
Projektkoordination Medical Data Science,  
IMISE



Steve Gräser  
IT / Systemadministration,  
ZKS



Nora Großkopf  
Monitoring,  
ZKS



Katrin Horn  
Programmierung Modelle / Genetische Statistik,  
IMISE



Dr. Matthias Horn  
Modellierung / Genetische Statistik,  
IMISE



Dr. Peggy Houben  
Qualitätsmanagement,  
ZKS



Ingolf Hagen  
Informationsdienste,  
IMISE



René Hänsel  
Informatik / Datenmanagement,  
IMISE



Dr. Dirk Hasenclever  
Biometrie,  
IMISE



Dr. Franziska Jahn  
Medizinische Informatik,  
IMISE



Julia Jesser  
Öffentlichkeitsarbeit,  
LIFE



Maximilian Jugl  
Medical Data Science,  
IMISE



Jenny Kaftan  
Administratives Forschungsmanagement,  
LIFE



Dr. Anita Karcz  
Datenmanagement,  
ZKS



Pavel Khasnulin  
Ontologie,  
IMISE



Prof. em. Dr. Markus Löffler  
Institutsdirektor (bis Juli 2023),  
IMISE



Marcedo Sousa Maia  
Medical Data Science,  
IMISE



Beate Mann  
Dokumentation / Datenmanagement,  
IMISE



Dr. Holger Kirsten  
Modellierung / Genetische Statistik,  
IMISE



Prof. Dr. Toralf Kirsten  
Medical Data Science,  
IMISE



Dr. Norbert Köhler  
Biometrie,  
ZKS



Franz Matthies  
Softwareentwicklung,  
IMISE



Dr. Frank Meineke  
Medizinische Informatik,  
IMISE



Kirsti Meinel  
Site Management Support,  
ZKS



Friederike Kohlmann  
Mobile Studienassistentz / Site Management  
Support, ZKS



Jyothsna Kondragunta  
Medical Data Science,  
IMISE



Nicole Köppe-Bauernfeind  
Projektmanagement,  
ZKS



René Meinhold  
Systemadministration,  
IMISE



Dr. Susanne Melzer  
Projektmanagement,  
ZKS



Philine Melzow  
Projektmanagement,  
IMISE



Dr. Andreas Kühnapfel  
Modellierung / Genetische Statistik,  
IMISE



Uwe Lange  
Datenmanagement,  
ZKS



Matthias Löbe  
Medizinische Informatik,  
IMISE



PD Dr. Ralph Michael  
Biometrie / Epidemiologie,  
IMISE



Dawid Murawski  
Monitoring,  
ZKS



Dr. Daniel Neumann  
Projektmanagement,  
IMISE



Rudolph Nitsche  
Epidemiologie  
IMISE



Dr. Matthias Nüchter  
Leitung LIFE Management Cluster,  
LIFE



Dr. Wolf Oehrl  
Leitung Akademie,  
ZKS



Max Riedl  
Programmierung Modelle / Genetische Statistik,  
IMISE



Monika Rohwedder  
Monitoring,  
ZKS



Quynh Römer  
Datenmanagement,  
ZKS



Kay Olischer  
Datenmanagement,  
IMISE



Dr. Alexander Passow  
Ontologie,  
IMISE



Dr. David Petroff  
Biometrie,  
ZKS



Dr. Maciej Rosolowski  
Biometrie / Genetische Statistik,  
IMISE



Dr. Sina Sadeghi  
Medical Data Science,  
IMISE



Ralph Schäfermeier  
Ontologie,  
IMISE



Dr. Janne Pott  
Genetische Statistik,  
IMISE



Dr. Jens Przybilla  
Biometrie,  
ZKS



Dr. Franziska Rauscher  
Epidemiologie,  
IMISE



Dr. Sibylle Schirm  
Datenanalyse / Modellierung,  
IMISE



Florian Schmidt  
Medizinische Informatik / IT,  
IMISE



Dr. Birgit Schneider  
Medizinische Informatik,  
IMISE



Dr. Anatoli Reibold  
Ontologie,  
IMISE



Dipl.-Inf. Matthias Reusche  
Datenbankentwicklung für Klinische Studien,  
IMISE



Nigar Reyes  
Datenmanagement,  
IMISE



Prof. Dr. Markus Scholz  
Genetische Statistik,  
IMISE



Christiane Schönherr  
Datenmanagement,  
ZKS



Nora Schulz  
Monitoring,  
ZKS



Navid Shekarchizadeh  
Medical Data Science ,  
IMISE



Angelika Siegmund  
Monitoring,  
ZKS



Roland Speer  
Datenschutz,  
LIFE



Prof. Dr. Alfred Winter  
komm. Institutsdirektor,  
IMISE



Dr. Maryam Yahiaoui-Doktor  
Biometrie /IT Datenbanken,  
IMISE



Dr. Silke Zachariae  
Biometrie,  
IMISE



Sebastian Stäubert  
Medizinische Informatik,  
IMISE



Hartmut Stollberg  
IT-Administration,  
LIFE



Anke Stolle  
Datenmanagement,  
ZKS



Dr. Jessica Zenker  
Datenmanagement,  
ZKS



Dr. Samira Zeynalova  
Biometrie /Epidemiologie  
IMISE



Alexander Strübing  
Medizinische Informatik,  
IMISE



Dr. Torsten Thalheim  
Medizinische Informatik /IT,  
IMISE



Dr. Alexandr Uciteli  
Ontologie,  
IMISE



Martina Vissiennon  
Site Management Support /Projektmanagement,  
ZKS



Dr. Marcus Wagner  
Biometrie /Epidemiologie,  
IMISE



Barbara Wicklein  
Informatik /Datenbanken,  
IMISE

# ... UND FEIERN KÖNNEN WIR AUCH.

Bilder von der Karnevalsfeier zum Ausstand  
von Professor Löffler am 10. Februar 2023  
im Kunstkraftwerk Leipzig.



Im IMISE sind in den letzten  
30 Jahren über 1600 Publikationen  
in begutachteten Zeitschriften  
entstanden. Diese Referenzen  
sind nach Jahren sortiert  
unter folgendem Link zu finden:  
[https://www.imise.uni-leipzig.de/  
Institut/Publikationen](https://www.imise.uni-leipzig.de/Institut/Publikationen)



**PUBLIKATIONEN**

## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER

Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie  
Härtelstraße 16–18, 04107 Leipzig  
Telefon 0341 97-16100

[www.imise.uni-leipzig.de](http://www.imise.uni-leipzig.de)

### FOTOS

Fotografierende – soweit noch bekannt – in alphabetischer Reihenfolge

Ulf-Dietrich Braumann, Juliane Dorn, Eschnapur-Medienproduktions-GmbH,  
Anja Jungnickel, Alexander Kiel, Beate Mann, Luca Migliore, Max Niemann,  
Swen Reichhold, Christian Schneider-Bröcker, Ulrike Schönherr, Anton Stolle

### GESAMTKOORDINATION, REDAKTION UND GESTALTUNG

Juliane Dorn

Wir danken allen, die an der Broschüre beteiligt waren für Ihre Zeit und Geduld,  
insbesondere Andrea Acker, Anja Doil und Ulrike Leja.

### KONZEPT / GESTALTUNG

Metronom | Agentur für Kommunikation und Design, Leipzig

### DRUCK

Merkur – Druck- und Kopierzentrum GmbH & Co. KG  
gedruckt auf: CircleSilk Premium White, 100% Recyclingpapier

### REDAKTIONSSCHLUSS

Dezember 2023

**imise.**

 Zentrum  
für Klinische Studien  
Leipzig

 IZBI

 LIFE  
Leipziger Forschungszentrum  
für Zivilisationserkrankungen

 SMITH  
Smart Medical Information  
Technology for Healthcare

[WWW.IMISE.UNI-LEIPZIG.DE](http://WWW.IMISE.UNI-LEIPZIG.DE)