



Science Day 2022

Abstractbook | 23.11.2022

Abstracts der Poster und Kurzvorträge



@ SMITH-Konsortium
@ Medizininformatik-
Initiative (MII)



@ SMITHKonsortium
@ MII_Germany



SMITH-Konsortium
der Medizininformatik-
Initiative

MITGLIED DER



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Science Day 2022

Abstracts der Kurzvorträge



Smart Medical Information
Technology for Healthcare

6	Grußworte
10	V1 – Use Case HELP – Nutzung der Datenintegrationszentren für eine Evaluationsstudie und vorläufige Ergebnisse
12	V2 – Use Case ASIC – Daten und detaillierte Analyse
14	V3 – Automatische Sprachverarbeitung (NLP) im SMITH-Konsortium – Korpusannotation und Klassifikatoren für klinische Informationsextraktion
16	V4 – POLAR – POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken - Ein Zwischenbericht
18	V5 – Semantische Modellierung und Ausführung von Phänotyp-Algorithmen
20	V7 – IT & Bioinformatik – Unterstützung für das Molekulare Tumorboard des Krukenberg Krebszentrums der UMH
22	V8 – Auswirkungen einer standardisierten und digitalen Dokumentation in der Augenheilkunde auf die Patientenversorgung und den Behandlungserfolg bei Uveitis
24	V9 – Neue Studiengänge in SMITH
26	V10 – Data Engineering für die Sekundärnutzung von Gesundheitsdaten in Deutschland: Ein Forschungsdesiderat
28	V11 – Erfahrungen und Lehren aus dem übergreifenden Use Case POLAR der MII
30	V13 – Terminologieserver – Baustein für die MII
32	V14 – Vom Nutzungsantrag zur Datenbereitstellung - Herausforderungen und Lösungsansätze

Science Day 2022

Abstracts der Poster



Smart Medical Information
Technology for Healthcare

34	P1	– ASIC Daten und App Usage
36	P2	– ASIC-App (Algorithmic Surveillance of ICU Patients)
38	P3	– ICU Virtual Patient Modeling Framework
40	P4	– Diagnostic Expert Advisor
42	P5	– Software-Architektur für eine KI-Unterstützung bei der ARDS Behandlung
44	P6	– High Performance Computing für die algorithmische Erkennung von ARDS
46	P7	– Vorhersage der Verweildauer auf der ITS
48	P8	– Unterstützung lokaler Datennutzungsprojekte am Beispiel Intensivmedizinischer Forschung an der Universitätsmedizin Halle
50	P9	– Das MII Kerndatensatzmodul Consent – Vorstellung und FHIR Profilierung
52	P11	– Analyse des IST-Zustandes und Modellierung eines SOLL-Prozesses zum klinischen Forschungsdatenmanagement mit BPMN2.0
54	P12	– ToolPool Gesundheitsforschung – Ein Repository für Software und Dienste zur Unterstützung der klinischen und epidemiologischen Forschung
56	P13	– FAIR Metadaten zur Beschreibung der Auffindbarkeit von Datensätzen
58	P14	– Patient Journey Modeling zur menschen- und maschinenlesbaren Operationalisierung unerwünschter arzneimittelbezogener Ereignisse am Beispiel des unerwünschten Ereignisses gastrointestinale Blutung
60	P15	– Struktursuche in pharmazeutischen Fachinformationen zur maschinenlesbaren Abbildung von AMTS-relevanten Informationen
62	P16	– From bacterial isolates to antibiotic resistograms – Towards an automated detection of recently acquired antibiotic resistance genes (ARGs) using machine learning
64	P17	– Aufbau und Etablierung der eHealth-Suite im Rahmen des SMITH-Projektes
66	P18	– SMITH DIZ Referenzarchitektur – Methodik und Ergebnisse
68	P19	– Dokumentation und Planung von Informationssystemarchitekturen – 3LGM2IHE
70	P20	– POLAR Plausibilisierungskampagne – Technischer Test
72	P21	– Die POLAR ETL – Ein wegweisender Hürdenlauf vom Idealkonzept zur realen Auswertung
74	P22	– Integration von medizinischen Daten aus proprietären Systemen in ein interoperables Datenformat am Beispiel von Medikationsdaten am Standort Jena
76	P23	– Entwicklung eines CDSS im akademischen Bereich im Rahmen der Medical Device Regulation
78	P24	– Towards an automated detection of minority variants and mutations in SARS-CoV-2 patient samples
80	P25	– Datenqualitätsanalysen im Rahmen der MII-Projectathons
82	P26	– Kundenorientierte Servicegestaltung eines Datenintegrationszentrums am Beispiel des Universitätsklinikums Jena
84	P27	– Distributed Analytics with the Personal Health Train: Concept, Applications and User Experience
86	P28	– An Image Processing Pipeline to Detect Potential Leukodystrophy Patients
88	P29	– Generating Structured Data in the Medical Domain using Generative Adversarial Networks
90	P30	– Aufbau einer automatisierten NLP-Pipeline zur De-Identifikation klinischer Dokumente
92	P31	– Privatsphärenschützende Datenverknüpfung in verteilten Analysen mit dem PHT
94	P32	– Towards a reliable prediction of significant changes in microbial communities based on 16S time series data

Grußworte

Der Rohbau ist errichtet, die Wände stehen und das Dach ist gedeckt – mehr oder weniger. Der Innenausbau fehlt und der Garten ist noch Baustelle. So könnte man den Zustand der Medizininformatik-Initiative und auch des SMITH-Konsortiums beschreiben. Viel ist in den letzten Jahren geschehen und es wurde sehr viel bewegt – viele Ergebnisse sind entstanden und die Digitalisierung der Medizin in Deutschland wurde gemeinsam mit den anderen Konsortien an vielen Stellen vorangebracht.

SMITH hat dazu wichtige Beiträge geleistet, die sowohl die Verbesserung der Krankenversorgung mit den Use Cases HELP und ASIC, als auch die Vernetzung der Partner durch den Aufbau von Datenintegrationszentren (DIZ) und die Möglichkeiten der klinischen Forschung mit dem Use Case PheP betreffen.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben große Anstrengungen unternommen, um Daten und Proben, die im Rahmen der Krankenversorgung an den beteiligten Universitätsklinika erhoben werden, für die klinische Forschung nutzbar zu machen und haben Möglichkeiten des Datenaustausches zwischen den Universitätsklinika und anderen Forschungspartnern geschaffen. Die notwendigen Arbeiten betreffen sowohl die Interoperabilität in und zwischen den Datenintegrationszentren, als auch die Einführung gemeinsamer Datenstandards und den Aufbau der Data Use und Access Prozesse. Aber es ist noch viel zu tun und die vergangene Förderperiode hat gezeigt, wo Schwächen und Probleme liegen.

So war es viel schwieriger, die Ziele der Interoperabilität zu erreichen, als ursprünglich erwartet. Wir mussten warten, bis der Kerndatensatz definiert war, um ihn dann auf die lokal verfügbaren Ressourcen in KDS-FHIR abzubilden. Die Produktionsreife der DIZ wurde daher erst 2022 erreicht. Die gemeinsame Nutzung von Daten erfordert eine Kultur, zu der wir uns verpflichtet haben, die jedoch noch zahlreiche Hindernisse aufweist. Mit der Einführung der Gremien für Datennutzung und -zugang wird der Prozess einfacher und inzwischen wurden fast 100 Data Use Projects in SMITH beantragt. Es hat sich als schwierig erwiesen, ein Verfahren zur Einholung einer

informierten, umfassenden Zustimmung der Patientinnen und Patienten (Broad Consent; BC) abzustimmen und als noch schwieriger erweist sich die Durchsetzung des BC in den beteiligten Universitätsklinika in der Breite. Wir erheben in SMITH derzeit ca. 1500 BC pro Monat, was etwa vier Prozent der aufgenommenen Patientinnen und Patienten entspricht und noch lange nicht zufriedenstellend sein kann.

Ein weiterer Aspekt ist die Förderung der Ausbildung von Fachpersonal auf dem Gebiet der Medizininformatik und der „Medical Data Sciences“. Hierzu wurden mehrere neue fachübergreifende Studiengänge an den beteiligten Universitäten angeboten, die auch den Austausch zwischen den Universitäten umfassen. Dazu haben die SMITH-Partner an den beteiligten Universitäten sechs zusätzliche Medizininformatik-Professuren und fünf Nachwuchsforschergruppen eingerichtet, um die Forschung und Ausbildung auf diesem Gebiet langfristig sicherzustellen. Wie wichtig die Nachwuchsförderung in der Medizininformatik ist, haben die vergangenen Jahre auch gezeigt. Wir hatten große Probleme, geeignetes Personal zu finden. Erst im Jahr 2021 konnten alle Stellen besetzt werden. Insgesamt arbeiten in den SMITH-Institutionen rund 140 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in einem sehr kompetenten, lebendigen und engagierten Team. Es ist daher von entscheidender Bedeutung, dass die Finanzierung aller Teile des SMITH-Konsortiums ab 01/2023 ohne Unterbrechung fortgesetzt wird und dass die Fertigstellung des Hauses MII gelingt.



Prof. Dr. Markus Löffler

*Konsortialleiter SMITH
Direktor des Instituts für Med. Informatik,
Statistik und Epidemiologie (IMISE),
Universität Leipzig*

Ich erinnere mich noch gut an den Termin im November 2015 im Bundesministerium für Bildung und Forschung. Das Ministerium stellte damals die Idee zur Medizininformatik-Initiative vor und eröffnete gleichzeitig eine Art Hochzeitsbasar, da die Konzepte von mindestens zwei Universitätsklinika gemeinsam eingereicht werden mussten. Leipzig, Aachen und Jena waren mit SMITH erfolgreich und wir haben uns sehr über die weiteren Partner gefreut, die hinzugekommen sind. Seitdem haben wir einiges zusammen erlebt. Sei es die Corona-Pandemie mit ihren unmittelbaren gesundheitlichen Folgen, das Abtauchen in digitale Zoom-Welten bis hin zum sehr agilen Zusammenarbeiten mit und im Netzwerk Universitätsmedizin.

Dazwischen noch schnell ein Audit, ein Dashboard hier, ein Projectathon da, Ausstiege von Industriepartnern kompensieren, Anträge für Nachwuchsgruppen, übergreifende Use Cases oder Digitale FortschrittsHubs Gesundheit schreiben und dann die neuen Anträge für die nächste Förderphase ab 2023. Was bleibt von den letzten fünf Jahren der Aufbau- und Vernetzungsphase?

SMITH wurde als Teil der Medizininformatik-Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gegründet. Rückblickend waren uns einige Herausforderungen, die mit der Digitalisierung des Gesundheitswesens und der Vernetzung verschiedener Standorte einhergehen, bereits bekannt und wir sind angetreten diese zu meistern. Weitere Herausforderungen sind während der aktuellen Phase hinzugekommen und mussten bewältigt werden.

Nach vier Jahren der Pionierarbeit in der digitalen Medizin im SMITH-Konsortium können wir auf bestandene Herausforderungen zurückblicken und diese wertvollen Erfahrungen nutzen, um die nachhaltige Digitalisierung in Deutschland und Europa weiter voranzubringen. Im Mittelpunkt eines solchen Vorhabens steht nach wie vor das Wohl unserer Patientinnen und Patienten.

Das Potenzial von Gesundheitsdaten ist dabei noch lange nicht gänzlich ausgeschöpft. Wir haben es jedoch geschafft,

Für mich bleibt, dass ich viele tolle Kolleginnen und Kollegen kennengelernt habe, ich konnte meinen Biometrikerhorizont erweitern, habe festgesellt, dass alle Standorte vor ähnlichen Herausforderungen stehen, habe gelernt, dass gute Lösungen zwar mehr Aufwand, Zeit und Kommunikation benötigen, aber dass es sich lohnt. Dafür an alle SMITHonians einen herzlichen Dank und bitte unbedingt so weitermachen!



Prof. Dr. André Scherag

*1. Sprecher SMITH
Direktor des Instituts für
Medizinische Statistik, Informatik
und Datenwissenschaften (IMSID),
Universitätsklinikum Jena*

den regulatorischen Rahmen zum Datenaustausch und zur Datennutzung zu gestalten. Wir haben künstliche Intelligenz für unsere Ärztinnen und Ärzte nutzbar gemacht. Mit Blick auf das bereits Erreichte freue ich mich sehr auf die kommenden Herausforderungen und die weitere Zusammenarbeit.



Prof. Dr. Gernot Marx

*2. Sprecher SMITH-Konsortium,
Verbundleiter Digitaler FortschrittsHub
DISTANCE
Sprecher des Vorstandes des
Innovationszentrums Digitale Medizin,
Direktor der Klinik für Operative
Intensivmedizin und Intermediate Care,
Universitätsklinikum RWTH Aachen*



Grußworte

Der Weg zum Hier und Heute war lang und steinig, aber er hat sich gelohnt. SMITH hat sich prächtig entwickelt, auch wenn zu Beginn das Schicksal eines Waisenkindes drohte, da sich die beiden „Elternteile“, Fakultäten und Uniklinika, an manchen Standorten partout nicht einigen konnten, wem das Mündel nun von Vorteil sei. Schließlich haben Vernunft sowie strategische Weitsicht obsiegt und beide Elternteile sind zufrieden mit dem Verlauf der Pubertät, die nun hinter uns liegt. Die Entwicklung von SMITH und der Medizininformatik-Initiative (MII) wird auch außerhalb des Elternhauses gewürdigt und die Rolle als zentraler Impulsgeber für Innovationen im Bereich der Gesundheitsdatennutzung, wird in den höchsten politischen Kreisen nicht mehr angezweifelt. Dies geht sogar so weit, dass Beziehungsinteresse bekundet und eine Liaison mit dem Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) angebahnt wird. Möglicherweise nicht ganz freiwillig, aber auch angebahnte Beziehungen können glücklich enden. Solcherlei Avancen seitens NUM sind eindeutiger Beleg für die erfolgreiche Entwicklung der MII.

Worin begründet sich der Erfolg des SMITH-Konsortiums und der MII konkret? Digitalisierung in der gesundheitlichen Daseinsfürsorge darf nicht als Selbstzweck oder überwiegend aus ärztlicher Perspektive verfolgt werden. Lange Zeit gab es einen recht naiven und unkritischen Umgang damit. Während für die einen rundweg alles großartig ist, was mit Digitalisierung zu tun hat, gibt es auch andere Meinungen, nach denen Fortschritt grundsätzlich negativ behaftet ist. Diese unreflektierte, unaufgeklärte Konstellation galt es aufzulösen, um zu einer rationalen, unaufgeregten Diskussion und Förderung des Themas zu gelangen.

Aus meiner Sicht muss Digitalisierung im Gesundheitsweisen evidenzbasiert erfolgen. Nicht jeder Fortschritt in der Digitalisierung ist eine digitale Transformation und nicht jede digitale Transformation ist per se wünschenswert. Der Zweck der digitalen Transformation muss die nachweisliche Verbesserung der gesundheitlichen Daseinsfürsorge sein. Dies setzt eine wissenschaftsgeleitete und evidenzbasierte Digitalisierung voraus. Digitalisierung passiert in vielen Bereichen einfach so. Der Boom von

Wearables ist ein Beispiel. Wearables generieren Unmengen von Daten, Software verarbeitet diese und KI zieht Schlüsse. Die damit einhergehenden qualitativen Effekte führen also zu einer digitalen Transformation. Sie verändern das Verhalten der Konsumenten. Aber ob sie einen positiven Einfluss auf die Gesundheit haben bzw. wie man sie gesundheitsfördernd einsetzt – d. h. wirksam und nützlich – ist nicht (ausreichend) untersucht. Wir benötigen nicht mehr Wearables, sondern mehr Evidenz!

Dies gilt nicht nur für die Datensammlung über Fitness-tracker, sondern vor allem für die Datensammelmaschinen in Kliniken und ambulantes Gesundheitswesen. In diesen Datenmassen liegt unschätzbare Erkenntnis für eine Verbesserung der patientenorientierten gesundheitlichen Daseinsfürsorge verborgen, die es durch echte, interprofessionelle und wissenschaftsgeleitete Digitalisierung zu heben gilt. Grundlage für diese evidenzbasierte Digitalisierung sind SMITH und die anderen Konsortien der MII. Damit wird klar, dass sich das Engagement für SMITH ohne Zweifel gelohnt hat. Es ist ebenfalls zweifelsfrei, dass SMITH und die MII weiterhin gefördert werden müssen, wenn Interesse an wirklicher Verbesserung der gesundheitlichen Daseinsfürsorge besteht. Sollte NUM diesen Weg mitgehen wollen, ist es als Lernender herzlich eingeladen.



Prof. Dr. med. Michael Gekle

*Direktor Julius-Bernstein-Institut
für Physiologie (JBI),
PI-SMITH Universitätsmedizin
Halle (Saale)*

In wenigen Wochen ist die Aufbau- und Vernetzungsphase der Medizininformatik-Initiative (MII) Geschichte. Viele Wissenschaftler, Ärzte, Politiker, Journalisten und Patienten und auch viele der unmittelbar Beteiligten aus der Universitätsmedizin in ganz Deutschland wollen wissen: Was haben wir dank der großen Investitionen der öffentlichen Hand und durch die viele harte Arbeit der letzten Jahre erreicht? Für die Krankenversorgung, für die Forschung und für die Lehre?

Alle drei der untrennbar miteinander verbundenen Aufgaben der Hochschulmedizin haben durch neue Formen der Interoperabilität, durch die Definition des Kerndatensatzes mit einer ständig wachsenden Zahl an Modulen, durch den Fokus auf strukturierte und wohldefinierte Daten, und durch die Einführung des FHIR-Standards bereits jetzt profitiert. Wichtige Elemente der notwendigen Datengovernance wurden etabliert und die Universitätsmedizin konnte unverzichtbare Schritte auf dem Weg zur Digitalisierung des deutschen Gesundheits- und Versorgungssystems gehen.

Die MII hat gezeigt, dass es möglich ist, in den Datenintegrationszentren hochstrukturierte Daten zu erstellen, zu transformieren und zusammenzuführen. In einer Reihe von Projectathons konnten die Prozesse der Datenintegration und der gemeinsamen Bearbeitung zumindest im Pilotstadium nachgewiesen werden. Hier zeigten sich aber auch administrative und strukturelle Schwachpunkte, die in der nächsten Förderperiode beseitigt werden müssen. Dazu zählt die Automatisierung von Freigabeschritten für die Data Use Projects, um eine überbordende Bürokratie zu vermeiden.

In den letzten Jahren hat der lange Weg zu einer umfassenden Einwilligungsregelung, um Patientendaten zu Forschungszwecken nutzen zu können, zum Broad Consent geführt, der in der engen Zusammenarbeit aller vier Konsortien ständig weiterentwickelt wird. Die Einführung des Broad Consent hat aber auch gezeigt, wie aufwendig ein solcher Prozess ist und dass wir weiter daran arbeiten müssen, damit es gelingt, möglichst viele unserer Patienten einzuschließen.

Und schließlich hat sich gezeigt, dass wir einen dringenden Bedarf an gut ausgebildeten Medizininformatikern und „Medical Data Specialists“ haben. Auch hier hat die MII einen wichtigen Beitrag zur Schaffung neuer Professuren und Studiengänge geleistet.

Zu allen diesen Erfolgen hat SMITH beigetragen und profitiert davon. Aber wir sind noch nicht da wo wir sein müssen. Im internationalen Vergleich hat Deutschland noch einiges aufzuholen. Dazu benötigt wird immer auch die Forschung – so wie sie am SMITH-Science Day präsentiert wird. Ich bin sehr gespannt auf die vielen Beiträge, und darauf, wie SMITH zur Weiterentwicklung der der Universitätsmedizin in Deutschland beitragen kann.



Prof. Dr. Stefan Uhlig

*Dekan der Medizinischen Fakultät
der RWTH Aachen*

Use Case HELP – Nutzung der Datenintegrationszentren für eine Evaluationsstudie und vorläufige Ergebnisse

Autoren André Scherag¹, Ssuhir Alaid², Danny Ammon³, Julian Brandes⁴, Andreas Dürschmid⁴, Jonas Fortmann⁵, Kristin Friebe¹, Stefan Hagel⁶, Donghui He⁷, Petra Hetfeld⁸, Sarah Geihs⁹, Roland Ihle⁷, Suzanne Kahle⁴, Verena Koi⁴, Margarethe Konik¹⁰, Frauke Kretzschmann⁹, Henner Kruse³, Norman Lippmann¹¹, Christoph Lübbert¹², Gernot Marx⁸, Rafael Mikolajczyk¹³, Stefan Moritz¹⁴, Christoph Müller⁹, Susanne Müller¹, Julia Palm¹, Ariadna Pérez Garriga⁵, Julia Pethukova⁴, Diana Pietzner², Mario Popp¹⁴, Maïke Rebenstorff¹¹, Jonas Renz³, Florian Reißner¹⁵, Rainer Röhrig⁵, Kutaiba Saleh³, Anne Schlöcker¹¹, Sebastian Schönherr¹², Cord Spreckelsen¹, Julia Stahlmann¹¹, Abel Stolz⁴, Susanne Thon¹⁶, Eric Thomas³, Daniel Tiller², Sebastian Wendt¹², Thomas Wendt⁴, Philipp Winnekens⁷, Oliver Witzke¹⁰, Mathias Pletz⁶

Affiliation 1. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften, Uniklinik Jena, Jena
2. Zentraler Dienst 1 - Informations- und Kommunikationstechnologie, Datenintegrationszentrum, Uniklinik Halle, Halle
3. Datenintegrationszentrum, Uniklinik Jena, Jena
4. Datenintegrationszentrum, Uniklinik Leipzig, Leipzig
5. Institut für Medizinische Informatik, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen
6. Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Uniklinik Jena, Jena
7. Datenintegrationszentrum, Zentrale IT, Uniklinik Essen, Essen
8. Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen
9. Geschäftsbereich IT, Datenintegrationszentrum Aachen, Aachen
10. Klinik für Infektiologie, Zentrum für Innere Medizin, Uniklinik Essen, Essen
11. Bereich Mikrobiologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Uniklinik Leipzig, Leipzig
12. Bereich Infektiologie und Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Uniklinik Leipzig, Leipzig
13. Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle
14. Sachgebiet Klinische Infektiologie, Uniklinik Halle, Halle
15. Zentrum für Klinische Studien, Uniklinik Jena, Jena
16. Institut für Medizinische Mikrobiologie, Uniklinik Jena, Jena

Einleitung und Zielstellung

Staphylokokken sind die am häufigsten nachgewiesenen Erreger bei Blutstrominfektionen [1]. Der Nachweis von *Staphylococcus aureus* in mikrobiologischen Blutkulturen (SAB) ist mit einer hohen Patientenmorbidity und -mortality verbunden, insbesondere, wenn nicht zeitnah entsprechende medizinische Maßnahmen ergriffen werden. Bei Einhaltung von Empfehlungen zur Therapie und Diagnostik sowie geeigneter Antibiotikagaben kann das Behandlungsergebnis allerdings deutlich verbessert werden [2-6]. Bei einem Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) in der Blutkultur handelt es sich hingegen in 75% der Fälle um eine Kontamination der Blutkultur und nicht um eine Blutstrominfektion, die behandlungsbedürftig ist. Da KNS in der Mehrzahl der Fälle eine Oxacillin-Resistenz aufweisen, wird im klinischen Alltag oft eine Antibiotikatherapie eingeleitet. Dies fördert die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen, geht mit einem erhöhten Risiko für arzneimittelbedingte Nebenwirkungen und höheren

Therapiekosten einher. Ein fälschlicherweise als Kontamination interpretierter Nachweis von KNS in einer Blutkultur kann jedoch zu einer Unterversorgung des Patienten führen.

Computerbasierte Entscheidungsunterstützungssysteme können bei Patienten mit Staphylokokken-Nachweis zu einer besseren Versorgung beitragen [7]. Als Teil der Arbeiten des Uses Cases HELP („Hospital-wide ELectronic medical record evaluated computerised decision support system to improve outcomes of Patients with staphylococcal bloodstream infection“) wurde u. a. ein Manual als Progressive Web App entwickelt und im Rahmen einer multizentrischen Studie evaluiert.

Methoden

Die HELP-Studie ist eine multizentrische Studie, die an 5 Unikliniken in Deutschland (Aachen, Essen, Halle (Saale), Jena, Leipzig) in einem „stepped-wedge cluster-randomisierten“ Design durchgeführt wurde. Insgesamt 133 Stationen wech-

selten dafür stufenweise zu einem von 9 vordefinierten Cross-over-Zeitpunkten von der Kontroll- in die Interventionsphase. Die Zuordnung der Stationen zu den Cross-over-Zeitpunkten erfolgte randomisiert, stratifiziert nach Zentrum und Normal- vs. Intensivstation. Die Zeit zwischen zwei Cross-over-Zeitpunkten betrug 2 Monate, sodass sich eine zentrumsbezogene Gesamtlaufzeit von 20 Monaten ergab, plus einer dreimonatigen Phase für die Erhebung der letzten Follow-up-Daten. In der Kontrollphase erfolgte lediglich eine Datenerfassung unter Bedingungen der Standardversorgung. In der Interventionsphase wurde das HELP-Manual den behandelnden Ärztinnen und Ärzten verfügbar gemacht – in der Regel als Verknüpfung über Befunde der medizinischen Mikrobiologie. Details zur Studienplanung sind in Hagel et al. [8] veröffentlicht.

Für die Auswertung der Studie wurden größtenteils Daten der stationären Krankenversorgung wie sie an den Datenintegrationszentren der 5 Unikliniken im Laufe der Studie erschlossen wurden verwendet. Daten, die entweder nicht zuverlässig elektronisch verfügbar waren (z. B. zum Verbrauch von bestimmten Antibiotika), sowie Follow-Up Daten wurden zusätzlich über eCRF erhoben. Sämtliche erhobene Daten wurden auf das interoperable Datenformat HL7 FHIR gemappt und semantisch annotiert (LOINC, SNOMED CT, etc.). Diese Ressourcen wurden in den 5 Zentren jeweils lokal auf einem FHIR-Server für die Datenanalyse zur Verfügung gestellt. Zur Auswertung wurden R-Skripte an die Standorte verteilt, welche die FHIR-Daten zunächst lokal verarbeiten und aggregieren. Die auf diese Weise verarbeiteten Daten wurden dann über eine sichere Verbindung zur zentralen Analyse nach Jena übermittelt.

Die koprimary Endpunkte der Studie waren die Krankenhaussterblichkeit (A), sowie die 90-Tage Mortalitäts- und Rückfallrate (B) für SAB-Patienten bzw. der kumulative Verbrauch von Vancomycin (C) für KNS Patienten. Für Endpunkte (A) und (B) wurde eine Nicht-Unterlegenheitshypothese und für (C) eine Überlegenheitshypothese hierarchisch mit Hilfe von (generalisierten) linearen gemischten Modellen getestet.

Ergebnisse

Die Studie startete im Juni 2020 und bis Juni 2022 wechselten alle 133 Stationen schrittweise in die Interventionsphase. Das HELP-Manual wurde somit an allen 5 Unikliniken ausgerollt und läuft dort fehlerfrei. Dabei konnten bis Ende Juli 2022 mehr als 7000 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Ende Oktober 2022 war die Datenerhebung an allen 5 Standorten abgeschlossen.

Eine der größeren Herausforderungen war die Extraktion der Daten aus den heterogenen IT-Primärsystemen der Krankenversorgung und deren Bereitstellung in FHIR. Zum aktuellen Zeitpunkt sind für

einen Großteil der Daten ETL-Prozesse etabliert, wie beispielsweise ein Tool zur Transformation der eCFR-Daten in FHIR. Neben der Entwicklung der ETL-Prozesse wurde die Profilierungsarbeit für die in HELP benötigten Ressourcentypen vorangetrieben, etwa für den Mikrobiologiebefund, für den bislang kein MII-KDS-Profil ballottiert ist. Erste lokale Auswertungen der primären Endpunkte konnten erfolgreich getestet werden. Vorläufige Ergebnisse dieser Auswertungen sowie weitere Herausforderungen während der Studiendurchführung werden im Vortrag präsentiert.

Diskussion

Mit der HELP-Studie konnte gezeigt werden, dass die Infrastruktur der Datenintegrationszentren auch zur Durchführung von Evaluationsstudien mit hybrider Datendokumentation genutzt werden kann. Als praktisches Beispiel werden die Erfahrungen bei der Umsetzung der Studie in das Projekt „EVALuation research based on data from routine clinical care 4 the MII“ (EVA4MII) einfließen. EVA4MII soll u. a. die Grenzen der Akzeptanz von Daten aus der stationären Versorgung mit Gremien wie dem Gemeinsamen Bundesausschuss diskutieren.

Referenzen

- [1] Diekema DJ et al., *Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. Clin Infect Dis, 2001. 32:p. 114–32.*
- [2] Schmitt, S., et al., *Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. Clin Infect Dis, 2014. 58(1): p. 22-8.*
- [3] Vogel, M., et al., *Infectious disease consultation for Staphylococcus aureus bacteremia - A systematic review and meta-analysis. J Infect, 2016. 72(1): p. 19-28.*
- [4] Kern, W.V., *Management of Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: progresses and challenges. Curr Opin Infect Dis, 2010. 23(4): p. 346-58.*
- [5] Benfield T et al. *Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult Staphylococcus aureus bacteraemia between 1981 and 2000. Clin Microbiol Infect 2007. 13: p. 257–63.*
- [6] López-Cortés LE et al. *Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis 2013. 57: p. 1225–33.*
- [7] Holland, T.L., et al., *Effect of Algorithm-Based Therapy vs Usual Care on Clinical Success and Serious Adverse Events in Patients with Staphylococcal Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2018. 320(12): p. 1249-1258.*
- [8] Hagel, S., et al., *Hospital-wide ELectronic medical record evaluated computerised decision support system to improve outcomes of Patients with staphylococcal bloodstream infection (HELP): study protocol for a multicentre stepped-wedge cluster randomised trial. BMJ Open, 2020. 10(2): p. e033391.*

Use Case ASIC – Daten und detaillierte Analyse

Autoren Gernot Marx¹, Andreas Schuppert², Andre Scherag, Joyce Kao¹; Andreas Bleilevens¹, Volker Lowitsch³, Johannes Bickenbach¹

Affiliation 1. Uniklinik RWTH Aachen Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
2. Uniklinik RWTH Aachen, Institute for Computational Biomedicine
3. Healthcare IT Solutions

Einleitung und Zielstellung

Ziel des Use Cases „Algorithmische Surveillance von ICU Patienten mit akutem Lungenversagen (ASIC)“ ist es, durch Nutzung bereits vorhandener, klinischer Routinedaten eine Verbesserung der Versorgungsqualität zu erreichen.

Das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ist ein vital bedrohliches, intensivmedizinisches Krankheitsbild mit einer bereits vor Jahren beschriebenen Mortalität von etwa 45% [1]. In einer neueren, multizentrischen Studie zur Inzidenz des ARDS sowie zum Outcome unter lungenprotektiver Beatmung, also dem Einsatz niedriger Tidalvolumina und der Begrenzung von Beatmungsdrücken, konnte eine Inzidenz von 7.2/100.000 Einwohner pro Jahr nachgewiesen werden. In dieser ersten prospektiven Untersuchung konnten erstmalig vorteilhafte Daten unter lungenprotektiver Beatmung gegenüber konventioneller maschineller Beatmung mit weitaus höheren Beatmungsdrücken gezeigt werden. Trotz dieser eigentlich Outcome-verbessernden Strategie ist allein die ICU-Letalität mit über 40% noch immer ernüchternd hoch [2]. Mögliche Gründe dafür sind unter anderem prozessuale Defizite, die durch intelligente Lösungen optimiert werden können. Des Weiteren erfolgt die Diagnosestellung des ARDS oftmals gar nicht oder erst verspätet [3], obwohl mit der sogenannten Berlin-Definition klare Kriterien (siehe Tab. 1) für die Diagnose vorliegen [4].

Die Definitionskriterien teilen sich in 4 Bereiche auf:

- Zeitpunkt ist definiert als “Beginn innerhalb einer Woche”
- Bildgebung der Lunge: Bilaterale Verdichtungen (nicht alleine auf Ergüsse, Atelektase oder Rundherde erklärbar)
- Ursprung des Lungenödems: Respiratorisches Versagen nicht alleine erklärbar durch Herzinsuffizienz (Echokardiographie) oder Hyperhydratation
- Grade der Oxygenierungsstörung teilt sich in 3 Kategorien:

- **Mild** PaO₂/FiO₂: 201-300 mmHg bei PEEP ≥ 5 cmH₂O --> tiefstellung prüfen
- **Moderat** PaO₂/FiO₂: 101-200 mmHg bei PEEP ≥ 5 cm H₂O
- **Schwer** PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg bei PEEP ≥ 5 cm H₂O

Methoden und Ergebnisse

Im Use Case ASIC wurde eine Quality Improvement Strategy (QIS) [5] durchgeführt, um den Nutzen eines klinischen Entscheidungsunterstützungssystems (Clinical Decision Support Systems, CDSS) in Form einer mobilen Anwendung zu untersuchen, die Ärzte bei der rechtzeitigen Diagnosestellung und Leitlinieneinhaltung in der ARDS-Behandlung unterstützt. Für die Analyse wurden im Voraus wichtige Leistungsindikatoren (auch Key performance Indikatoren, KPI) definiert. Acht Universitätskliniken in ganz Deutschland mit insgesamt 31 Intensivstationen wurden im Rahmen des QIS 12 Clustern zugewiesen, die ein dreiphasiges, stufenweises, cluster-randomisiertes Design hatten. Die teilnehmenden Ärzte der 12 Cluster wurden auf die Anwendung der ASIC-App anhand von Präsenz- und Onlineterminen geschult, eingewiesen und trainiert. Zusätzlich wurde ein Monitoring Tool entwickelt, um die Anwenderfreundlichkeit und Anwendung der App im ärztlichen Alltag zu begleiten und zu überprüfen. Dazu gehörten u. a. standortbezogene wöchentliche Berichte. Außerdem wurde zur Sicherstellung einer guten störungsfreien App-Nutzung ein technischer Support durch direkte Ansprechpartner bereitgestellt und ein Ticketsystem eingeführt, um mögliche Fehler zu melden.

Im Rahmen der QIS wurden insgesamt 14.833 Patienten mit ARDS-relevanten Datenpunkten klinikübergreifend eingeschlossen, die derzeit zu den primären Key-performance-Indikatoren (KPI) Diagnoserate und Leitlinienadhärenz für lungenprotektive Beatmung ausgewertet werden. Zusätzlich zu den primären KPIs wurde die ASIC-App auch hinsichtlich sekundärer KPIs bezüglich Benutzerakzeptanz und der Benutzerfreundlichkeit bewertet.

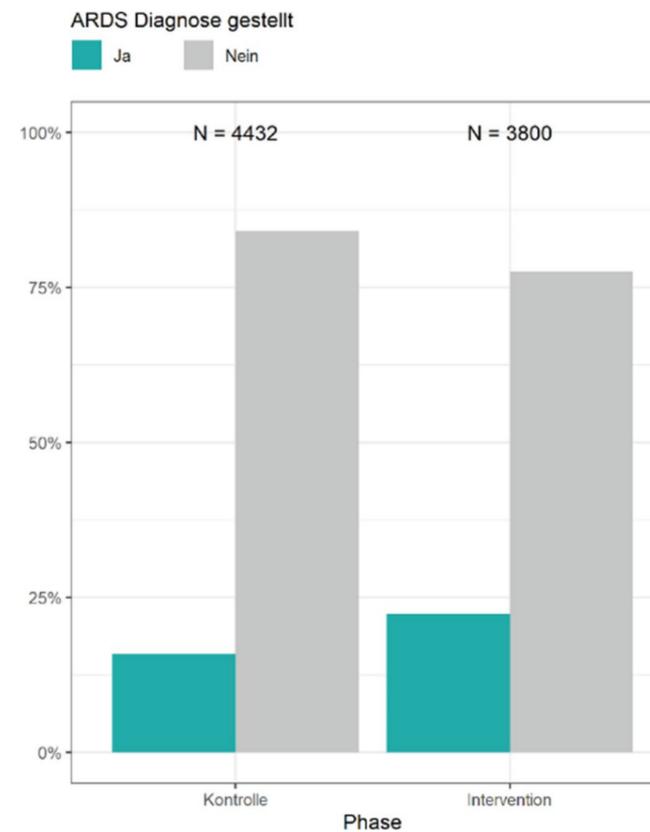


Abbildung 1: Anteil gestellter ARDS Diagnosen während der beiden Phasen der QIS. Die Interventionsphase zeigt eine Steigerung in der Anzahl diagnostizierter ARDS-Fälle.



Abbildung 2: UseCase ASIC, parallele Durchführung von App-Entwicklung, QIS und ASIC System

Nach ersten Analysen zeigt sich eine Steigerung der ARDS-Diagnoserate von ca. 8% gegenüber der vorangegangenen Kontrollphase (siehe Abbildung 1).

Parallel zum QIS mit der ASIC-App wurden auch Untersuchungen zum Potenzial klinischer Daten durchgeführt, wobei sowohl der öffentlich verfügbare MIMIC-Datensatz als auch die im QIS mit der ASIC-App erhobenen Daten verwendet wurden. Dieser als ASIC-System bezeichnete Teil des Use Cases befasst sich mit der Entwicklung des Diagnostic Expert Advisor (DEA), einer Plattform, die maschinelles Lernen für die Prognose auf der Intensivstation ermöglicht, sowie des Virtual Patient, der medizinische

Informationen aus realen Evidenzdaten extrahiert. Die Arbeiten in beiden Zweigen des ASIC-Systems zeigen vielversprechende Aussichten auf den Nutzen und die Realität des maschinellen Lernens in CDSSs (Abbildung 2).

Referenzen

- [1] Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallett D, Tomlinson G, Stewart TE, Ferguson ND. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 220-227.
- [2] Villard J, Blanco J, Anon JM et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1932-1941.
- [3] Fröhlich S, Murphy N, Doolan A, Ryan O, Boylan J. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians. *J Crit Care* 2013;28(5):663-8.
- [4] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526-33.
- [5] Marx G, Bickenbach J, Fritsch SJ, et al. Algorithmic surveillance of ICU patients with acute respiratory distress syndrome (ASIC): protocol for a multicentre stepped-wedge cluster randomized quality improvement strategy. *BMJ Open*. 2021; 11:e045589.doi:10.1136/bmjopen-2020-045589.

Automatische Sprachverarbeitung (NLP) im SMITH-Konsortium – Korpusannotation und Klassifikatoren für klinische Informationsextraktion

Autoren Udo Hahn, Christina Lohr, Luise Modersohn, Tobias Kolditz, Jakob Faller, Stephanie Luther, Franz Matthies, Sven Büchel, Johannes Hellrich & Erik Fäßler

Affiliation 1. Jena University Language & Information Engineering (JULIE) Lab
2. Friedrich-Schiller-Universität Jena & SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative

Einleitung und Zielstellung

Krankenhaus-Informationssysteme (KIS) halten patientenbezogene Informationen in tabellenartig strukturierter Form in Electronic Health Records (EHR) vor, die zielgenau abgefragt und nachfolgend weiter ausgewertet werden können. Neben diesen strukturierten Daten sind in einem KIS aber auch unstrukturierte Daten in großer Fülle verfügbar. Hierzu zählen etwa Bilddaten (aus der Radiologie), aber auch textuelle Daten (Arztbriefe, klinische Berichte und Notizen usw.). Solche unstrukturierten Daten sind derzeit maschinell schwer bzw. gar nicht interpretierbar und somit auch nicht zielgenau auswertbar. Im SMITH-Konsortium wurde der Versuch unternommen, mit Verfahren zur automatischen Informationsextraktion [1], einer auf Textanalytik basierenden Form der automatischen Sprachanalyse (natural language processing; NLP), diesen Mangel zu beheben und eine inhaltlich getreue Abbildung von unstrukturierter natürlicher Sprache in strukturierte Informationsschemata des KIS zu leisten. Der Anspruch ist hierbei, ergänzende Informationen für ärztliche Entscheidungen im Klinikalltag bereitzustellen, die nicht (ausreichend) im strukturierten Teil des KIS verfügbar sind, sondern hauptsächlich oder nur in unstrukturierten klinischen Berichten.

Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die Arbeiten des Jena University Language & Information Engineering (JULIE) Lab an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Das SMITH-Konsortium sticht aus der Gruppe der übrigen geförderten MII-Konsortien durch eine besondere Betonung der Rolle der klinischen NLP im Kontext des Use Case Phenotyping (PheP) hervor – neben dem JULIE Lab sind die Beiträge von ID Berlin und Averbis Freiburg ebenfalls auf klinische NLP fokussiert.

Methoden

Die Arbeiten im JULIE Lab gliedern sich in zwei große Aufgabengebiete: Einerseits den Aufbau von Textkorpora, also textueller Datensätze, die durch medizinische Meta-

daten das inhaltlich korrekte Verständnis klinischer Berichte im Sinne eines Goldstandards beschreiben. Solche Metadaten sind für jedwede Form der Systemevaluation unverzichtbar und können zugleich als Trainingsmaterial für (semi-)überwachte maschinelle Lernverfahren (ML) aus der Künstlichen Intelligenz genutzt werden. Dieser zuletzt genannte Aspekt ist andererseits die Grundlage für das maschinelle Lernen von Klassifikationssystemen, also konkreter Software zur Informationsextraktion. Darüber hinaus sind (große) Korpora unverzichtbar für die automatische Generierung bzw. (Domänen-)Adaption von statistischen Sprachmodellen (Deep Learning) als Alternative zu überwachten Lernverfahren.

In SMITH wurden mehrere Ebenen von Metadaten auf vergleichbarem Textmaterial an unterschiedlichen klinischen Standorten (Jena, Aachen und Leipzig) erstellt (**Korpusannotation**) [2]:

1. Formale Sprachstrukturdaten wie Satz- und Wortgrenzen,
2. Formal-inhaltliche Makrostrukturen klinischer Berichte in Form von Sektionskategorien wie Familien- und Patientenanamnese oder Diagnosen in Aufnahme- und Entlassbriefen,
3. Charakterisierung potenziell personenidentifizierender sprachlicher Ausdrücke (Patientennamen, Alters- und Adressangaben, digitale Identifikatoren (URLs, Telefonnummern) usw.,
4. Klinische Entitäten, also semantische Typen wie Krankheiten, Medikationen, Symptome und Befunde, Diagnosen und Prozeduren,
5. Semantische Relationen zwischen diesen Entitäten (etwa Medikament – *rezeptiert-wegen* – Krankheit, Krankheit – *ist-lokalisiert-an* – Körperteil),
6. Temporale Bezüge zwischen Entitäten bzw. semantischen Relationen (etwa A vor B),
7. Sicherheit bzw. Verlässlichkeit (Faktizität) extrahierter Aussagen: *sicher* – *unsicher* – *negiert*.

Ergebnisse

Diese sieben Annotationsebenen wurden mit unterschiedlichen Erfüllungsgraden an den drei Kernstandorten für das klinische Hauptkorpus (3000PA bzw. ClinDoc) behandelt – während in Jena alle 7 Aufgaben bearbeitet wurden, geschah dies in Aachen und Leipzig nur für die Aufgabengebiete 4 und 5. Da für die lokalen Korpus-Daten an jedem Klinikstandort trotz aufwändiger Anonymisierung bzw. Pseudonymisierung [3] aus Datenschutzgründen keine Nutzungserlaubnis außerhalb des jeweiligen Hauses erreicht werden konnte, wurden – ergänzend zu den im Projektplan fixierten Aufgaben – drei öffentlich zugängliche Alternativkorpora aufgebaut und annotiert:

1. JSynCC [4] – ein Korpus, das sich aus Beispieltextritten von medizinischen Lehrbüchern (Operationsberichte, Fallstudien usw.) speist. Sofern für diese Texte lokale e-book-Lizenzen vorliegen, kann durch eine im JULIE Lab entwickelte Software die identische Rekonstruktion des Korpus mit seinen Metadaten vor Ort garantiert werden.
2. GGPOnc [5] – ein Korpus deutschsprachiger Leitlinien zur Krebsbehandlung, die sich auf dem Portal der Deutschen Krebsgesellschaft finden.
3. GraSSCo [6] – ein Korpus von ursprünglich authentischen klinischen Berichten, die durch umfassende Paraphrasierung und fiktive Abwandlungen nicht mehr den zugrundeliegenden Fällen zugeordnet werden können.

Diese drei Korpora sind für die NLP-Community frei zugänglich. Zusammen mit 3000PA/ClinDoc enthalten sie insgesamt ca. 1,8 Mio. Annotate, also von Domänenexperten (Medizinstudenten nach dem 1. Staatsexamen bzw. medizinischen Dokumentaren) manuell vergebene Metadaten-Instanzen. Auf der Basis dieser reich annotierten Korpora wurden **Klassifikatoren** für alle sieben oben erwähnten Arten von Metadaten entwickelt. Diese Systeme sind nun in der Lage, in klinischen Texten automatisch Wort- und Satzgrenzen zu erkennen, sie zu sektionieren sowie personenidentifizierende Merkmale, klinisch relevante Entitäten (wie etwa Medikationen, Befunde und Prozeduren) sowie inhaltliche und zeitliche Beziehungen zwischen diesen zu erkennen und deren Faktizität zu bestimmen.

Diskussion

Angefangen von Routinen zur Textausleitung aus dem lokalen KIS (sog. ETL-Strecken unter der Hoheit des DIZ) über die De-Identifikation bis hin zur tiefen semantischen Inhaltsanalytik klinischer Berichte sind großvolumige Korpora mit vielschichtigen Metadaten und Software-Werkzeuge zur vollautomatischen Textanalytik aufgebaut worden, die

in ihrer Funktionsbreite und Analysetiefe einen neuen Meilenstein für die deutschsprachige klinische NLP definieren.

Referenzen

- [1] Hahn U, Oleynik M. Medical information extraction in the age of deep learning. In: Fultz Hollis K, Soualmia LF, Séroussi B, editors. *Yearbook of Medical Informatics 2020 – Ethics in Health Informatics*. IMIA & Georg Thieme, 2020, pp. 208-20.
- [2] Hahn U, Matthies F, Lohr C, Löffler M. 3000PA: towards a national reference corpus of German clinical language. In: *MIE 2018 – Proceedings of the 29th Conference on Medical Informatics in Europe; Gothenburg, Sweden, 24-26 April 2018*, pp. 26-30.
- [3] Lohr C, Eder E, Hahn U. Pseudonymization of PHI items in German clinical reports. In: *MIE 2021 – Proceedings of the 31st Conference on Medical Informatics in Europe. [Athens, Greece,] 29-31 May 2021. (Virtual Event)*, pp. 273-7.
- [4] Lohr C, Buechel S, Hahn U. Sharing copies of synthetic clinical corpora without physical distribution: a case study to get around IPRs and privacy constraints featuring the German JSynCC corpus. In: *LREC 2018 – Proceedings of the 11th International Conference on Language Resources and Evaluation; Miyazaki, Japan, May 7-12, 2018*, pp. 1259-66.
- [5] Borchert F, Lohr C, Modersohn L, Witt J, Langer T, Follmann M, Gietzelt M, Arnrich B, Hahn U, Schapranow M-P. GGPOnc 2.0 – the German Clinical Guideline Corpus for Oncology: curation workflow, annotation policy, baseline NER taggers. In: *LREC 2022 – Proceedings of the 13th International Conference on Language Resources and Evaluation; Marseille, France, June 20-25, 2022*, pp. 3650-60.
- [6] Modersohn L, Schulz S, Lohr C, Hahn U. GRASCCo: the first publicly shareable, multiply-alienated German clinical text corpus. In: *German Medical Data Sciences 2022 – Proceedings of the Joint Conference of the 67th Annual Meeting of the GMDS & 14th Annual Meeting of the TMF; [Kiel, Germany,] 21-25 August 2022 (Virtual Event)*, pp. 66-72.

POLAR – POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken – Ein Zwischenbericht

Autoren Markus Loeffler¹, Daniel Neumann¹, Torsten Thalheim¹, Florian Schmidt¹, Frank Meineke¹, Miriam Kesselmeier², Renke Maas³, Petra A. Thürmann⁴, Ulrich Jaehde⁵, Hanna Seidling⁶, Martin F. Fromm³, Tobias Dreischulte⁷, Thomas Ganslandt⁸, André Scherag² für das POLAR-Team

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig
2. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften (IMSID), Universitätsklinikum Jena
3. Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
4. Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie, Universität Witten/Herdecke
5. Abteilung klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
6. Pharmazeutisches Institut, Abteilung Klinische Pharmazie, Universität Bonn
7. Institut für Allgemeinmedizin, LMU Klinikum
8. Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, FAU Erlangen

Einleitung

Mit der zunehmenden Anzahl eingenommener Arzneimittel steigen die Medikationsrisiken. Hierzu zählen u. a. Arzneimittelwechselwirkungen, welche unerwünschte Wirkungen einzelner Arzneistoffe reduzieren oder verstärken können. Das interkonsortiale Verbundvorhaben POLAR (POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken) hat das Ziel, mit Methoden und Prozessen der Medizinischen Informatik-Initiative (MII) auf Basis von „Real World Data“ (stationärer Behandlungsdaten von Universitätskliniken) einen Beitrag zur Detektion von Medikationsrisiken bei Patientinnen und Patienten zu leisten. Es wurden mehrere Datenausleitungsprojekte definiert, die über die Häufigkeit von potentiell inadäquaten Medikationen (PIMs), Medikationen bei Kontraindikationen und über Assoziationen zwischen Medikationen mit Nebenwirkungen Auskunft geben. Im Artikel werden die Projektergebnisse und Interpretationsprobleme illustriert [1].

Methoden

Fünf konkrete pharmakologische Fragekomplexe werden algorithmisch abgebildet, an 13 Datenintegrationszentren in verteilten Analysen durchgeführt und in einer gepoolten Metaanalyse zusammengeführt. Eine wesentliche Voraussetzung für die Anwendung dieser Algorithmen ist die Kerndatensatzstruktur der MII, die auf internationale IT-, Interoperabilitäts- und Terminologiestandards aufsetzt. Die Algorithmen wurden an die standortspezifischen ETL-Belange angepasst. Alle 13 Standorte haben zu mindestens einer der fünf Fragestellungen Daten ausgeleitet. Die Auswertungen sind fallbezogen. Insgesamt wurden Daten von ca. 400.000 Fällen aus den Jahren 2018 - 2021 verfügbar gemacht.

Ergebnisse

In POLAR konnte erstmals gezeigt werden, dass stationäre Behandlungsdaten standortübergreifend auf der Basis abgestimmter, interoperabler Datenaustauschformate datenschutzkonform für Forschungsfragen zu arzneimittelbezogenen Problemen nutzbar gemacht werden können. Neben der Beantwortung der eigentlichen Fragestellungen haben sich vor allem Handlungsempfehlungen für Folgevorhaben in allen MII-relevanten Bereichen ergeben. Auf der Basis der bisher erhaltenen Daten haben wir in POLAR eine Kampagne für die Plausibilisierung der Daten begonnen, die hinsichtlich der Aussagekraft der algorithmisch abfragbaren Daten genauere Einblicke verschafft.

Diskussion

Dieser Zwischenbericht wird erste vorläufige Ergebnisse zum Thema Arzneimittelsicherheit und Datenplausibilisierung aufzeigen. Darüber hinaus werden technische und rechtliche Herausforderungen bei der Verwendung stationärer „Real World Data“ für die Forschung dargestellt.

Referenzen

[1] Scherag, André; Andrikyan, Wahram; Dreischulte, Tobias; Dürr, Pauline; Fromm, Martin; Gewehr, Jan; Jaehde, Ulrich; Kesselmeier, Miriam; Maas, Renke; Thürmann, Petra A.; Meineke, Frank; Neumann, Daniel; Palm, Julia; Peschel, Thomas; Räuscher, Editha; Schulze, Susann; Thalheim, Torsten; Wendt, Thomas; Löffler, Markus (2022): „POLAR – „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen Und Risiken“ – Zwischenergebnisse “

Semantische Modellierung und Ausführung von Phänotyp-Algorithmen

Autoren Christoph Beger^{1,2,3}, Franz Matthies^{1,2}, Ralph Schäfermeier^{1,2}, Alexandr Uciteli^{1,2}

Affiliation 1. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative
2. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig
3. Wachstumsnetzwerk CrescNet, Universität Leipzig

Einleitung und Zielstellung

In der Medizininformatik Initiative (MII) sollen innovative IT-Lösungen zur Unterstützung der medizinischen Forschung und zur Verbesserung der Patientenversorgung entwickelt werden. Ein wichtiger Aspekt dabei ist die automatische Detektion von Erkrankungen, Risiken für ebenjene und Nebenwirkungen von Medikamenten. Für die Durchführung der Detektion müssen Patientendaten aus elektronischen Patientenakten oder Forschungsdatenbanken extrahiert und ausgewertet werden. Dabei können maschinell interpretierbare Phänotyp-Algorithmen eingesetzt werden, die strukturierte Filterkriterien und Regeln verwenden, um Individuen mit bestimmten Merkmalen zu identifizieren (Auswahlkriterien) und weitere Merkmale abzuleiten. Computergestützte Algorithmen können so unter anderem die Rekrutierung für klinische Studien verbessern [1].

Der Aufwand, diese Algorithmen zu erstellen, kann abhängig von deren Komplexität sehr hoch sein [2] und bedarf typischerweise einer engen Zusammenarbeit zwischen Domänen- und IT-Experten. Um bei der Modellierung und Ausführung der Algorithmen zu unterstützen, haben wir das Terminologie- und Ontologie-basierte (TOP) Framework entwickelt, in dem Domänenexperten selbstständig Phänotypen mit entsprechenden Filtern und Regeln definieren können. Das Framework kann von IT-Spezialisten in Krankenhausinformationssystemen eingebettet werden und ermöglicht somit die Ausführung der Algorithmen auf Patientendaten aus der Routineversorgung und medizinischen Forschung.

Methoden

Diese Arbeit verwendet den Begriff „Phänotyp“ nach der Definition von Scheuermann et al. [3], wonach Phänotypen alle beobachtbaren (Kombinationen von) körperlichen Eigenschaften eines Organismus sind.

Des Weiteren setzen wir voraus, dass für Algorithmen relevante Datenelemente in strukturierter Form vorliegen und mit entsprechenden Abfragesprachen aus datenhaltenden Systemen (Quellsystem) abgerufen werden können. Für

den Zugriff auf elektronische Patientendaten kommt in der MII HL7 FHIR zum Einsatz und Forschungsdatenbanken sind oft SQL-basiert. Daher haben wir uns auf SQL-basierte Datenbankmanagementsysteme und FHIR-Server mit FHIR Search Unterstützung fokussiert. Das hier vorgestellte Konzept kann jedoch auch in Verbindung mit anderen Abfragesprachen eingesetzt werden.

Als Grundlage für strukturierte Phänotyp-Algorithmen nutzen wir ein aus der Core Ontology of Phenotypes [4] abgeleitetes Modell, in welchem atomare Phänotypen (nicht zusammengesetzt) mit Begriffen aus Terminologien (z.B. LOINC, SNOMED CT) annotiert werden können. Diese Annotationen werden für die Zuordnung von Datenelementen aus den Quellsystemen zu atomaren Phänotypen verwendet. So ist der Phänotyp „Körpergröße“ mit dem Code LOINC:3137-7 annotiert. Mit einem entsprechenden Mapping können dem Phänotyp alle Größenwerte aus elektronischen Patientenakten zugeordnet werden.

Zusammengesetzte Phänotypen ergeben sich aus Kombinationen von atomaren oder anderen zusammengesetzten Phänotypen. Wir haben hierfür eine generische Spezifikation entwickelt, die vorsieht, dass zusammengesetzte Phänotypen immer einen auswertbaren Ausdruck besitzen, der entweder einen Phänotyp, eine Konstante oder genau eine Funktion mit einer beliebigen Anzahl von Argumenten repräsentiert. Die Argumente sind ebenfalls Ausdrücke, sodass Verschachtelungen möglich sind. Funktionen überführen Argumentmengen (Ausdrucksmengen) auf einen einzelnen Ausdruck (meistens einen Wert), wobei sie nicht auf mathematische Funktionen beschränkt sind und ihre Menge erweiterbar ist. Beispielsweise kann der Ausdruck des Phänotyp „Körper-Masse-Index“ wie folgt dargestellt werden: „Quotient(Gewicht, Potenz(Größe, 2))“.

Phänotyp-Algorithmen werden durch Angabe von (atomaren oder zusammengesetzten) Phänotypen als Ein-/Ausschlusskriterien initiiert. Zusammengesetzte Phänotypen können auf Atomare zurückgeführt werden, aus denen sie hergeleitet werden. Somit ergibt sich eine Menge von

atomaren Phänotypen, die alle über Terminologie-Code Annotationen verfügen sollten. Für jeden Phänotyp kann eine Abfrage abgeleitet werden, die in die entsprechende Abfragesprache des Quellsystems übersetzt und ausgeführt wird. Diese Ableitung wird von generischen oder speziell auf das Quellsystem abgestimmten Adaptern umgesetzt. Für SQL und FHIR Search haben wir generische Java-basierte Adapter entwickelt (basierend auf [5]), die mit einem Mapping konfiguriert werden können. Die Abfrageergebnisse werden für die Auswertung von Ausdrücken der zusammengesetzten Phänotypen genutzt.

Die gesamte Modellierung der Phänotypen und Erstellung von Algorithmen kann von Domänenexperten durchgeführt werden. Lediglich Quellsystem-Mapping und Adapter müssen von IT-Spezialisten bereitgestellt werden. Das Mapping umfasst eine Liste aller im Quellsystem enthaltenen Datenelemente mit Terminologie-Code Annotationen. So können beispielsweise Codes auf FHIR-Strukturen (z. B. Ressourcentypen „Observation“ und „Condition“) oder SQL Datenbank Tabellen und Spalten gemappt werden. Zusätzlich lassen sich im Modell enthaltene Wertebereiche modifizieren. Dies kann hilfreich sein, um Modelle an einrichtungsspezifische Normwerte anzupassen (z. B. Laborgrenzwerte).

Ergebnisse

Basierend auf dem beschriebenen methodischen Grundbau haben wir eine interaktive Webanwendung, das TOP Framework, entwickelt. Domänenexperten können dieses nutzen, um Phänotyp-Algorithmen zu modellieren und auszuführen. Es besteht aus einem JavaScript-basierten Frontend, einem Java Spring Backend und einer Datenbank. Das Framework erlaubt die Suche in existierenden Algorithmen, unterstützt unter anderem bei der Erstellung von Ausdrücken für zusammengesetzte Phänotypen und sorgt somit für syntaktische Korrektheit. Front- und Backend kommunizieren über eine API (OpenAPI Spezifikation ist verfügbar unter <https://github.com/Onto-Med/top-api>), mit der das Backend auch programmatisch gesteuert werden kann. Über Frontend oder API können die im Methodenteil beschriebenen Phänotyp Abfragen erstellt und ausgeführt werden. Je nach ausgewähltem Quellsystem kommt ein passender Adapter zum Einsatz, der Abfragen in Quellsystem-spezifische Sprache übersetzt und ausführt.

Das Framework wurde mit zufällig generierten Testdaten, bestehend aus 10.000 Patienten mit etwa 50.000 Visiten, getestet. Dabei haben wir die Daten sowohl in einer SQL Datenbank als auch über einen FHIR-Server bereitgestellt und entsprechende Mapping-Konfigurationen erstellt. Abfragen an beide Quellsysteme ergaben identische Ergebnismengen.

Diskussion

Häufig werden Bio-Informatiker, Statistiker und vergleichbare Personengruppen mit der Implementierung von Algorithmen beauftragt. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, dass oft keine einfach zugängliche Entwicklungsumgebung für Entwurf und Ausführung von Algorithmen eingesetzt wird. Somit ist keine klare Trennung zwischen Modellierung und Implementation möglich. Algorithmen müssen daher oft in Programmiersprachen (z.B. R, Python, CQL) verfasst werden, die zwar mächtiger und ausdrucksstärker als das TOP Framework sind, aber Domänenexperten nicht geläufig sind. Zudem muss der Zugriff auf Quelldaten gesondert umgesetzt werden (z.B. durch Verwendung von Bibliotheken wie FHIRcrackr oder FHIR-PYrate).

Die im TOP Framework verwendeten Ausdrücke zur Modellierung von zusammengesetzten Phänotypen sind generisch und somit geeignet, einen Großteil, aber nicht alle in der Praxis vorkommenden Berechnungen und Regeln in Algorithmen abzubilden. Für einige Phänotypen existieren komplexe Berechnungsvorschriften oder Machine-Learning-Algorithmen, die vom Framework noch nicht unterstützt werden. Zukünftig möchten wir eben solche komplexen Berechnungen als externe Services in das TOP Framework einbinden.

Diese Forschung wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Projekte SMITH TOP (Förderkennzeichen: 01ZZ2018) und SMITH (Förderkennzeichen: 01ZZ1803A) gefördert.

Referenzen

- [1] Thadani SR, Weng C, Bigger JT, Ennever JF, Wajngurt D. Electronic Screening Improves Efficiency in Clinical Trial Recruitment. *J Am Med Inform Assoc.* 1. November 2009;16(6):869–73.
- [2] Zhang H, He Z, He X, Guo Y, Nelson DR, Modave F, u. a. Computable Eligibility Criteria through Ontology-driven Data Access: A Case Study of Hepatitis C Virus Trials. *AMIA Annu Symp Proc AMIA Symp.* 2018;2018:1601–10.
- [3] Scheuermann RH, Ceusters W, Smith B. Toward an ontological treatment of disease and diagnosis. *Summit Transl Bioinforma.* 1. März 2009;2009:116–20.
- [4] Uciteli A, Beger C, Kirsten T, Meineke FA, Herre H. Ontological representation, classification and data-driven computing of phenotypes. *J Biomed Semant.* Dezember 2020;11(1):15.
- [5] Beger C, Matthies F, Schäfermeier R, Kirsten T, Herre H, Uciteli A. Towards an Ontology-Based Phenotypic Query Model. *Appl Sci.* 21. Mai 2022;12(10):5214.

IT & Bioinformatik-Unterstützung für das Molekulare Tumorboard des Krukenberg Krebszentrums der UMH

Autoren Iryna Manuilova^{1,2}, Susann Schulze³, Haifa Kathrin Al-Ali³, Daniel Tiller², Patrick Metzger⁴, Philipp Unberath⁵, Niklas Reimer^{6,7}, Arsenij Ustjanzew⁸, Melanie Börries⁴, Hauke Busch^{6,7}, Jan Christoph^{1,2,5}

Affiliation

1. AG (Bio-)Medical Data Science, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle
2. Datenintegrationszentrum der Universitätsmedizin Halle, Halle
3. Krukenberg Krebszentrum der Universitätsmedizin Halle, Halle
4. Institut für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg
5. Friedrich-Alexander-Universität, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Lehrstuhl für Medizinische Informatik, Erlangen
6. Arbeitsgruppe Medizinische Systembiologie, Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie, Universität zu Lübeck, Lübeck
7. Universitäres Cancer Center Schleswig-Holstein, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck
8. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz

Einleitung und Zielstellung

Die Menge an Hochdurchsatzdaten von Patienten mit der Diagnose eines bösartigen Tumors nimmt stetig zu. Dies bedingt den Einsatz standardisierter bioinformatischer Tools bzw. Werkzeuge, die nicht nur die enorme Datenmenge überhaupt verarbeiten, sondern zugleich bei der Interpretation dieser komplexen Daten helfen können, um als Schlussfolgerung die individuelle Therapie von Krebspatienten zu unterstützen. Aus diesem Grund hat das Datenintegrationszentrum (DIZ) der Universitätsmedizin Halle (UMH) mit der bioinformatischen IT-Unterstützung des Molekularen Tumorboards (MTB) des Krukenberg Krebszentrums (KKH) begonnen.

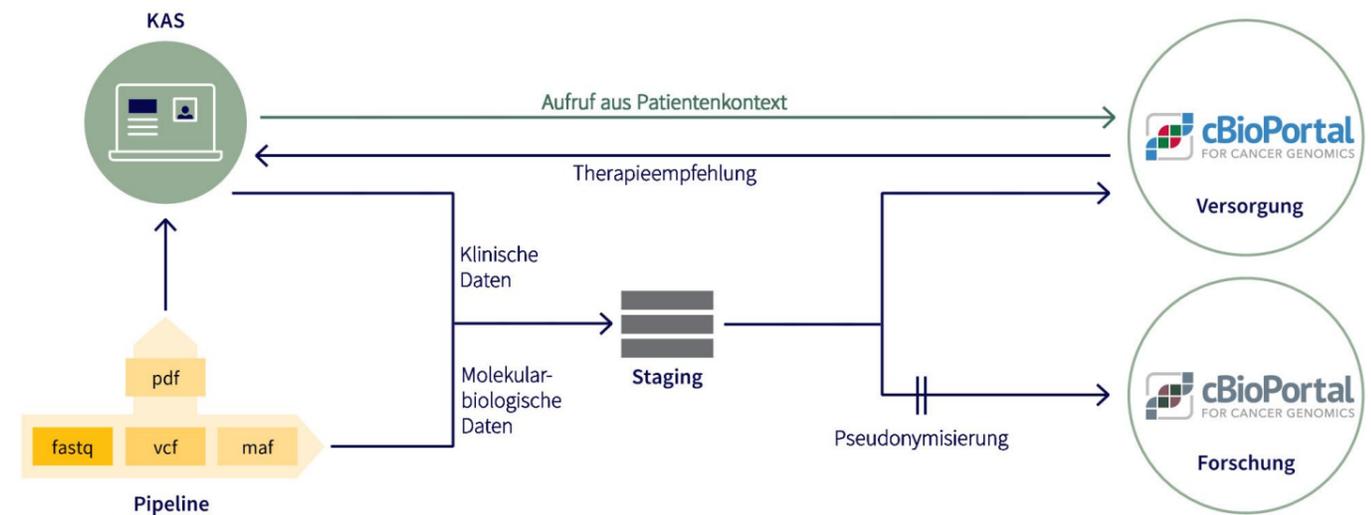
Methoden

Das Hauptziel dieser Unterstützung ist die Integration eines generischen Frameworks im klinischen Alltag des KKHs, um alle Schritte der Analyse von Omics-Daten (angefangen bei den Rohdaten bis hin zur Bestimmung und Annotation tumorspezifischer Mutationen) einerseits sowie die MTB-Organisation und ihre finale Therapieentscheidung andererseits zu unterstützen. Die IT&Bioinformatik-Unterstützung für das MTB an der UMH orientiert sich an dem Konzept der Bereitstellung einer standardisierten Sequenzierungs-Pipeline, der sogenannten MIRACUM-Pipe [1], [2], sowie der translationalen Forschungsplattform cBioPortal [3] des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers (Abb. 1). MIRACUM-Pipe und cBioPortal können für die Versorgung und Forschung angepasst und konfiguriert werden [4]. D.h. auf Basis klinischer, molekularbiologischer und genetischer Daten des Patienten kann für die Versorgung eine Therapieempfehlung erstellt und dokumentiert

werden [4]. Die Herausforderung hierbei besteht einerseits in der Zusammenführung von klinischen Patientendaten und molekularen Ergebnissen der MIRACUM-Pipe und andererseits in der Generierung von cBioPortal-kompatiblen Dateiformaten. Beide Aspekte werden durch die Open-Source-Software cbpManager, adressiert [5]. Vor dem Import der Daten nach cBioPortal wird die webbasierte Applikation cbpManager zur Aufbereitung und Zusammenführung der molekularen und klinischen Daten verwendet und erlaubt es den Benutzern/ Dokumentaren interaktiv cBioPortal Studien anzulegen, zu verwalten und iterativ neue Patientendaten zu dokumentieren. Diese Patienten können zusätzlich nach einer Pseudonymisierung im Rahmen des Secondary Use Forschern für ihre Analysen zur Verfügung gestellt werden.

Ergebnisse

Die MIRACUM-Pipe wird derzeit als Docker-Container für das Molekulare Tumorboard am Universitätsklinikum Halle ausgeliefert, sodass die interne Struktur aus Skripten und Tools für den Endanwender transparent ist. Die Werkzeuge der MIRACUM-Pipe stehen zum Erkennen von einzelnen Nukleotidvarianten (SNVs), Insertionen und Deletionen (InDels), Verlust von Heterozygotie (LoH), Kopienzahlvariationen (CNVs) sowie Qualitätsstatistiken [1], [2] bereit. Die vollautomatisierte Pipeline liefert aus einem „One-Click-Workflow“ zuverlässige Ergebnisse als PDF-Report für Whole Exome Sequenzierung (WES) oder Panelsequenzierungen. Die PDF-Reports sind optimiert für MTB-Sitzungen und deren Vorbereitung und können bei der Erstellung von Therapieempfehlungen berücksichtigt werden. Alle Parameter können an die Bedürfnisse der Kliniker bzw. der Mitarbeiter des



Bildquelle: © Team IT-Unterstützung Molekulares Tumorboard des MIRACUM-Konsortiums
Abbildung 1: Architekturskizze zur Integration von MIRACUM-Pipe und cBioPortal ins klinische Informationssystem

KKH angepasst werden. Ein Standardsatz von Parametern kann durch umfangreiche Tests an verschiedenen Patienten mit unterschiedlichen Krebsarten und Krebsqualitäten etabliert werden.

Um den routinemäßigen Einsatz der Pipeline zu ermöglichen und Klinikern bei der Analyse und Interpretation von Omics-Daten zu unterstützen, validieren wir derzeit die neueste Version an Exom- und Transkriptom-Daten mit Daten der Pathologie der UMH.

Das angepasste cBioPortal mit allen notwendigen Komponenten inkl. des cbpManagers wurden vom MIRACUM-Konsortium per Docker bereitgestellt und schon erfolgreich auf einem Server des DIZ der UMH installiert. In Zusammenarbeit mit dem KKH der UMH hat das Datenintegrationszentrum bereits die ersten klinischen Daten aus dem Kopf-Hals- und Endokrinologie-Zentrum der UMH als Demonstrator in cBioPortal bereitgestellt. Die klinischen Daten des Kopf-Hals-Zentrums der Jahre 2018 - 2020 sowie die Daten des Endokrinologie-Zentrums der Jahre 2020 und 2021 wurden zuerst pseudonymisiert und als Studie in das cBioPortal importiert. Auf diese Weise stehen bereits die Daten von 535 Patienten zur Auswertung dem KKH zur Verfügung. Darüber hinaus wird das cBioPortal seit Juni 2022 aktiv für die wöchentliche MTB-Vorbereitung eingesetzt. Die Arbeit des UMH-Teams konzentriert sich vor allem auf die Analyse der Untersuchungsergebnisse von Krebspatienten, um eine schnelle und zuverlässige Interpretation der Untersuchungsergebnisse in Form von biologischen Effekten, sowie therapeutische und diagnostische Implikationen zu erhalten.

Diskussion

Das vom Datenintegrationszentrum durchgeführte Projekt bietet grundlegende IT-Bioinformatik-Unterstützung für Molekulare Tumorboards mit innovativen Lösungen für die Analyse von Omics-Daten und Unterstützung bei der Interpretation dieser

komplexen Daten zur Optimierung der individuellen Therapie für Krebspatienten des KKHs der UMH. Erste Ergebnisse zeigen ein großes Potenzial für die Verbesserung der Organisation des MTB und insbesondere für die endgültige Therapieentscheidung bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen.

Um die Plattform optimal nutzen zu können, müssen alle Schritte der Datenimporte mit dem cBioPortal und der MIRACUM-Pipe automatisiert und optimiert werden. Dadurch können hochkomplexe Daten in neue medizinische Erkenntnisse umgewandelt werden, die zur Entwicklung besserer Behandlungen für Patienten beitragen können.

Um das zu erreichen, arbeiten die beiden Teams von DIZ und KKH zusammen und passen die Arbeitsprozesse weiter an. Zusätzlich werden regelmäßige gemeinsame Schulungen, sowie Workshops und Besprechungen organisiert.

Referenzen

- [1] AG-Boerries/MIRACUM-Pipe: v4.0.0_beta. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7024814> (besucht am: 30.10.2022)
- [2] AG-Boerries/MIRACUM-Pipe-docker: v4.0.0_beta. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7024816> (besucht am: 30.10.2022)
- [3] Gao, Jianjiong, et al. „Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal.“ *Science signaling* 6.269 (2013): pl1-pl1.
- [4] Reimer, Niklas, et al. „Challenges and Experiences Extending the cBioPortal for Cancer Genomics to Molecular Tumor Board Platform.“ *Studies in Health Technology and Informatics* 287 (2021): 139-143.
- [5] Ustjanzew, Arsenij, et al. „cbpManager: a web application to streamline the integration of clinical and genomic data in cBioPortal to support the Molecular Tumor Board.“ *BMC Medical Informatics and Decision Making* 21.1 (2021): 1-13.

Auswirkungen einer standardisierten und digitalen Dokumentation in der Augenheilkunde auf die Patientenversorgung und den Behandlungserfolg bei Uveitis

Autoren Maximilian W. M. Wintergerst^{1,2,3}, Karolin Hofmann¹, Ulrike Klotz², Claudia Jochmann¹, Robert P. Finger³, Focke Ziemssen¹, Franziska G. Rauscher^{2,4}, Toralf Kirsten^{3,4}

Affiliation 1. Universitätsklinikum Leipzig, Augenklinik, Leipzig
 2. Medical Data Science, Universität Leipzig, Leipzig
 3. Universitätsklinikum Bonn, Augenklinik, Bonn
 4. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig, Leipzig

Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

Uveitis ist eine seltene intraokulare Inflammation und die Ursache für 5 – 10% der Seh Einschränkungen weltweit [1]. Die Erkrankung wird in Abhängigkeit des am stärksten betroffenen Segments des Auges in anteriore, intermediäre oder posteriore Uveitis unterteilt. Es kann zu einer Sehbeeinträchtigung kommen, die für bis zu jedem dritten Uveitis-Patienten mit einem schweren Sehverlust bis hin zur Erblindung einhergehen kann [1-5]. Auf Grund einer Vielzahl unterschiedlicher Ursachen einerseits und ungenügender Anwendung der Nomenklatur-Standards andererseits existiert bezüglich der Beurteilung der intraokularen Entzündung und des therapeutischen Managements nur wenig Evidenz, insbesondere was die intermediäre, posteriore und Panuveitis betrifft [4,6,7,8]. Angesichts begrenzter objektiver Befunde und einer heterogenen Qualität der Dokumentation in der klinischen Praxis ist die Beurteilung erschwert und dürfte von Klinik zu Klinik noch großen subjektiven Einflüssen und Schwankungen unterworfen sein. Um die Qualität der Befundung und Diagnostik zu verbessern, wurden eine standardisierte Prozessanleitung, interaktive Trainingsprogramme und eine strukturierte Dokumentation für klinische Befunde und Bildgebung erstellt. Die Hypothese des Projektes ist, dass dies die Reliabilität der Befundung und Sicherheit bei der Beurteilung verbessern wird.

Zielstellung des Projekts

Die Zielstellung des Projektes ist 1) die Einführung einer standardisierten, digitalen Dokumentation an den Universitätskliniken Leipzig und Bonn, 2) Erfassung des Dokumentationsumfanges aus der bisherigen Routineversorgung und 3) Analyse einer möglichen Verbesserung der Reliabilität und Sicherheit bei der Beurteilung durch die standardisierte, digitale Dokumentation.

Methoden

Für das Projekt werden Daten von 400 Patienten jeden Alters am Universitätsklinikum Leipzig und dem Universitätsklinikum

Bonn mit infektiöser und nicht-infektiöser Uveitis anterior, intermedia und posterior, und Panuveitis verwendet. Je 200 Patienten stammen aus dem Zeitraum vor und nach der Einführung der standardisierten digitalen Dokumentation. Es wurden je Patient zwei Visiten eingeschlossen.

Zwischenergebnisse Tabelle

Erfasster Dokumentationsumfang aus der Routineversorgung

Parameter	Häufigkeitsverteilung
Alter (Mittelwert ± SD)	49 ± 17 Jahre
Geschlecht: weiblich / männlich	54% / 46%
Diagnose (auf Augenebene)	
Uveitis anterior	28%
Uveitis ant. + int.	7%
Uveitis intermedia	18%
Uveitis posterior	38%
Nicht betroffene Augen	41%
Dokumentationsumfang (bisher)	keine Dokumentation bei (%)
Zukünftig obligate Befunde	
Visus (BCVA)	5%
IOD	53%
Linsenstatus	99%
Vorderkammer-Zellen	76%
Vorderkammer-Flare	95%
Glaskörper-Zellen	92%
Haze	99%
Papillenstatus	73%
Vaskulitis-Zeichen	90%
Retinale Läsionen	87%
Choroidale Läsionen	96%

Zukünftig fakultative Befunde

Endothelstaub	96%
Keratitische Präzipitate	90%
Vordere Synechien	97%
Hintere Synechien	91%
Irisgranulome	99%
Linsenbeschlag	95%
Iris-Transillumination	100%
Rubeosis	99%
Hypopyon	99%
Hyphäma	100%
Glaskörpertrübungen	80%
Glaskörperhämorrhagie	99%
Netzhauthämorrhagie	97%
Cotton-wool-spots	99%
Snowbank	99%

Im Rahmen unseres Projektes wurde eine detaillierte standardisierte Dokumentationsanleitung basierend auf einer Literatur-Recherche, Leitlinien und Experten-Konsensus erarbeitet. Um den Dokumentationsumfang für die Routineversorgung möglichst darstellbar zu ermöglichen, teilt die SOP in obligat und fakultativ zu erfassende Befunde ein (siehe Tabelle). Die obligaten Befunde umfassen die elementarsten und allgemein relevantesten Parameter des aktuellen Entzündungszustandes und sollen zukünftig bei jeder Visite erfasst werden. Hierdurch wird die Qualität der Dokumentation entscheidend erhöht, da durch die eingeführte Standardisierung insgesamt 27 klinische Parameter bei jeder Visite erfasst werden. Basierend hierauf wurde die digitale Infrastruktur für die standardisierte digitale Befunddokumentation in der klinischen Routineversorgung geschaffen. Anschließend wurden erfolgreich Schulungen für die in den Uveitis-Sprechstunden beteiligten Mitarbeiter in den Universitätskliniken Leipzig und Bonn durchgeführt und der Datentransfer aus der klinischen Routineversorgung in Leipzig in das Datenintegrationszentrum (DIZ) etabliert. Der bisherige Dokumentationsumfang in der Routineversorgung vor Einführung der standardisierten und digitalen Dokumentation wurde anhand von aktuell 281 retrospektiv aus der Routineversorgung stammenden Patienten erfasst und ausgewertet (siehe Tabelle).

Diskussion

Die Analysen zeigen einen uneinheitlichen und größtenteils unvollständigen Umfang an Dokumentation im klinischen Alltag und bestätigen hierdurch den Bedarf der Standardisierung. In der Umsetzung stieß das Projekt auf formelle Hürden und eine hiermit einhergehende Formularflut (viele

Informationen mussten mehrfach eingetragen werden) und Verzögerungen bei Prüfung der Unterlagen, wodurch der initial geplante Zeitplan nicht eingehalten werden konnte. Darüber hinaus gestaltete sich die Etablierung der SOP in der Routineversorgung auf Grund von hohem Patientenaufkommen in Kombination mit bereits ausgelasteter Infrastruktur als erschwert. Die Projektziele 1) und 2) wurden erreicht und aktuell erfolgt die Daten-Akquise für die Auswertungen zu Projektziel 3). Die Zwischenergebnisse zeigen die Notwendigkeit einer Verbesserung der Dokumentation in der Routineversorgung auf. Wir gehen davon aus, dass sich hierdurch die Reliabilität und Sicherheit der Befundung verbessern lässt (vor allem bei der Untersuchung durch unterschiedliche Ärzte relevant, die den jeweiligen Vorbefund nur aus der Akte ableiten können).

Referenzen

- [1] Tsirouki, T., et. al: A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocular immunology and inflammation* 26, 2-16, doi: [10.1080/09273948.2016.1196713](https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1196713) (2018).
- [2] Suttorp-Schulten, et. al: The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *The British journal of ophthalmology* 80, 844-848 (1996).
- [3] Bodaghi, B. et. al: Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 80, 263-270 (2001).
- [4] Bonfioli, A. A., et. al: Intermediate Uveitis. *Seminars in ophthalmology* 20, 147-154, doi: [10.1080/08820530500232035](https://doi.org/10.1080/08820530500232035) (2005).
- [5] de Smet, M. D., et. al: Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res* 30, 452-470, doi: [10.1016/j.preteyeres.2011.06.005](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.06.005) (2011).
- [6] Dick, et. al: Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*, doi: [10.1016/j.ophtha.2017.11.017](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.017) (2018).
- [7] Squires, H., et. al: A systematic review and economic evaluation of adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis or panuveitis in adults. *Health technology assessment (Winchester, England)* 21, 1-170, doi: [10.3310/hta21680](https://doi.org/10.3310/hta21680) (2017).
- [8] Jabs, D. A., et. al: Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. *Results of the First International Workshop. American journal of ophthalmology* 140, 509-516, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057> (2005).

Neue Studiengänge in SMITH

Autoren Cord Spreckelsen^{1,2}, Jutta Hübner¹, Ulrike Schemmann³, André Scherag^{1,2}, Alfred Winter^{4,2}

Affiliation 1. Universitätsklinikum Jena
2. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative
3. Uniklinikum RWTH Aachen
4. Universität Leipzig

Einleitung und Zielstellung

Die Verbesserung der Aus-, Fort- und Weiterbildung im Bereich Medizininformatik war ausdrückliches Förderziel der Ausschreibung zur Aufbau- und Vernetzungsphase der Medizininformatik-Initiative [1][2]. Neue universitäre Studiengänge leisten einen Beitrag dazu. Ziel entsprechender Initiativen des SMITH-Konsortiums war eine passgenaue Ergänzung bestehender Studiengänge durch solche, die auf spezifische Qualifikationsbedarfe der Medizininformatik-Initiative antworten.

Methoden

Zur standortübergreifenden Koordination und Bündelung medizininformatischer Qualifikationsmaßnahmen etablierte das SMITH-Konsortium das SMITH Joint Expertise Center for Teaching (SMITH-JET). Aus SMITH-JET heraus wurden sowohl konzeptionelle Unterstützungsmaßnahmen, z. B. die Definition von Qualifikationszielen [3], als auch konkrete Lehr- und Trainingsangebote implementiert. Hierzu zählt auch die Implementierung dreier neuer Studiengänge, an der SMITH-JET durch seine Mitglieder teils federführend, teils tragend beteiligt war.

Bedarfsspezifikation und Kompetenzziele der Studiengänge konnten sich früh an dem durch SMITH-JET konsentierten Kompetenzrahmen (fachliche Domänen) für Curricula der Biomedical and Health Informatics (BMHI) orientieren. Zudem diente der zur Antragstellung ausgearbeitete „Blueprint for complementing BHMI education“ dazu, die Entwicklung der neuen Studiengänge ergänzungs- und bedarfsgerecht auszurichten. Daraus ergab sich der Aufbau eines neuen konsekutiven Masterstudiengangs und zweier berufsbegleitender Studiengänge unterschiedlicher fachlicher Ausrichtung. Alle verbindet das Ziel, Teilnehmende verschiedener fachlicher Herkunft (z. B. sowohl aus Gesundheitsberufen als auch aus informationstechnischen Bereichen) zusammenzubringen, um sie interprofessionell zu qualifizieren.

Ergebnisse

Die offizielle Weiterbildungsakademie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen (RWTH International Academy) bietet seit 2021 den aus SMITH-JET heraus konzipierten berufsbegleitenden Masterstudiengang „Medical Data Science“ (90 ECTS) an. Der zweijährige Studiengang richtet sich an Personen mit einem ersten berufsqualifizierenden Studienabschluss innerhalb einer medizinischen oder informatischen Fachdisziplin und erster relevanter Praxiserfahrung von i. d. R. nicht unter einem Jahr. Qualifikationsziel des Studiengangs bei seiner Einführung ist das Kompetenzprofil von „Medical Data Scientists“. Im 3. Studiensemester erfolgt hier eine Vertiefung in zwei Spezialisierungen. Diese befähigen alternativ dazu a) die Basis für innovative, datengetriebene Diagnostik und Therapie zur Verfügung stellen (Track: Data Integration), b) Verfahren der Analyse großer Datenmengen sowie des Maschinellen Lernens im medizinischen Kontext zu entwickeln und zu nutzen (Track: Data Analytics). Die Fachsemester 1 bis 3 umfassen jeweils vier Module, das vierte Fachsemester ist für die Masterarbeit reserviert. Das didaktische Konzept verfolgt einen Blended Learning Ansatz der drei Präsenztage pro Modul, ergänzende synchrone Online-Lehre und inhaltlich strukturierte asynchrone Lernphasen kombiniert.

Die Friedrich-Schiller-Universität Jena startete im Sommersemester 2021 den berufsbegleitenden Masterstudiengang „eHealth & Communication“ (60 ECTS). Der dreisemestrig Studiengang ist dediziert multiprofessionell an alle Berufsgruppen des Gesundheitssystems gerichtet. Die Initiative dazu ging zwar nicht von SMITH-JET, sondern von der Stiftungsprofessur für Integrative Onkologie am Universitätsklinikum Jena aus. Bereits in der Konzeptionsphase schloss sich aber SMITH-JET dem Projekt an und übernahm die Konzeption und anschließende Umsetzung der medizininformatischen Schwerpunkte des Studiengangs (eHealth Applications). Der Studiengang befähigt auf mehreren Ebenen dazu, die kommunikativen Chancen der fortschreitenden Digitalisierung im Gesundheitswesen

zu ergreifen und deren Herausforderungen zu bewältigen. Er geht von Kommunikationsfähigkeit und digitaler Gesundheitskompetenz als zentrale Erfolgsfaktoren aus. Das fachliche Profil der Lehrenden kombiniert daher Medizin, Gesundheitsökonomie, Medizinische Informatik, Wirtschaftsinformatik, Ethik und Kommunikationswissenschaften. Der Studiengang vermittelt vertiefende Kenntnisse zu eHealth Literacy, technischen Grundlagen, Evidenz- und Risikokommunikation, digitaler Kommunikation und deren Anwendungsmöglichkeiten, sowie ethischen, rechtlichen und ökonomischen Aspekten bei der Implementierung von eHealth-Anwendungen. Ähnlich wie beim Studiengang der RWTH International Academy verfolgt auch dieser berufsbegleitende Studiengang ein Blended Learning Konzept. Dieses sieht im Studienverlauf mehrere Intensivwochen vor, auf welche Phasen synchroner und asynchroner Online-Lehre folgen. Aktuell wird der Studiengang für die zweite Jahrgangskohorte durchgeführt.

An der Universität Leipzig wurde ein konsekutiver Masterstudiengang „Medizininformatik“ (120 ECTS) eingeführt, der im Wintersemester 2021/22 startete und in Kooperation der Fakultät für Mathematik und Informatik mit der Medizinischen Fakultät angeboten wird. Das Studium erfolgt in Vollzeit über vier Semester. Die Zulassungsbedingungen des Studiengangs öffnen diesen für Studierende mit Bachelorabschluss in Informatik oder mit 2. Staatsexamen Medizin. Auch dieser Studiengang fördert daher interprofessionellen Austausch. Der Schwerpunkt des Studiengangs liegt auf der Gestaltung und dem Management von Informationssystemen (im Gesundheitswesen). Das erste Fachsemester kombiniert Pflichtveranstaltungen für alle Studierenden mit Modulen, die eine gesonderte Grundlagenvermittlung je nach fachlicher Herkunft vornehmen. In den Folgesemestern werden Kernbereiche der Medizininformatik in Pflichtmodulen abgebildet und durch Wahlpflichtangebote ergänzt.

Diskussion

Alle drei durch bzw. mit Unterstützung von SMITH-JET etablierten Studiengänge fördern gezielt eine interprofessionelle Qualifikation, indem sie Studierende mit informationstechnischem Hintergrund und solche mit einem medizinisch-gesundheitswissenschaftlichen Hintergrund gemeinsam ausbilden. Daraus ergeben sich spezifische Schwierigkeiten für den Zuschnitt der Lehrangebote. Demgegenüber bieten die Angebote aber die Chance, die Gesprächs-/Kommunikationsfähigkeit über die Grenzen der sehr unterschiedlichen Fach- und Berufskulturen hinweg systematisch zu stärken. Entsprechende Kommunikationsprobleme sind erfahrungsgemäß für riskante

Fehlentwicklungen in Implementierung und Betrieb von IT-Verfahren verantwortlich – von ungenügender Anforderungserhebung über das IT-Projektmanagement bis hin zu Forschungs- und Entwicklungsvorhaben. Auswirkungen reichen bis zum Scheitern der Projekte. Daher versprechen die Qualifikationsaufwände hohen Nutzen. Die Entwicklung adäquater didaktischer Formate für diesen Zweck muss zukünftig systematisch und kooperativ weiterverfolgt werden.

Referenzen

- [1] Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF. Bekanntmachung: Richtlinie zur Förderung der Medizininformatik-Initiative: Ausbau- und Erweiterungsphase, Bundesanzeiger vom 17.01.2022 [zit. 31.10.2022]. Verfügbar unter: <https://www.bmbf.de/bmbf/shareddocs/bekanntmachungen/de/2022/01/2022-01-17-Bekanntmachung-Medizininformatik.html>
- [2] Semler SC, Wissing F, Heyder R. German Medical Informatics Initiative. *Methods Inf Med.* Juli 2018;57(S 01):e50–6.
- [3] Spreckelsen C, Schemmann U, Phan-Vogtmann LA, Scherag A, Winter A, Schneider B. Health Informatics Learning Objectives on an Interoperable, Collaborative Platform. *Stud Health Technol Inform.* 27. Mai 2021;281:1019–20.

Data Engineering für die Sekundärnutzung von Gesundheitsdaten in Deutschland: Ein Forschungsdesiderat

Autoren Danny Ammon^{1,2}, Julia Palm^{1,2}, Cord Spreckelsen^{1,2}, André Scherag^{1,2}

Affiliation 1. Universitätsklinikum Jena
2. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative

Einleitung und Zielstellung

Im Rahmen der Medizininformatik-Initiative (MII) [1] wird derzeit eine nachhaltige Infrastruktur für die Sekundärnutzung von Versorgungsdaten aus Gesundheitseinrichtungen etabliert. Die Universitätsklinika Deutschlands richten dafür Datenintegrationszentren (DIZ) als neue Organisationseinheiten mit eigenen Ressourcen ein. Das Aufgabenspektrum an den DIZ ergibt sich aus den Vorgaben der Förderinitiative, den Arbeitsplänen der MII-Konsortien und den Umsetzungsbeschlüssen des Nationalen Steuerungsgremiums [2]. Insbesondere die bereits in der Förderrichtlinie ausbedingten Aspekte von Interoperabilität und FAIR Data determinieren heute einen wichtigen Arbeitsanteil der DIZ, insofern heutige Behandlungsdaten solchen Prinzipien in Deutschland noch nicht entsprechen.

Die konkreten Umsetzungen der Arbeitsaufgaben in den DIZ, ihre Ressourcenbeanspruchung und ihre Ergebnisse, vor allem in Form wissenschaftlicher Publikationen, sind jedoch im Zuge des Aufbaus und über die vier MII-Konsortien noch wenig untersucht. Das betrifft speziell die Tätigkeiten zur Erzeugung interoperabler, den FAIR-Prinzipien entsprechender Daten und Datenarchitekturen. Ein erster Vorstoß in diese Richtung und sich daraus ergebende Themen für die gemeinsame Weiterarbeit in der MII-Ausbau- und Erweiterungsphase ab 2023 sind Gegenstand des vorliegenden Beitrags.

Methoden

Als wichtigste Arbeitsfelder der DIZ lassen sich anhand der Zielsetzungen der MII in der Aufbau- und Vernetzungsphase identifizieren:

- Data Engineering, vgl. z. B. [3] – das Erzeugen interoperabler, standortübergreifend für Forschung nutzbarer Datenbestände (MII-Kerndatensatz),
- Data Architecture Design, vgl. z. B. [4] – die Konzeption standorteigener und MII-weiter Infrastrukturen für die Nutzung der dezentralen Datenbestände in den DIZ
- Data Analytics und Data Sharing – die eigentliche Bereitstellung, Analyse und Ergebniserhebung in konkreten Datennutzungsprojekten

Diesen Arbeitsfeldern sind weitere Tätigkeiten in Bereichen wie Qualitätsmanagement, Datenschutz und IT-Sicherheit sowie Betrieb von etablierten IT-Verfahren hinzuzufügen.

Die im Zuge der bisherigen Phasen der MII entstandenen Publikationen der Konsortien und der MII sind auf den Webseiten der Konsortien und MII gelistet. Auf diese Basis lässt sich der Großteil der in der MII entstandenen Fachveröffentlichungen auflisten und durch inhaltliche Prüfung den angeführten Arbeitsfeldern zuordnen. Die entstehende Verteilung kann mit den an den DIZ durchgeführten Tätigkeiten und ihrer Ressourcenverteilung verglichen werden (s. Abb. 1).

Ergebnisse

Der überwiegende Teil wissenschaftlicher Publikationen aus der MII lässt sich nicht direkt den Arbeitsfeldern zu strukturierten Behandlungsdaten zuordnen. Es handelt sich um Beschreibungen konkreter Forschungsprojekte oder um weitere Themen der MII wie Lehre, Datenschutz, Patienteneinwilligung, NLP-Verfahren u. w. m.

Ca. 13% der Veröffentlichungen lassen sich als Data-Engineering-Beiträge klassifizieren, ca. 19% fallen in den Bereich Data Analytics und rund 25% der MII-Publikationen betreffen Data Architecture Design. Es fällt auf, dass der in den DIZ besonders arbeitsintensive Bereich der Erstellung interoperabler Daten für den MII-Kerndatensatz nur einen kleinen Teil der wissenschaftlichen Publikationen der MII ausmacht. Insbesondere wird wenig zu ETL-Prozessen von Primärdokumentationssystemen publiziert, zum Herstellen syntaktischer Interoperabilität (der Einsatz semantischer Standards ist dagegen öfter Bestandteil von Veröffentlichungen) oder zu Betriebsthemen für entsprechende IT-Verfahren.

Diskussion

Ein wichtiger Teil des Aufbaus der DIZ sind die dort etablierten neuen IT-Architekturen und -Verfahren, ihre Kompatibilität und die Möglichkeiten eines kon-

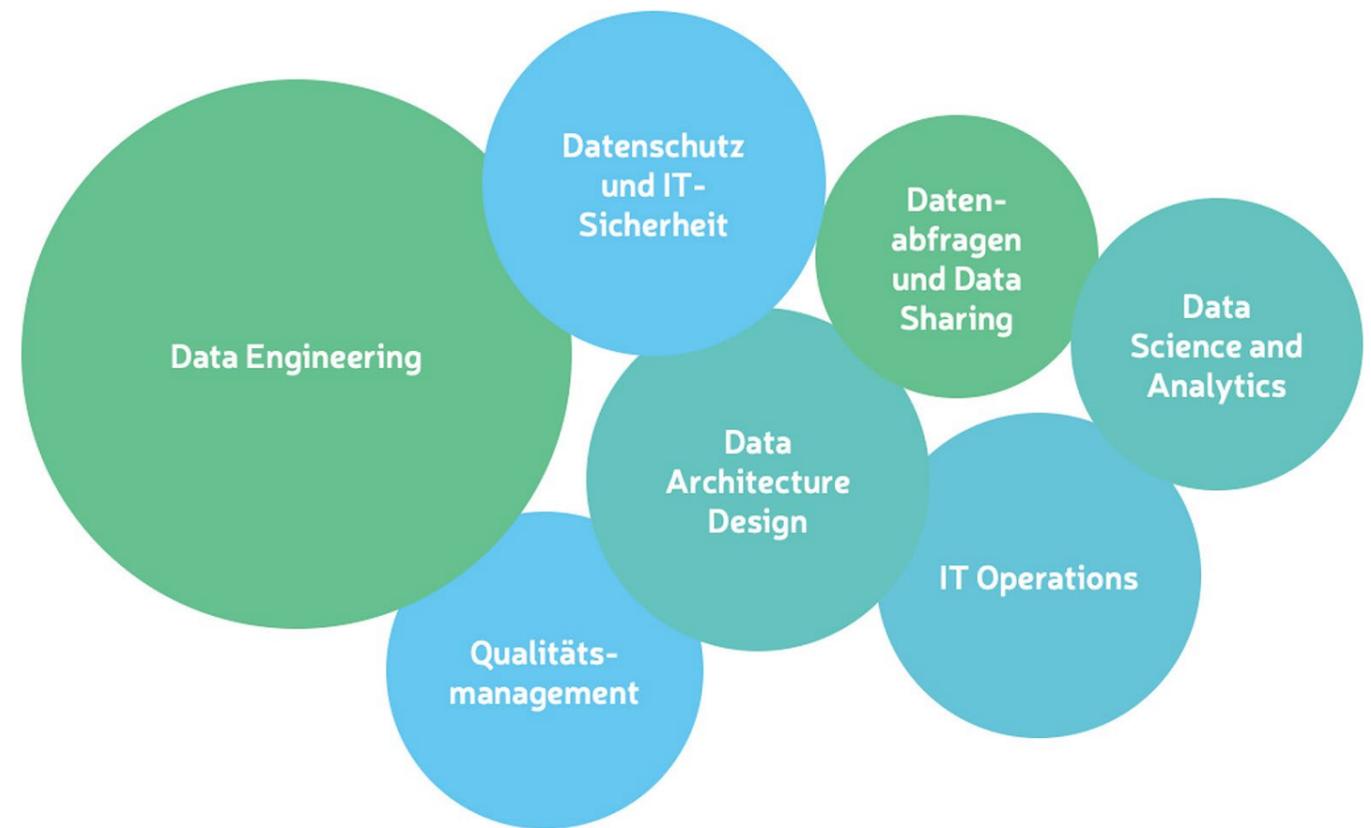


Abbildung 1: Schematische Übersicht über datenbezogene Tätigkeitsbereiche in einem DIZ

sortienübergreifenden Austauschs hierzu. Wenngleich die vorliegende Untersuchung nur auf website-gelistete Publikationen eingehen konnte, wodurch es zu Dopplungen und fehlenden Beiträgen kommt, und die Kategorisierung sowie inhaltliche Zuordnung auf der Autorenenexpertise und Erfahrungen aus dem DIZ des Universitätsklinikums Jena beruhen, sind die möglichen Gründe für die mangelnden Publikationstätigkeiten gerade im Bereich Data Engineering nähere Untersuchungen wert. Eine Problemstellung kann die „handwerkliche“ Natur der Tätigkeiten im Schnittstellen- und Betriebsbereich sein, denen für wissenschaftliche Veröffentlichungen z. B. Neuheitswerte fehlen, die aber dennoch große Ressourcenanteile der MII insgesamt beanspruchen. Auch die Arbeit mit Software am DIZ insgesamt, die sich im Spannungsfeld zwischen kommerziellen und akademisch entwickelten Lösungen bewegen muss, kann ein Hindernisfaktor für wissenschaftliche Arbeit in diesem Bereich sein. Auch Fachkräftemangel und dadurch entstehende Priorisierung kann Personal von der Publikationstätigkeit abhalten. Diese möglichen Problemstellungen sollten in Zukunft näher analysiert und Lösungen zugeführt werden. Insgesamt erscheint auch eine bessere Übersicht über die Publikationstätigkeit der MII und ihrer Standorte wünschenswert.

Referenzen

- [1] Semler S, Wissing F, Heyder R. German Medical Informatics Initiative: A National Approach to Integrating Health Data from Patient Care and Medical Research. *Methods Inf Med* 2018;57(S 01):e50-e56. DOI: 10.3414/ME18-03-0003
- [2] Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung, TMF e.V. Vernetzen. Forschen. Heilen. Medizininformatik-Initiative [zit. 31.10.2022]. Verfügbar unter <https://www.medizininformatik-initiative.de>
- [3] Reis J, Housley M. *Fundamentals of Data Engineering*. Sebastopol, CA: O'Reilly Media; 2022.
- [4] Ganzinger M, Glaab E, Kerssemakers J, Nahnsen S, Sax U, Schaadt NS, Schapranow MP, Tiede T. *Biomedical and Clinical Research Data Management*. In: Wolkenhauer O, Hrsg. *Systems Medicine. Integrative, Qualitative and Computational Approaches*. Volume 3. Amsterdam: Academic Press; 2021. S. 532-43. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11621-6

Erfahrungen und Lehren aus dem übergreifenden Use Case POLAR der MII

Autoren Frank Meineke¹, Torsten Thalheim¹, Florian Schmidt¹, Thomas Peschel¹, Daniel Neumann¹, André Scherag², Markus Löffler¹

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig
2. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften (IMSID), Universitätsklinikum Jena

Einleitung und Zielstellung

Um die übergreifende Funktionalität der vier Konsortien der Medizininformatik-Initiative (MII) zu demonstrieren wurde 2018 vom BMBF ein Programm zur Förderung von übergreifenden Use Cases gestartet. Das Vorhaben POLypharmazie – Arzneimittelwechselwirkungen – Risiken (POLAR) wurde 2019 bewilligt. Beteiligt sind 13 Standorte aller Konsortien; davon 6 der 7 SMITH Standorte. Das Vorhaben hat das Ziel, mit Methoden und Prozessen der MII einen Beitrag zur Detektion von Gesundheitsrisiken bei Patienten mit Polymedikation zu leisten [1]. Polymedikation kommt insbesondere bei älteren Patienten mit Multimorbidität vor. Dabei kann es zu Arzneimittelwechselwirkungen kommen, welche entweder die gewünschte Wirkung einzelner Wirkstoffe herabsetzen bzw. verstärken oder durch pharmakologische Wechselwirkungen zu unerwünschten Wirkungen führen. Diese können zusätzliche Krankheitsbilder und zusätzlichen Therapiebedarf auslösen, die aber bei einem besseren Arzneimittelmanagement vermeidbar wären.

Im Folgenden werden technische Aspekte beim Einsatz der verteilten Analyse auf Basis der MII-weit abgestimmten Kerndatensatz (KDS) Profile, der Verfügbarkeit der Daten, dem Zugang zu den Daten und der interdisziplinären Arbeit ausgeführt. Die verfolgten pharmakologischen Fragestellungen und das biometrische Konzept ist Fokus weiterer Veröffentlichungen.

Methoden

POLAR operiert auf retrospektiv erhobenen klinischen Routinedaten, die ausschließlich automatisiert im Behandlungskontext analysiert werden. Die für die unterschiedlichen Analysen benötigten Merkmale entstammen den KDS Modulen Demographie, Falldaten, Diagnosen, Prozeduren, Laborbefunde und Medikation. Diese wurde in einem Catalog of Items (COI) zusammengestellt, über den im Vorfeld die prinzipielle Datenverfügbarkeit an den teilnehmenden Standorten abgeklärt

wurde. Eine Einwilligung der Patienten in die Verarbeitung dieser Daten ist dabei nicht erforderlich; Grundlage dieser dezentralen Analyse ist in einem speziellen Datenschutzkonzept dargelegt. Es wurde eine zweistufige Analyse durchgeführt: die erste Stufe stellt die benötigten Daten des Patientenkollektivs zusammen und erzeugt lokale Zwischenauswertungen; die zweite Stufe erfolgt zentral. Für die Standardaufgaben der FHIR-Daten-Verarbeitung wurden eigene Tools entwickelt und publiziert, die mittlerweile in der MII breit zum Einsatz kommen [2]. Die Auswertungspipeline (POLAR-Suite) wurde in R geschrieben und über Softwarecontainer (Docker) zur dezentralen Ausführung in den DIZ bereitgestellt. Voraussetzung an den Standorten ist lediglich eine FHIR Endpunkt, über den die im COI spezifizierten Daten via FHIR Search API erfragt wurden. Die lokal aggregierten Daten ohne direkten Patientenbezug wurde über sichere Übertragungswege zentral zusammengeführt und biometrisch ausgewertet. Das technische Vorgehen in POLAR entstammt den Konzepten des methodischen SMITH Use Case Phenotyping.

Ergebnisse

Es traten verschiedene Hemmnisse in diesem Prozess auf, die mehrfache Optimierungs- und Entwicklungsschleifen über alle Gewerke (Pharmakologie/Pharmazie, Biometrie, Entwicklung, Datenintegrationszentren/DIZ) nach sich zogen. Die Problembereiche lassen sich wie folgt kategorisieren; hier jeweils anekdotisch ergänzt:

- I) Heterogenität in der Umsetzung des KDS: Beispiele sind neben Profilverletzungen, z.B. fehlende Codes und falsche Codesysteme, fehlende optionale Attribute wie Stationszuordnung oder Diagnosetypen und Inter-Ressourcen-Referenzen, gerade in Bezug auf Fälle
- II) IT-Infrastruktur der DIZ, z. B. mangelnde Performanz der lokalen FHIR Server bei Abfrage großer Kohorten Datenmengen über FHIR Search API; geschuldet dem verwendeten Produkt und der technischen Ausstattung führten zu mehrtägigen Ausleitungsvorgängen

- III) Probleme der Analyseskripte: Fehler aufgrund unvorhergesehener Datenlage und auch Performanzeinbrüche aufgrund von Fehlerumgehungen. Beispiel: Fehlt technisch die Zuordnung der Medikationen zu einem Fall muss über aufwändiges Datumsmatching approximiert werden
- IV) Mangelnde Datenverfügbarkeit aufgrund noch nicht angebundener Quellsysteme insbesondere der Apotheken-Bestellsysteme oder der Dokumentation der Aufnahme-medikation, die zum Fehlen ganzer Ressourcenklassen führt (MedicationStatement, MedicationAdministration)
- V) Datensemantik und Datenqualität: Zeitliche überlappende Fälle, Fälle ohne Abschlussdatum, unerwartete Platzhalter für Fehlwerte (z.B. Geburtsdatum 1.1.1111), nicht konklusive Zeitangaben (Zeitpunkt der Medikationsgabe vor oder nach Diagnose?), Einheiten als Freitext
- VI) Organisatorisch: Eine Herausforderung ist das enge interdisziplinäre Zusammenspiel, was häufig zu Fehlinterpretationen hinsichtlich der Zielstellung führte. Insbesondere die ursprünglich formulierten Fragestellungen erwiesen sich als zu strikt und damit nicht hinreichend beantwortbar

Hinzu kommen systemische Hemmnisse bedingt durch die dezentralen Analyseverfahren, die dem Entwickler/Biometriker den direkten Blick auf Datensätze verbietet.

Diskussion und Lessons Learned

Die DIZ selber befanden sich in der Laufzeit von POLAR noch im Aufbau; die Anbindung der klinischen Quellsysteme war nicht abgeschlossen. Insbesondere die Medikationsverfügbarkeit zeigte sich noch unvollständig. Die präzise Unterscheidung von Zeitpunkten (Aufnahme, Aufenthalt und Entlassung) zu Diagnose/Therapie verhindert klare Kausalitätshypothesen. Dosisberechnungen sind, anders als erwartet, noch nicht zuverlässig möglich. Die im KDS hinterlegten Profile erlauben viele Freiheiten im Mapping der klinischen Quelldaten, die übergreifend jedoch die semantische Interoperabilität einschränken. Die Methodik der verteilten Analyse verwehrt den Entwicklern und Biometrikern dabei den Blick auf die Ursprungsdaten, eine Fehleranalyse ist so stark erschwert. Übergreifende MII Infrastrukturen wie das Forschungsdatenportal Gesundheit (FDPG), das Konzept der Datenmanagementstellen oder ein breit eingeführter Broad Consent, der Patienteneinwilligung, die eine direkte zentrale Ausleitung der Daten ermöglichen würde, standen zum Projektstart nicht zur Verfügung.

Wir lernen, dass transparente Minimalstandards bzgl. des FHIR Servers/Endpunktes, so z. B. der vorhandenen FHIR

Capabilities und minimale Performanzanforderungen z. B. über standardisierte MII Benchmarks auf hinreichend komplexen Testdaten notwendig sind. Eine striktere Vorgabe von KDS Profilen (z. B. Pflichtattribute in einem POLAR Profil) kann zwar definiert werden; die Datenlage der DIZ bleibt von den Möglichkeiten und Schnittstellen der Quellsysteme der Kliniken abhängig. Wichtig ist hier die verlässliche Überprüfung der Datenverfügbarkeit im Vorfeld über FHIR-basierte Werkzeuge wie dem vor kurzem verfügbaren Machbarkeitsportal des FDPG. Wir sehen, dass erst die breite Nutzung der Daten und eine stichprobenartige Plausibilisierung der Daten in den Patientenakten zu einer Verbesserung der Datenqualität führen kann.

Den aufgeführten Hemmnissen zum Trotz konnten die Ziele von POLAR, wenn auch mit vermehrtem Aufwand und teils schmerzhaften Kompromissen, weitgehend erreicht werden. Dem POLAR Use Case, insbesondere der POLAR-Suite, fiel damit eine starke Rolle als Evaluationstool für den erreichten Reifegrad der Interoperabilität innerhalb der MII-Standorte zu.

Referenzen

- [1] Scherag, A., Andrikyan, W., Dreischulte, T. et al. POLAR – „POLypharmazie, Arznei-mittelwechselwirkungen und Risiken“ – wie können Daten aus der stationären Krankenversorgung zur Beurteilung beitragen?. *Präv Gesundheitsf* (2022). <https://doi.org/10.1007/s11553-022-00976-8>
- [2] Palm J, Meineke F, Przybilla J, Peschel T: *fhircrackr: An R package unlocking Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) for statistical analysis; Applied Clinical Informatics* (accepted 9.11.2022)

Einleitung und Zielstellung

Zentrale Forderung für den Aufbau der Datenintegrationszentren war und ist die Verwendung von standardisierten Terminologieservern.[1] Diese sollen neben den typischen Aufgaben, wie der einheitlichen Codierung von Nutzdaten über Mappings sowie Wertemengenbeschränkungen und -auswahl, auch Klassifikationen und Terminologien zur Anwendung bringen. Das betrifft zum einen die in Deutschland verwendeten Abrechnungsklassifikationen (ICD-10 und OPS) und zum anderen internationale Systeme, wie SNOMED CT, die im Rahmen der MII lizenziert wurden.[2] Eine besondere Herausforderung ist hier, dass SNOMED CT nicht in einer deutschen Übersetzung vorliegt und sich somit nicht ohne weiteres auf deutsche Nutzdaten, die im Freitext bzw. uncodiert vorliegen, anwenden lässt. Neben der Codierung von Nutzdaten ist die Standardisierung von Medikamentenstammdaten wichtige Basis für Interoperabilität. Diese Daten sind zwischen den Terminologiediensten und den Nutzdaten zu verorten und wurden im Rahmen der hier vorgestellten Entwicklung in den Terminologieserver integriert. Ziel war es, einen Terminologieserver zu entwickeln, der nicht nur die rein formalen Vorgaben des FHIR® R4 Standards implementiert, sondern praktische Anwendungsszenarien effizient unterstützt.

Methoden

Zur Bereitstellung der „Standard-Klassifikationen“ wurde ein bereits vorhandener Terminologieserver mit REST API angebunden. Dieser ermöglicht sowohl die Bereitstellung der gesetzlich vorgegebenen Abrechnungsklassifikationen (ICD-10, OPS), als auch fachbereichsspezifischer Ordnungssysteme (TNM, ICD-O, Orphanet, usw.). Insgesamt stehen einige Hundert „Code-Systeme“ der letzten 20 Jahre zur Verfügung. In dieser Basis ist zudem eine zu SNOMED CT ähnliche Terminologie (die „Wingert-Nomenklatur“, kurz WNC [3]) enthalten, die u. a. eingesetzt wird, um SNOMED CT auf deutsche Texte anzuwenden. Das wurde zweistufig implementiert. In einer ersten Stufe wurde die WNC auf Englisch übersetzt bzw. die Übersetzung vervollständigt und somit eine „Brückenterminologie“ zwischen zwei Sprachen geschaffen. Im zweiten Schritt wurde nun die unterschiedliche Granularität der beiden Terminologien –

SNOMED CT enthält fast viermal so viel Konzepte wie die WNC – mithilfe von computerlinguistischen Methoden adressiert. Dabei wurden Methoden des Natural Language Processing (NLP) implementiert und dafür auf Funktionalitäten aufgesetzt, die bereits im Basis-Terminologieserver vorhanden waren und eine semantische Erschließung von Code-Systemen ermöglichen.

Im Bereich der Medication-Ressourcen wurde der Ansatz gewählt, die Pharmazentralnummer (PZN) als Klassifikation zu betrachten und diese auf die entsprechenden Ressourcen zu mappen. Die Komposition einer Medication-Ressource hat zudem einen starken terminologischen Aspekt, da ein Großteil der Attribute auf verschiedene Terminologien abgebildet werden. Für die MII sind das im Wesentlichen EDQM im Bereich der pharmazeutischen Informationen zur Darreichungsform und dem Applikationsweg, PZN und ATC für das Medikament selber und CAS und ASK für die Inhaltsstoffe. Alle Entitäten werden zudem auf SNOMED CT abgebildet, hier kommt der oben skizzierte Ansatz zum Einsatz. Komplettiert wird die Abbildung mit der Darstellung der Einheiten in UCUM.

Ergebnisse

Durch die Verwendung einer etablierten Basislösung konnten insbesondere die Standardklassifikationen mit allen relevanten Versionen äußerst effizient in die Anwendungs-Workflows eingebracht werden. Dazu zählen die Verschlagwortung (Codierung) von unstrukturierten Nutzdaten. Die Codierung erfolgt auf Grundlage der semantischen Suche und wurde mittels des (Filter-)Parameters „_text“ in der Ressource CodeSystem implementiert. Zudem wurden Custom Parameters implementiert, mit denen die Suche in Bezug auf Bandbreite der Ergebnisse gesteuert werden kann. Das Ergebnis enthält zudem Ähnlichkeitsangaben und Wahrscheinlichkeitswerte. Somit kann mittels eines einzelnen REST-Aufrufes ein ICD-10 oder OPS-Code für eine Freitextphrase erzeugt werden. Die generische Implementierung erlaubt darüber hinaus, diese Art der Verschlagwortung auf alle enthaltenen Klassifikationen anzuwenden (ATC, Orphanet, etc.).

Die semantische Suche wurde in der Ressource ConceptMap dazu genutzt, intelligente Mappingvorschläge zu

erzeugen: dafür wird ausgehend von einem Code innerhalb eines Quell-CodeSystem der jeweilige Text mit dem Ziel-CodeSystem verschlagwortet. Damit wird z.B. ein effizientes Mapping vom OPS zu SNOMED CT unterstützt.

Der Ansatz einer Brückenterminologie zur Erschließung von SNOMED CT für deutsche Eingaben hat sich als recht erfolgreich erwiesen. Die Integration einer NLP Engine und die damit verbundene intelligente Nutzung der WNC ermöglicht sogar die Abbildung von Synonymen, die so nicht in SNOMED CT enthalten sind. Eine erste heuristische Analyse hat gezeigt, dass ca. 80% von SNOMED CT adressierbar sind. Das sind immerhin über 300.000 Konzepte – 10x mehr, als derzeit offiziell werden sollen.

In die Architektur wurde zudem die Anbindung von externen Terminologieservern vorgesehen. Damit können Anfragen bzw. Inhalte, die nicht über ID LOGIK® zur Verfügung stehen, transparent weitergeleitet werden. Ein konkretes Anwendungsgebiet ist die Auflösung von ECL-Ausdrücken [4] wie sie in SNOMED CT verwendet werden.

Diskussion

Aus den Aktivitäten der MII heraus, ist die Forderung eines konsortienübergreifenden Terminologieservers formuliert worden, die in einer entsprechenden Taskforce bearbeitet wurde. Im Ergebnis ist eine Liste von Anforderungen formuliert worden, die nun sogar für einen nationalen Terminologieserver geprüft werden. Eine der zentralen Forderungen ist ein Syndication-Mechanismus [5], der mit der hier vorgestellten Architektur umgesetzt werden kann, da die Anbindung von externen Terminologieservern bereits adressiert wurde.

Die Annotation von deutschen Texten mit SNOMED CT hat bereits sehr gute Ergebnisse gezeigt, diese kann allerdings durch die Verwendung des Concept Models noch deutlich verbessert werden. Die entsprechenden Vorarbeiten wurden bereits umgesetzt. Fraglich ist noch eine effiziente Umsetzung von sogenannten post coordinated expressions (PCE) [6], die bei der Abbildung von komplexeren Phrasen notwendigerweise zu implementieren sind. Hier können sicherlich die vorhandenen NLP-Algorithmen verwendet und entsprechend erweitert werden.

Mit dem hier vorgestellten Ansatz konnte die Forderung nach einem standardisierten und performanten Terminologieserver umgesetzt werden und es konnten moderne NLP-Verfahren integriert werden, die eine intelligente und effiziente Anwendung auf Workflows in der klinischen Routine und Forschung ermöglichen.

Referenzen

- [1] HL7 International. [aufgerufen am 03. Nov 2022]. Erreichbar unter: <http://hl7.org/fhir/terminology-module.html>
- [2] BFARM/SNOMEDCT. [aufgerufen am 03. Nov 2022]. Erreichbar unter: https://www.bfarm.de/EN/Code-systems/Terminologies/SNOMED-CT/_node.html
- [3] FWS. [aufgerufen am 03. Nov 2022]. Erreichbar unter: <http://www.friedrich-wingert-stiftung.de/>
- [4] ECL. [aufgerufen am 03. Nov 2022]. Erreichbar unter: <https://confluence.ihtsdotools.org/display/DOCECL>
- [5] Syndication. [aufgerufen am 03. Nov 2022]. Erreichbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Content-Syndication>
- [6] PCE. [aufgerufen am 03. Nov 2022]. Erreichbar unter: <https://confluence.ihtsdotools.org/display/DOCGLOSS/postcoordinated+expression>

Vom Nutzungsantrag zur Datenbereitstellung - Herausforderungen und Lösungsansätze

Autoren Christoph Sedlaczek¹, Julia Pohling¹, Frank Richter¹, Dr. Thomas Wendt¹

Affiliation 1. Datenintegrationszentrum des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Konsortium SMITH der MII

Einleitung und Zielstellung

Datenintegrationszentren (DIZ) stellen medizinische Versorgungsdaten oder daraus gewonnene Analyseergebnisse für die Forschung zur Verfügung. Damit helfen sie, „die verborgenen Schätze“ in den Versorgungsdaten „zu heben“. Diese Dienstleistung soll durch effiziente Prozesse ermöglicht werden – ausgeführt für und in Datennutzungsprojekte(n). Dabei sind rechtliche Rahmenbedingungen zu berücksichtigen, u. a. für den Schutz der Patientendaten und die Informationssicherheit.

Dieser Beitrag beschreibt für das DIZ des Universitätsklinikums Leipzig (UKL), wie Datennutzungsprojekte durchgeführt werden, insbesondere im Hinblick auf die notwendigen Genehmigungsverfahren. Unsere Verfahren stützen sich auf die Vorgaben der Medizininformatik-Initiative (MII), aber auch auf Entscheidungen zur Berücksichtigung der Landesgesetze.

Methoden

Unsere DIZ-Prozesse sind mit Verfahrensanweisungen geregelt. Deren grundsätzliche Struktur entspricht den üblichen Vorlagen für betriebliche Verfahren, inkl. Angaben zu Zuständigkeiten, Fristen, Prozessgrafiken und Entscheidungspunkten.

Grundlage für die Entwicklung unserer Verfahrensanweisungen waren u. a.

- die Übergreifende Nutzungsordnung der MII [1],
- der Mustertext Patienteneinwilligung der MII inkl.

Handreichung [2],

- das Sächsische Krankenhausgesetz,
- die Datenschutzgrundverordnung,
- das Patientenrechtegesetz,
- die Leitlinien zur Guten Wissenschaftlichen Praxis [3],
- die Kriterien der MII für DIZ-Audits.

Der Inhalt der Verfahrensanweisungen wird regelmäßig mit den zuständigen lokalen Stellen, u. a. Datenschutzbeauftragter und Justitiariat, abgestimmt sowie mit den aktuellen Festlegungen der MII abgeglichen.

Ergebnisse

Mehrere parallele Prozessketten führen zur Bereitstellung von Daten oder Analyseergebnissen (Abbildung 1).

Neben den Aktivitäten zur Extraktion der Versorgungsdaten aus den klinischen Anwendungssystemen, ihrer Transformation entsprechend den MII-Kerndatensatz-Spezifikationen und ihrer Qualitätssicherung haben sich insbesondere die organisatorischen Schritte zur Vorbereitung von Datennutzungsprojekten als herausfordernd erwiesen.

Zur organisatorischen Vorbereitung jedes Datennutzungsprojektes gehören drei Teilprozesse, die Geschwindigkeit und Erfolg des Projektes wesentlich beeinflussen (Abbildung 2). Die kontinuierliche Überwachung und Verbesserung dieser Prozesse beansprucht einen großen Teil der DIZ-Ressourcen. Dabei gilt es, die Aspekte:

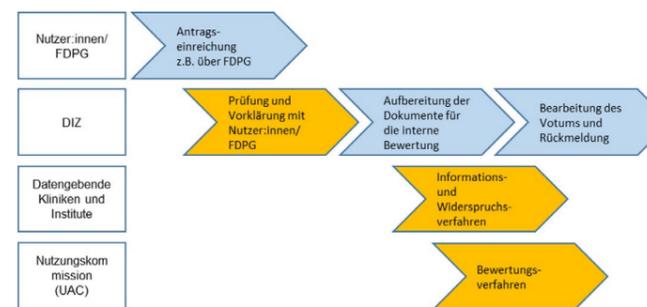


Abbildung 2: Vorbereitung von Datennutzungsprojekten

- Freiheit und Individualität der Forschung,
- standardisierte Projektabwicklung und Datenbereitstellung sowie
- konsequente Berücksichtigung der gesetzlichen Vorschriften

zu vereinen und effiziente Wege zu ihrer Berücksichtigung zu finden.

Vorbereitung und Vorprüfung

Neben der Prüfung der Nutzungsanträge für die Bewertung im UAC beraten wir unsere Nutzer bei der Vorbereitung der Unterlagen und Präzisierung der Anforderungen. Wir stellen Muster und Standardtexte zur Verfügung, z. B. für Auskünfte zum Datenschutz. Damit entlasten wir die Nutzer bei der Antragstellung. Außerdem leiten wir, soweit zulässig, technische Vorbereitungen frühzeitig ein.

Mit der Vorbereitung versuchen wir auch, die Risiken einer Ablehnung durch das UAC möglichst gering zu halten.

Sofern Nutzungsanträge über das neue Forschungsdatenportal Gesundheit (FDPG) der MII an uns weitergegeben werden, besteht zunächst kein direkter Kontakt zu den Nutzern. Die Praxis der Anwendung des FDPG wird zeigen, welche ergänzenden Kommunikationen zwischen Nutzern und DIZ hilfreich oder sogar notwendig sein werden.

Bewertung in der Nutzungskommission (Use-& Access Committee, UAC)

In der Nutzungskommission werden – wie bei jedem anderem DIZ der MII – die Nutzungsanträge entsprechend definierter Kriterien geprüft. Mit einem Votum der Kommission wird die beabsichtigte Nutzung bestätigt oder – in begründeten Fällen – abgelehnt. Eine Nachforderung von Unterlagen oder Erteilung von Auflagen ist möglich.

Nutzungskommission	Informations- und Widerspruchsverfahren
Vorprüfung: 3 Werktage	Einleitung: 3 Werktage
Bewertung: 10 Werktage	Antwortfrist: 10 Werktage
Abschluss: 2 Werktage	Abschluss: 2 Werktage

Sofern die Datennutzung in den Rahmen der Eigenforschung entsprechend dem Sächsischen Krankenhausgesetz fällt, führen wir für Antragsteller aus dem UKL ein verkürztes Bewertungsverfahren durch.

Als Rechtsgrundlage der Datennutzung können – sofern sinnvoll – die Breiten Einwilligungen der MII [2] verwendet werden, die das UKL erhebt.

Informations- und Widerspruchsverfahren

Entsprechend den Leitlinien für die Gute Wissenschaftliche Praxis und den Vorgaben des Sächsischen Krankenhausgesetzes informieren wir projektbezogen die datenegebenden Institute und Kliniken des UKL und räumen den Direktor:innen die Möglichkeit eines Widerspruchs ein.

Diskussion

Mit der hier beschriebenen Vorgehensweise sollen die formellen Anforderungen, die sich aus einer standardisierten Datennutzung über das DIZ ergeben, eingehalten und die Nutzer bei der Einhaltung unterstützt werden. Wir setzen unsere Erfahrungen zur Optimierung der Prozesse ein, inkl. Rückmeldungen an die MII. Feedback nehmen wir gern entgegen.

Referenzen

- [1] MII. Übergreifende Nutzungsordnung: <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/nutzungsordnung>
- [2] MII. Mustertext Patienteneinwilligung: <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/mustertext-zur-patienteneinwilligung>
- [3] Deutsche Forschungsgemeinschaft e.V.. Leitlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, korrigierte Version 1.1; 2022. DOI: 10.5281/zenodo.6472827

Die Verweise wurden am 02.11.2022 bzgl. Verfügbarkeit geprüft.



Abbildung 1: DIZ-Prozesse

ASIC Daten und App Usage

Autoren Johannes Bickenbach¹, Andreas Schuppert², Andre Scherag, Joyce Kao¹; Andreas Bleilevens¹, Volker Lowitsch³, Gernot Marx¹

Affiliation 1. Uniklinik RWTH Aachen Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
2. Uniklinik RWTH Aachen, Institute for Computational Biomedicine
3. Healthcare IT Solutions

Einleitung und Zielstellung

Im Rahmen des Use Cases ASIC wurde eine mobile Anwendung entwickelt, die Ärzten helfen soll, das akute Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) früher zu diagnostizieren und bei der Behandlung die aktuellsten Leitlinien einzuhalten. ARDS ist ein vital bedrohlicher Zustand, von dem Intensivpatienten betroffen sind, bei denen sich aufgrund von diversen Risikofaktoren (u. a. pulmonale Infektionen, Aspiration, Trauma, Sepsis) gravierende pulmonale Inflammationsreaktionen in einem Alveolarkollaps münden und die betroffene Lunge nicht mehr in der Lage ist, Sauerstoff aufzunehmen und lebenswichtige Organe des Körpers ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen [1]. Solche Patienten müssen in der Folge oftmals maschinell beatmet werden; eine frühere Erkennung und die Einhaltung von Therapierichtlinien sind notwendig, um die bisher weiterhin bestehende Sterblichkeitsrate von etwa 40 % zu verbessern [2,3].

Methoden

Die ASIC-App wurde im Rahmen einer Qualitätsverbesserungsstrategie (Quality Improvement Strategy, QIS) auf ihren Nutzen im klinischen Umfeld geprüft [4]. Die QIS wurde in einem dreiphasigen Design konzipiert. Acht (8) deutsche Universitätskliniken mit insgesamt 31 Intensivstationen wurden nach dem Zufallsprinzip zu 12-Clustern zusammengefasst. Über einen Zeitraum von vier Jahren, einschließlich einer 18-monatigen Vorbereitungszeit, durchlief jedes Cluster diese Phasen in einem gestaffelten Zeitplan. Die erste Kontrollphase dauerte mindestens 8

Monate, in der die Standorte eine Einführung in die Systeme und die App bekommen haben. Gefolgt von der Einführungsphase (3 Monate), welche ausgelegt war, um die ersten Tests der ASIC-App auf den Stationen durchzuführen und eventuelle Rückfragen der Ärzte zu klären. Die mindestens 6-monatige bis maximal 12-monatige Qualitätssicherungsphase schloss sich an die Roll-In Phase an, in welcher die ASIC-App im Arbeitsalltag der Ärzte eingesetzt wurde und aktiv Patienten eingeschlossen wurden (siehe auch Abbildung 1).

Patientendaten wurden in Hinblick auf ausgewählte wichtige Leistungsindikatoren (key performance indicators, KPIs) untersucht. Zu den primären KPIs gehörten die ARDS-Diagnoserate und die Einhaltung der Leitlinien zur lungenprotektiven Beatmung.

Die Definitionskriterien teilen sich in 4 Bereiche auf:

- Zeitpunkt ist definiert als "Beginn innerhalb einer Woche"
- Bildgebung der Lunge: Bilaterale Verdichtungen (nicht alleine auf Ergüsse, Atelektase oder Rundherde erklärbar)
- Ursprung des Lungenödems: Respiratorisches Versagen nicht alleine erklärbar durch Herzinsuffizienz (Echokardiographie) oder Hyperhydratation
- Grade der Oxygenierungsstörung teilt sich in 3 Kategorien:
 - **Mild** PaO₂/FiO₂: 201-300 mmHg bei PEEP ≥ 5 cmH₂O --> tiefstellung prüfen
 - **Moderat** PaO₂/FiO₂: 101-200 mmHg bei PEEP ≥ 5 cm H₂O
 - **Schwer** PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg bei PEEP ≥ 5 cm H₂O

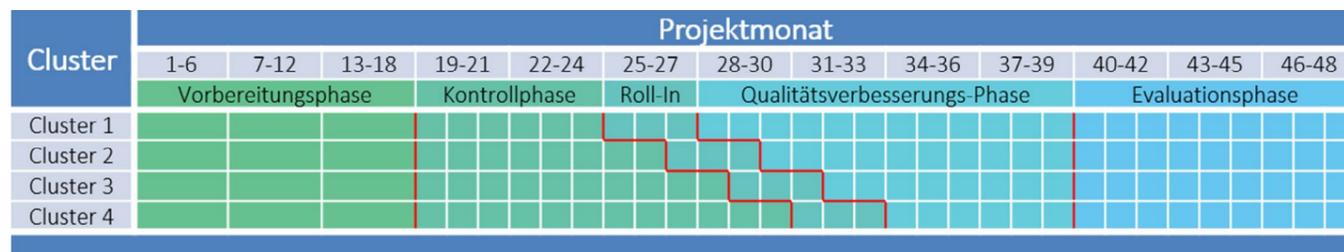


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Stepped-Wedge Design inkl. der Projektphasen

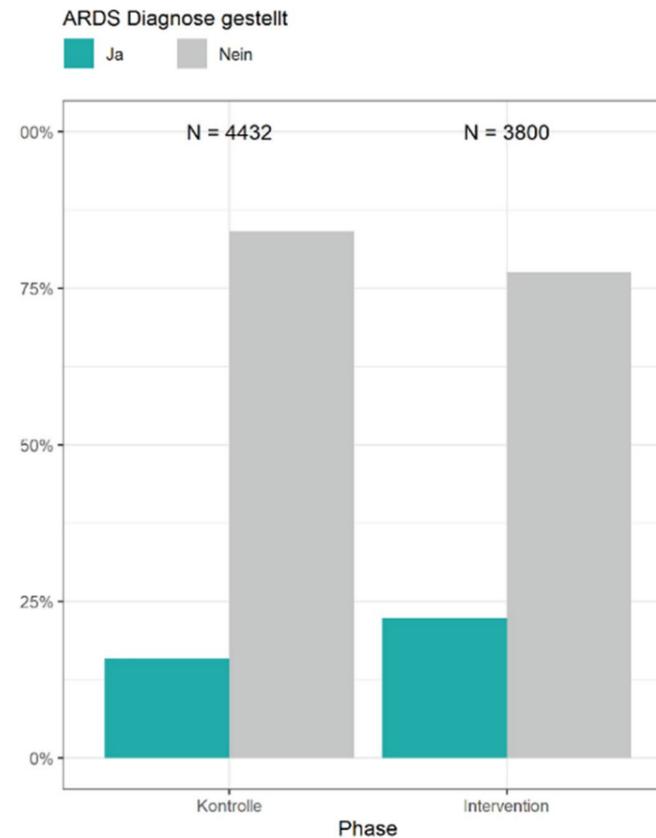


Abbildung 2: Anteil gestellter ARDS Diagnosen während der beiden Phasen der QIS. Die Interventionsphase zeigt eine Steigerung in der Anzahl diagnostizierter ARDS-Fälle.

Die sekundären KPIs betrafen die Prävalenz von Organfunktionsstörungen innerhalb von 28 Tagen nach der Diagnose oder der Entlassung aus der Intensivstation sowie die Dauer der Behandlung auf der Intensivstation und schließlich die Krankenhaussterblichkeit. Zusätzlich zu den KPIs wurde die ASIC-App auch hinsichtlich der Benutzerakzeptanz und der Benutzerfreundlichkeit bewertet.

Ergebnis

Standortübergreifend wurden Daten von 14.833 Patienten und Patientinnen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien erhoben. Damit liegt der Durchschnitt an Datensätzen pro Monat während der QS-Phase des Use Cases ASIC bei 494 Patientinnen und Patienten. Die ursprüngliche Zielsetzung an Datensätzen lag bei 5.000 Patienten. Durch App-Einführung ist aus den Erstauswertungen eine Diagnosesteigerung von rund 8% erkennbar (siehe Abbildung 2).

Diskussion

Die verlässliche und dauerhafte Verwendung von klinischen Unterstützungssystemen im stationären Alltag birgt nach wie vor Herausforderungen. Nicht nur die technische

Infrastruktur auf einer Station muss gegeben sein. Die unkomplizierte und intuitive Bedienbarkeit einer Applikation muss ebenfalls sichergestellt werden. Der Use Case ASIC hat damit erhebliche Erkenntnisse für die Akzeptanz eines Unterstützungssystems und dessen Nutzen für Patienten und Patientinnen erzielt.

Referenzen

[1] Siegmund-Schultze, N. Neue Definition des akuten Lungenversagens. Dtsch Arztebl 2012; 109(35-36).
 [2] Bellani G, Laffey JG Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016;315:788-800.
 [3] Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: a systematic review. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179:220-7.
 [4] Lungeninformationsdienst: AKUTES LUNGENVERSAGEN (ARDS): DIAGNOSE. <https://www.lungeninformationsdienst.de/krankheiten/akute-lungenschaeden/diagnose/index.html> (Letzter Abruf 08.11.2022).
 [5] Marx G, Bickenbach J, Fritsch SJ, et al. Algorithmic surveillance of ICU patients with acute respiratory distress syndrome (ASIC): protocol for a multicentre stepped-wedge cluster randomized quality improvement strategy. BMJ Open. 2021; 11:e045589.doi:10.1136/bmjopen-2020-045589.

ASIC-App (Algorithmic Surveillance of ICU Patients)

Autoren Volker Lowitsch, Achim Remmler, Friedrich Richter, Mustafa Sezer

Affiliation SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative

Einleitung und Zielstellung

Die ASIC-App (nachfolgend App genannt) ist eine softwarebasierte medizinische Anwendung, die von Ärzten auf Intensivstationen unterstützend benutzt werden soll, um ein ARDS (Akutes Atemnotsyndrom) frühzeitig zu erkennen und entsprechend der dafür vorgesehenen klinischen S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ (Stand 04.12.2017) (nachfolgend S3-Leitlinie genannt) zu behandeln.

Die medizinische Zweckbestimmung ergibt sich aus der patientenindividuellen Oxygenierungsstörung, die in einer Benachrichtigungsfunktion in der App mündet. Abhängig von der ärztlichen Bewertung zeigt die App auf Basis der S3-Leitlinie den jeweiligen ARDS-Schweregrad und Therapieempfehlungen an. Die App vergleicht die ärztlichen Eingaben mit der S3-Leitlinie, wertet diese aus und leitet daraus den jeweiligen ARDS-Schweregrad sowie Therapieempfehlungen ab. Die unterstützenden Hinweise der App dürfen vom Arzt nicht als alleinige Grundlage für seine Behandlung genutzt werden.

Bei einer medizinischen Software ist es zwingend notwendig in der Zweckbestimmung kurz auf die Funktionalität des Algorithmus einzugehen, da der EuGH in seiner Entscheidung vom 07.12.2017 (C-329/16) betont hat, dass eine Datenverarbeitung notwendig ist, die über die Speicherung, Archivierung, verlustfreie Komprimierung oder die einfache Suche hinausgeht.

Die App bietet 4 Kernfunktionen:

1. Darstellung von relevanten Patientendaten

In der Benutzerschnittstelle der App werden die wichtigsten medizinischen Parameter für den ASIC-Use Case dargestellt. Die Daten werden aus dem Primärsystem übernommen und ohne Veränderung angezeigt.

Der Horowitz-Quotient wird aus dem Primärsystem übernommen und bei einem Schwellwert < 300 bietet die S3-Leitlinie zusätzliche Fragestellungen, mit deren Antworten der Arzt Hinweise auf ein mögliches ARDS bekommt. Bei einigen für die ARDS-Behandlung zentralen Parametern

bietet die App die Möglichkeit, den zeitlichen Verlauf übersichtlich grafisch darzustellen.

2. Erstellen von leitlinienkonformen Behandlungsempfehlungen

Die App enthält ein konsentiertes Modell der S3-Leitlinie zur Behandlung des ARDS („Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ (Stand 04.12.2017)), auf dessen Basis Behandlungsempfehlungen aus den Patientendaten abgeleitet werden, die ihm eine Hilfestellung bei seiner Entscheidung über die Behandlungsempfehlung sind. Die Entscheidung über die Anwendbarkeit der Empfehlungen obliegt weiterhin dem Arzt.

3. Abfrage von ergänzenden Informationen

Liegt für einen relevanten Parameter kein Wert vor, so kann dieser durch die Benutzerschnittstelle eingegeben werden.

4. Benachrichtigung bei Änderung des Patientenzustands

Die Behandlungsempfehlungen werden bei einer Änderung des Patientenzustands automatisch aktualisiert. Neue Behandlungsempfehlungen werden visuell hervorgehoben. Außerdem kann das zuständige System in der Klinikums-IT informiert werden, sodass eine Benachrichtigung des Arztes über das Alarmierungs-System des Klinikums erfolgt.

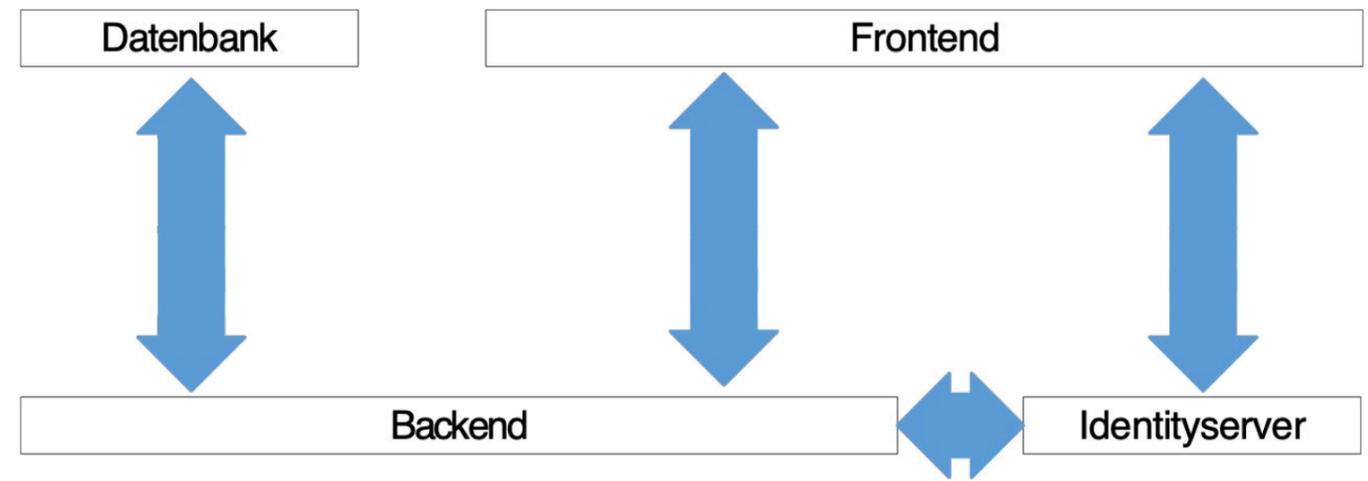
Entwicklungsplattform

Als Entwicklungsplattform wurde sowohl für die App als auch für das Backend Visual Studio genutzt. Die Versionsverwaltung erfolgte über das Tool GIT auf der Plattform Bitbucket.

Schnittstellen

Um die relevanten Patientendaten in der App nutzen und gleichzeitig ein datenschutzkonformes Berechtigungskonzept abbilden zu können, wurden die folgenden Schnittstellen implementiert:

- Schnittstelle zwischen dem KIS und dem Backend zur Übernahme der relevanten Patientendaten aus dem jeweiligen KIS.



- Übernahme der Backend-Daten in das Frontend (ASIC-App).
- Schnittstelle zwischen Identity Server zu Backend und Frontend (Berechtigungskonzept)
- FHIR-basierte Schnittstellen zu den SMITH-Daten-integrationszentren.

EU-Konformitätserklärung als Medizinprodukt der Klasse 1 (Medizinprodukte-Richtlinie 93/42/EWG)

Entscheidend für die Eingruppierung in die MPG-Klasse 1 ist, dass durch die App ausschließlich Behandlungsempfehlungen aus den Patientendaten abgeleitet werden, die dem ärztlichen Personal eine Hilfestellung bei seiner Entscheidung über die Behandlungsempfehlung liefert. Die Entscheidung über die Anwendbarkeit der Empfehlungen obliegt weiterhin dem Arzt/der Ärztin.

Implementierungen

Die App wurde in 8 Unikliniken mit heterogener IT-Landschaft in 5 verschiedenen Bundesländern implementiert.

Supportstruktur

Um einen schnellen Support der Anwender*innen zu gewährleisten war die Einrichtung einer effizienten Supportstruktur erforderlich. Diese umfasste

- ein Ticketsystem (Jira), um Störungen und Anwenderfragen schnell bearbeiten zu können
- wöchentliche Statussitzungen, um schnell auf Änderungswünsche und Korrekturen reagieren zu können
- die Erstellung eines Anwenderhandbuchs und eines Installationshandbuchs zur Unterstützung sowohl der Nutzer als auch der IT-Abteilungen vor Ort
- Support für unterschiedliche Gerätetypen (IOS- und Android-Smartphones)
- Änderungslogs der verschiedenen App- und Backend-Versionen.

Zusammenfassung / Ergebnisse

Wichtig für die Akzeptanz durch die nutzenden Ärzte war vor allem ein einfacher Onboarding-Prozess, der die Nutzer schnell in die Lage versetzte die ASIC-App zu benutzen. Auch die effiziente Supportstruktur und ein Ticketsystem mit schneller Bearbeitung der auftretenden Probleme war sehr wichtig sowohl für die Akzeptanz der Nutzer als auch für die schnelle Verbesserung von Abläufen innerhalb der App.

Referenzen

- [1] S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ (Stand: 04.12.2017)
- [2] Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte
- [3] Guidelines on Medical Devices MEDDEV 2.7/1 revision 4 (Stand: Juni 2016)
- [4] Van Someren MW, Barnard YF, Sandberg JA. The think aloud method: a practical approach to modelling cognitive processes. Academic Press, London; 1994
- [5] Prümper, Jochen. (1997). Der Benutzungsfragebogen ISONORM 9241/10: Ergebnisse zur Reliabilität und Validität. DOI:10.1007/978-3-322-86782-7_21.

ICU Virtual Patient Modeling Framework

Autoren Konstantin Sharafutdinov^{1,2,3}, Sebastian Johannes Fritsch^{3,4,5}, Richard Polzin^{1,2,3}, Hannah Mayer^{3,6}, Chadi Barakat^{3,5,7}, Gernot Marx^{3,4}, Johannes Bickenbach^{3,4}, Andreas Schuppert^{1,2,3}

Affiliation 1. Institute for Computational Biomedicine, RWTH Aachen University, Aachen
2. Joint Research Center for Computational Biomedicine, RWTH Aachen University, Aachen
3. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative, Leipzig
4. Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Universitätsklinikum Aachen, Aachen
5. Jülich Supercomputing Centre, Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich
6. Systems Pharmacology & Medicine, Bayer AG, Leverkusen
7. School of Engineering and Natural Sciences, University of Iceland, Reykjavik, Island

Einleitung und Zielstellung

Modelle des maschinellen Lernens (ML) haben ihre Leistungsfähigkeit und Anwendbarkeit in verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens bereits bewiesen [1]. Die Anwendung von ML-Modellen in der Intensivmedizin wird jedoch durch eine Reihe von Faktoren erschwert, die für diese Disziplin spezifisch sind. Dies gilt auch bei der Modellierung des pulmonalen Systems. Erstens bestehen die auf der Intensivstation (intensive care unit, ICU) gesammelten Daten aus globalen Indizes und Parametern, die den Zustand der Lunge als Ganzes widerspiegeln, wie z. B. Blutgasanalyse-Werte oder Beatmungseinstellungen. Diese Merkmale stellen jedoch in Wirklichkeit Surrogatmarker für den tatsächlichen pathophysiologischen Zustand der Lunge dar, was zu einer erheblichen Simplifizierung der klinischen Realität führt. Der zweite wichtige Faktor ist die große Anzahl medizinischer Maßnahmen im Rahmen der Intensivpflege, wie z. B. die Verabreichung von Medikamenten oder die maschinelle Beatmung, die wiederum einen Einfluss auf den Patienten haben. Solche Maßnahmen können sich zwischen verschiedenen Krankenhäusern erheblich unterscheiden, was einen zusätzlichen Bias aufgrund der Herkunft der Daten in die Datensätze einbringen kann. In der Folge könnten daher relevante medizinische Signale über den Zustand eines Patienten durch entsprechende Verzerrungen abgeschwächt bzw. vollständig überdeckt werden. So weist die menschliche Lunge beispielsweise inhomogene Merkmale wie strukturelle Asymmetrien und regionale Schwankungen bei der Ventilation und Perfusion auf, die mit Standard-Diagnoseverfahren nicht erfasst werden können [2].

Es gibt jedoch Modelle, die komplex genug sind, um heterogene pathophysiologische Zustände zu modellieren. Diese werden als „virtuelle Patientenmodelle“ oder „In-silico-Patienten“ bezeichnet [3].

In unserer Studie haben wir ein Framework für die individuelle virtuelle Patientenmodellierung (VP) für reale ICU-Daten entwickelt. Ein komplexes mechanistisches Modell [4], das das pulmonale System repräsentiert, wird im Optimierungsverfahren an die Daten individueller Intensivpatienten angepasst. Wir zeigen, dass der VP-Modellierungsansatz verwendet werden kann, um eine große (>1000 Patienten) Kohorte virtueller Patienten zu erstellen, die auf retrospektiven Beobachtungsdaten von Intensivpatienten aus verschiedenen Krankenhäusern basiert. Die Patientendaten sind mittels Optimierung auf individualisierte Modellparameter abgebildet, die krankheitsauslösende Mechanismen darstellen. Diese Parameter bestehen aus modellbasierten gefilterten Daten und können z.B. genutzt werden, um medizinisch relevante Patienten-Subpopulationen zu entdecken. Daher stellt die VP-Modellierung in Kombination mit ML eine Möglichkeit, medizinisch relevante Informationen zu extrahieren.

Methoden

Der in dieser Studie verwendete Simulator enthält ein umfassendes Simulationsmodell des pulmonalen Systems, das auf mechanistischen Modellen der Ventilation und des Gasaustauschs basiert [4]. Hierbei wird die Lunge mit 100 alveolären Kompartimenten modelliert, von denen jedes einzelne unterschiedliche Eigenschaften aufweisen kann. So können die Störungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses modelliert werden, was die Simulation von bestimmten Zuständen, wie z. B. eines akuten Lungenversagens (ARDS), ermöglicht.

Der Simulator wurde an individuelle Patientendaten angepasst, die im Rahmen des Projekts „Algorithmic surveillance of ICU patients with acute respiratory distress syndrome“ des SMITH-Konsortiums gesammelt wurden [5]. Um einen Simulator an diese intensivmedizinischen

Daten anzupassen und eine Kohorte virtueller Patienten zu erstellen, wurden nur Patienten ausgewählt, bei denen spezifische Beatmungsparameter, Blutgasanalysen und andere Parameter sowohl vor dem mutmaßlichen Eintritt eines ARDS als auch danach aufgezeichnet wurden. Die endgültige Anzahl der Patienten, die diese Kriterien erfüllten, umfasste 1,007 Patienten.

Zu den Modellparametern, die in der Optimierungsprozedur identifiziert wurden, gehörten selten gemessene physiologische Parameter sowie Parameter, die die Verteilungen der Eigenschaften der alveolären Kompartimente definieren. Die Entwicklung des ARDS wurde anhand der Anzahl der geschlossenen Alveolarkompartimente modelliert, was die Bildung von Atelektasen repräsentiert. Es wurde eine Konfiguration von Modellparametern gefunden, die die Differenz zwischen den Modellergebnissen und den beobachteten Patientendaten (arterielle Blutgaswerte) minimiert.

Ergebnisse

Auf der Grundlage der Simulatorergebnisse und der im Optimierungsverfahren gefundenen Parameter wurde für jeden der Patienten eine Liste von Parametern berechnet, die aus modellbasierten gefilterten Daten mit insgesamt 18 Features bestand. Diese modellbasierten gefilterten Daten können entweder für die Entdeckung von Subpopulationen mit unüberwachten ML-Methoden oder direkt als neue Feature in überwachten ML-Methoden verwendet werden. Zum Beispiel kann die Anzahl der geschlossenen Kompartimente als Biomarker für die Entwicklung von ARDS verwendet werden.

Diskussion

In diesem Beitrag zeigen wir, wie ein Framework für virtuelle Patientenmodellierung auf große ICU-Patientenkohorten aus verschiedenen Krankenhäusern angewendet werden kann, um medizinisch relevante Informationen zu extrahieren. Wir zeigen, wie ein mechanistisches VP-Modell verwendet werden kann, um modellbasierte gefilterte Daten einzelner Patienten mit Verdacht auf ARDS zu generieren. Diese Daten können weiter genutzt werden, Patientendaten auf medizinische Relevanz zu untersuchen oder Modelle für die ARDS-Prognose zu entwickeln.

Unsere Ergebnisse betonen die Haupteigenschaft der VP-Modelle, nämlich die Fähigkeit, relevante Datenmuster zu identifizieren und verborgene medizinische Informationen aus den zugrundeliegenden Daten zu extrahieren, indem bekannte mechanistische Prinzipien der Physiologie genutzt werden, während gleichzeitig ein übermäßiger Detailgrad vermieden wird. Insgesamt lässt die kontinuierliche

Entwicklung hybrider Modellierungsansätze, die verschiedene Rechentechnologien integrieren, die kontinuierliche Steigerung der Rechenleistung und die ständig wachsende Zahl verfügbarer Datensätze erwarten, dass diese Technologien einen bedeutenden Beitrag zur Präzisionsmedizin mit Vorteilen für Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem als Ganzes leisten werden.

Referenzen

- [1] Fröhlich H, Balling R, Beerenwinkel N, Kohlbacher O, Kumar S, Lengauer T, et al. From hype to reality: data science enabling personalized medicine. *BMC Medicine*. 2018 Aug 27;16(1):150.
- [2] Chen JH, Asch SM. Machine Learning and Prediction in Medicine – Beyond the Peak of Inflated Expectations. *N Engl J Med*. 2017 Jun 29;376(26):2507–9.
- [3] Chase JG, Preiser JC, Dickson JL, Pironet A, Chiew YS, Pretty CG, et al. Next-generation, personalised, model-based critical care medicine: a state-of-the art review of in silico virtual patient models, methods, and cohorts, and how to validate them. *BioMed Eng OnLine*. 2018 Dec;17(1):24.
- [4] Das A, Haque M, Chikhani M, Wang W, Ali T, Cole O, et al. Development of an integrated model of cardiovascular and pulmonary physiology for the evaluation of mechanical ventilation strategies. In: 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) [Internet]. Milan: IEEE; 2015 [cited 2021 Jan 21]. p. 5319–22. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7319592/>
- [5] Marx G, Bickenbach J, Fritsch SJ, Kunze JB, Maassen O, Deffge S, et al. Algorithmic surveillance of ICU patients with acute respiratory distress syndrome (ASIC): protocol for a multicentre stepped-wedge cluster randomised quality improvement strategy. *BMJ Open*. 2021 Apr 1;11(4):e045589.

DEA Diagnostic Expert Advisor

Autoren Richard Polzin^{1,2,3}, Sebastian Johannes Fritsch^{3,4,5}, Konstantin Sharafutdinov^{1,2,3}, Hannah Mayer^{3,6}, Chadi Barakat^{3,7}, Gernot Marx^{3,4}, Johannes Bickenbach^{3,4}, Andreas Schuppert^{1,2,3}

Affiliation 1. Institute for Computational Biomedicine, RWTH Aachen University, Aachen
2. Joint Research Center for Computational Biomedicine, RWTH Aachen University, Aachen
3. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative, Leipzig
4. Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Universitätsklinikum Aachen, Aachen
5. Jülich Supercomputing Centre, Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich
6. Systems Pharmacology & Medicine, Bayer AG, Leverkusen
7. School of Engineering and Natural Sciences, University of Iceland, Reykjavik, Island

Einleitung und Zielstellung

Im Rahmen des Projektes „Algorithmic surveillance of ICU patients with acute respiratory distress syndrome“ wurde der Diagnostic Expert Advisor (DEA) entwickelt [2]. Mit Hilfe von künstlicher Intelligenz soll der DEA dem behandelnden Arzt assistieren und berechnet kontinuierliche Prognosen über den Krankheitsverlauf. Der Fokus liegt dabei auf der Vorhersage des Horowitz-Quotienten, eines Messwertes der Lungenfunktion. Während zur Diagnose von akutem Lungenversagen (ARDS) weitere Kriterien erfüllt sein müssen [3], ist ein rapider Abfall des Horowitz-Quotienten ein sicheres Indiz dafür, dass sich der Patientenzustand verschlechtern wird.

Methoden

Der DEA verwendet einen Zustandsvektor, der die relevanten Parameter des Patienten über die letzten zwei Tage hinweg beschreibt, um eine binäre Einschätzung der Entwicklung des Horowitz-Quotienten zu generieren. Dabei bietet die Zielfunktion diverse Freiheitsgrade, um die Vorhersage an den klinischen Alltag anzupassen.

Das zentrale Vorhersagemodell basiert auf parallelen Baumstrukturen (Parallel Tree Boosting), erlaubt Einblicke in das Reasoning (Explainable AI), lässt sich vor Ort weiter trainieren und an jeweilige Standorte anpassen.

Ergebnisse

Während aufgrund der Einzigartigkeit der SMITH-Daten, sowie der Definition unserer Zielfunktion kaum vergleichbare Studien existieren, ließ sich zeigen, dass der DEA bei adaptierter Zielfunktion auf dem Leistungsniveau anderer Publikationen agiert, oder dieses sogar überschreitet [1][4]. Des Weiteren wurde im Rahmen der Forschungsarbeiten eine Strategie entwickelt, welche es ermöglicht die Performance des DEA für besonders gefährdete Patientengruppen weiter zu optimieren.

Die im Rahmen der Forschungsarbeiten entstandene Softwareplattform ist flexibel an andere Vorhersageziele anpassbar (Organversagen, Sepsis, ...), sowie erweiterbar für weitere Individualisierungen.

Diskussion

Die erzielte ROC-AUC spiegelt den State of the Art wider, lenkt aber den Fokus auf eine andere Problematik. Selbst bei performanten Modellen kommt es durch die niedrige Eventrate zu vielen Fehlalarmen. Auf der einen Seite erfordert dies eine Balance aus akzeptierbarer Fehlalarmrate, Therapeutischen Optionen bei frühzeitigem Alarm und Risiko für den Patienten sollte kein Alarm ausgelöst werden. Patientenindividualisierung, mehrstufige Klassifikationen und digitale Zwillinge sind einige der Methoden, welche in Zukunft die Nutzbarkeit im Klinikalltag vorantreiben könnten.

Referenzen

- [1] Sidney Le, Emily Pellegrini, Abigail Green-Saxena, et al. Supervised machine learning for the early prediction of acute respiratory distress syndrome (ARDS), *ScienceDirect, Journal of Critical Care, Volume 60, December 2022, Pages 96-102*
- [2] Marx G, Bickenbach J, Fritsch SJ, Kunze JB, Maassen O, Deffge S, et al. Algorithmic surveillance of ICU patients with acute respiratory distress syndrome (ASIC): protocol for a multicentre stepped-wedge cluster randomised quality improvement strategy. *BMJ Open. 2021 Apr 1;11(4):e045589.*
- [3] The ARDS Definition Task Force*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA. 2012;307(23):2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669*
- [4] Rashid M, Ramakrishnan M, Chandran VP, et al. Artificial intelligence in acute respiratory distress syndrome: A systematic review. *Artif Intell Med. 2022;131:102361. doi:10.1016/j.artmed.2022.102361*

Software-Architektur für eine KI-Unterstützung bei der ARDS Behandlung

Autoren Simon Fonck fonck@embedded.rwth-aachen.de^{1,2}, Sebastian Fritsch^{2,3,4}, André Stollenwerk^{1,2}

Affiliation 1. Informatik 11 – Embedded Software, RWTH Aachen University
2. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative
3. Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Universitätsklinikum RWTH Aachen
4. Jülich Supercomputing Centre, Forschungszentrum Jülich

Einleitung und Zielstellung

Der Use Case ASIC zielt darauf ab, die Behandlung von Patienten mit akutem Lungenversagen (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) zu verbessern. ARDS ist ein schweres Krankheitsbild, das mit einer massiven Störung des Gasaustauschs und Lungenschäden einhergeht. Die Letalität der Patienten liegt bei ca. 40%, was auch auf eine zu späte oder ausbleibende Diagnose zurückzuführen ist [1]. Mit Hilfe von Methoden der künstlichen Intelligenz, welche mit intensivmedizinischen Sekundärdatenbanken trainiert werden können, sollen die behandelnden Ärzte beim Diagnose-Prozess unterstützt werden [2]. Bei der Integration von KI-Unterstützung ergeben sich viele Anforderungen und Herausforderungen. Hierbei befassen wir uns insbesondere mit der Datenschnittstelle, den Anforderungen an die KI-Methoden und die Darstellung der Ergebnisse für das medizinische Fachpersonal (siehe Abbildung 1).

Methoden

Datenschnittstelle

Beim Training von KI-Methoden spielt die Datengrundlage eine fundamentale Rolle. Es muss sichergestellt werden, dass eine ausreichende Datenqualität gegeben ist, um belastbare Einschätzungen und Ergebnisse zu erhalten. Hierbei wird die harmonisierte Definition von Kahn et al. genutzt, welche die Kernkriterien Vollständigkeit, Konformität und Plausibilität herausstellt [3]. Darauf aufbauend werden verschiedene Algorithmen entwickelt, um diese Kriterien, insbesondere die Datenplausibilität, automatisiert zu überprüfen. Unser Fokus liegt auf der Erkennung von Dateninkonsistenzen (sog. „Novelties“).

Anforderungen an KI-Methoden

In der Literatur werden viele verschiedene Methoden und Modelle veröffentlicht, welche zur (Früh-) Erkennung und Prädiktion von ARDS entwickelt wurden. Viele dieser Methoden werden nur mit einzelnen Datensätzen trainiert und evaluiert. Durch die Nutzung von heterogenen Datensätzen aus verschiedenen Kliniken und Ländern werden robuste

KI-Methoden erstellt. Im Kontext von ARDS muss zudem eine Analyse von routinemäßig aufgezeichneten Vitaldaten sowie Röntgenaufnahmen implementiert werden, um alle Kriterien der Berlin-Definition abzubilden [4]. Zudem werden mit den zur Verfügung stehenden Datenbanken verschiedene Methoden und Modelle implementiert und miteinander verglichen.

Nutzerschnittstelle

Bei der Nutzung einer KI-Unterstützung ist die Erklärbarkeit und Nachvollziehbarkeit sehr wichtig, um eine kontinuierliche Transparenz zu gewährleisten. Viele Machine Learning-Verfahren stellen eine „BlackBox“ dar, bei denen der genaue Weg zum Ergebnis nicht mehr nachvollziehbar ist. In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten veröffentlicht, um die Ergebnisse erklärbar und nachvollziehbar zu gestalten – eine klare Definition gibt es hier jedoch nicht, sodass diese Methoden mit Einbindung des Fachpersonals hinsichtlich ihrer Erklärbarkeit evaluiert werden müssen.

Ergebnisse

Um die Bewertung und den Vergleich der vorliegenden Sekundärdatenbanken zu ermöglichen wurde ein auf den Anwendungsfall ASIC angepasstes Datenqualitätskonzept entworfen.

Zur Visualisierung und Annotation von intensivmedizinischen Patientendaten wurde ein Analysesystem (NDAS – „Novelty Detection Analysis System“) entwickelt. Mit diesem wurde ein Datensatz generiert, in dem Dateninkonsistenzen wie Sensorfehler und Zustandsveränderungen von Fachärzten annotiert wurden. Dieser Datensatz dient der Implementierung und Evaluation von Novelty-Erkennungsalgorithmen. Im NDAS können diese Algorithmen effizient miteinander verglichen werden.

Für die Erkennung von ARDS-Patienten wurden mit den im Use Case ASIC gesammelten sowie vorliegenden Sekundärdaten verschiedene Klassifikationsalgorithmen entwickelt. Methoden, wie ein Bayes'sches Netzwerk und ein Random-Forest Algorithmus zeigen bereits vielverspre-

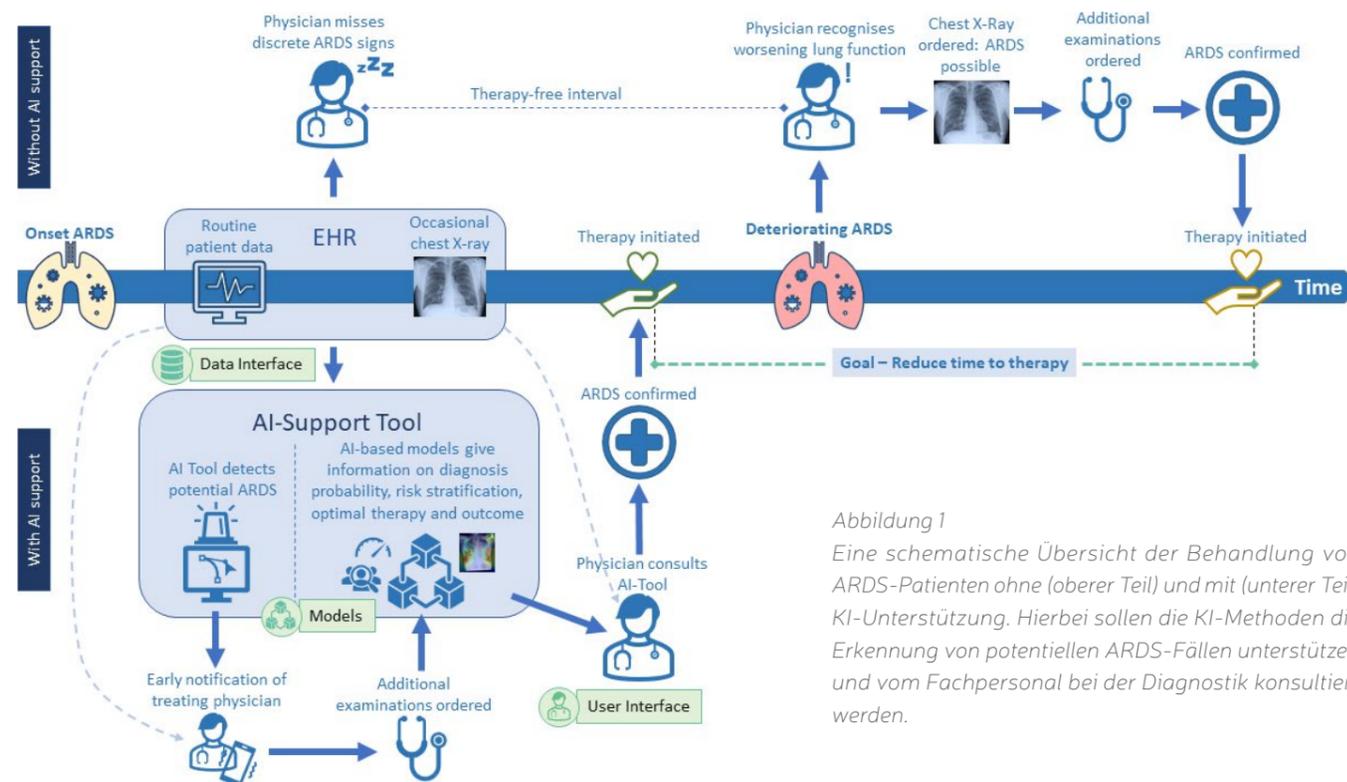


Abbildung 1
Eine schematische Übersicht der Behandlung von ARDS-Patienten ohne (oberer Teil) und mit (unterer Teil) KI-Unterstützung. Hierbei sollen die KI-Methoden die Erkennung von potentiellen ARDS-Fällen unterstützen und vom Fachpersonal bei der Diagnostik konsultiert werden.

chende Ergebnisse. Ebenfalls wurde mit Hilfe von Transfer-Learning ein Deep Learning Modell trainiert, welches bilaterale Lungeninfiltrate in Röntgenbildern erkennen kann. Diese Ergebnisse werden in weiteren Studien und insbesondere Nutzerstudien bei medizinischen Fachpersonal auf Ihre Nachvollziehbarkeit überprüft.

Diskussion

In der Literatur werden viele Methoden zur Erkennung und Prädiktion von ARDS bei Intensivstationspatienten veröffentlicht. Die wenigsten dieser Methoden wurden allerdings durch einen prospektiven Einsatz in der klinischen Praxis validiert. Dies muss in zukünftigen Projekten adressiert werden, um das Ziel – valide Vorhersagen und einen möglichst frühen Therapiebeginn – zu gewährleisten. Die aus unseren Arbeiten resultierende Software-Architektur soll hierzu als Grundlage dienen und diese Validierung unterstützen. Durch die Einbindung von Fachpersonal, welches die KI-Methoden in der Zukunft konsultieren soll, soll deren Nachvollziehbarkeit und somit das Vertrauen in diese gefördert werden.

Zusammenfassung

Um die Patientenbehandlung von ARDS-Patienten zu verbessern, sollen zukünftig KI-Methoden bei der Diagnose und Prognose unterstützend herangezogen werden. Ziel ist hierbei, durch eine auf diesen Anwendungsfall angepasste Software-Architektur die Einbindung in den Prozess zu er-

leichtern. Dabei sollen die Erfahrung und Fähigkeiten des behandelnden Fachpersonals weiterhin maßgebend sein, um letztlich über die Therapie zu entscheiden.

Referenzen

- [1] Bellani et al. "Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries", JAMA 2016. DOI: 10.1001/jama.2016.0291
- [2] Marx et al. "Algorithmic surveillance of ICU patients with acute respiratory distress syndrome (ASIC): protocol for a multicentre stepped-wedge cluster randomised quality improvement strategy", BMJ Open 2019. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045589
- [3] Kahn et al. "A Harmonized Data Quality Assessment Terminology and Framework for the Secondary Use of Electronic Health Record Data", eGEMs 2016. DOI: 10.13063/2327-9214.1244
- [4] The ARDS Definition Task Force, "Acute Respiratory Distress Syndrome - The Berlin Definition", JAMA 2012. DOI: 10.1001/jama.2012.5669

High-Performance Computing für die algorithmische Erkennung von ARDS

Autoren Chadi Barakat^{1,2}, Konstantin Sharafutdinov³, Richard Polzin³, Andreas Schuppert³, Sebastian Fritsch^{1,4}, Morris Riedel^{1,2}

Affiliation 1. Jülich Supercomputing Centre, Forschungszentrum Jülich, Jülich
 2. School of Engineering and Natural Sciences, University of Iceland, Reykjavik, Island
 3. Joint Research Centre for Computational Biomedicine, Universitätsklinikum Aachen, Aachen
 4. Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Universitätsklinikum Aachen, Aachen

Einleitung und Zielstellung

Das akute Lungenversagen (engl. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), ein heterogenes Krankheitsbild, das erstmals 1967 von Ashbaugh et al. empirisch beschrieben wurde [1], betrifft viele Patienten auf der Intensivstation (ICU) und hat lebensbedrohliche Folgen. Die frühzeitige Erkennung dieses Zustands wurde mit einem besseren Behandlungsergebnis für die Patienten in Verbindung gebracht [2,3], was die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose unterstreicht und einen fruchtbaren Boden für die Forschung im Bereich der künstlichen Intelligenz (KI) für medizinische Anwendungen bietet. Unsere Arbeit nutzt modulare High-Performance Computing (HPC)-Ressourcen, Techniken des maschinellen Lernens (ML) und des Deep Learning (DL), skalierbare Methoden zur Abstimmung von Hyperparametern [4], empirisch verifizierte mechanistische Modelle [5], Fachwissen im Bereich der Datenanalyse und physiologische Daten aus der Intensivmedizin mit dem Ziel, ein Diagnosewerkzeug zu entwickeln, das medizinisches Personal bei der Erkennung von Markern für den Beginn von ARDS unterstützt.

Partition	Nodes	CPUs	GPU
DP-DAM	16	96	NVIDIA V100 + Intel Stratix10 FPGA
DP-ESB	75	16	NVIDIA V100
DP-CN	50	48	N/A

Tabelle 1: DEEP Cluster Node Distribution

Methoden

Wir setzen spezialisierte Hard- und Software ein um so eine Plattform auf dem Dynamic Exascale Entry Platform – Extreme Scale Technologies (DEEP-EST) Cluster des Jülich Supercomputing Centre (JSC) aufzubauen. Die Modular Supercomputing Architecture (MSA) dieses Systems erlaubt es uns, Softwaremodule einfach zu laden und den Speicher und die Rechenleistung zu erweitern, wenn wir sie für unsere Arbeit benötigen. Hierbei verwenden wir die

für Data-Science- und ML-Anwendungen notwendigen Python-Module wie Numpy, Pandas, Tensorflow, Keras und Scikit-Learn sowie solche, die speziell für das Tuning von Hyperparametern entwickelt wurden: KerasTuner und Ray. Was die Ressourcennutzung auf dem Supercomputing-Cluster betrifft, so haben wir unseren Code so konzipiert, dass er die verfügbaren GPUs auf den Rechenknoten auf skalierbare Weise nutzt. Tabelle 1 zeigt, welche Ressourcen auf jeder Partition des DEEP-Clusters verfügbar sind.

Der Physiologie-Simulator, der von Hardman et al. entwickelt wurde, ist als MATLAB-Skript verfügbar, was seine Skalierung und Implementierung in Krankenhäusern erschwert. Portieren wir ihn mit MATLAB Coder in die Programmiersprache C, laden ihn dann auf den Cluster hoch und nutzen ihn, um mehrere Simulationen parallel laufen zu lassen. Die Simulationen verwenden als Eingabe Daten, die auf der Grundlage der MIMIC-III-Datenbank und dem Universitätsklinikum Aachen (UKA) generiert wurden, und geben eine Reihe von Parametern aus, die für die Diagnose von ARDS verwendet werden können, nämlich PaO₂, PaCO₂ und Parameter des Säure-Basen-Haushaltes im Blut. Die Eingabe und Ergebnisse der Simulationsläufe werden dann bereinigt, zusammengeführt und zum Trainieren des ML-Modells verwendet.

Anstelle der Simulation kann ein lineares DL-Modell verwendet werden, was den Platz- und Zeitbedarf für die Vorhersage der ausgewählten Parameter reduziert. Es wurden mehrere Modellarchitekturen getestet, wie z. B. künstliche neuronale Netze (ANNs) und Convolutional Neural Networks (CNNs).

Darüber hinaus wurden die Parameter der leistungsstärksten Modelle mit Hilfe der Ray Tune weiter abgestimmt, um die Leistung zu maximieren. Die Abstimmung der Hyperparameter erfolgte mit Hilfe von Scheduling, darunter Hyperband, Population-Based Training (PBT), und Asynchronous Hyperband (ASHA).

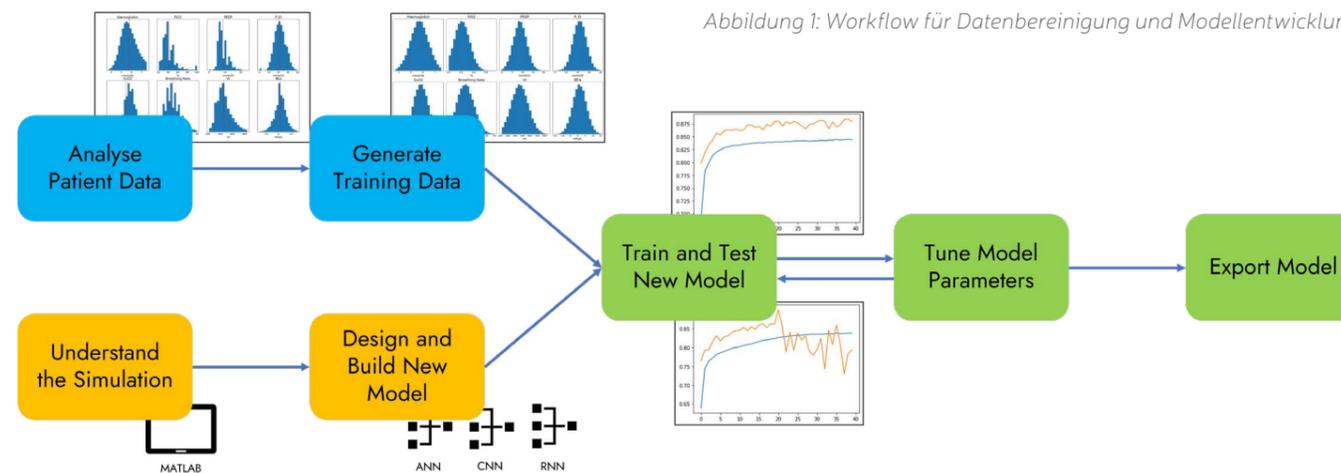


Abbildung 1: Workflow für Datenbereinigung und Modellentwicklung

Platform	Short Simulation	Long Simulation
MATLAB	51 s	259.1 s
C in jupyterlab on HPC	23.1 s	108.8 s

Tabelle 2: Laufzeiten für die Simulation auf verschiedenen Plattformen

Ergebnis

Erste Tests wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob das übertragene Modell die gleiche Leistung erbringt wie die ursprüngliche MATLAB-Simulation. Die Ergebnisse mehrerer Testläufe bestätigten diese Hypothese, wobei eine erhebliche Beschleunigung erzielt wurde, wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist.

Die CNN-basierten DL-Modelle übertrafen die ANN-Modelle: Die Trainingszeiten waren bei einer größeren Anzahl von Epochen deutlich kürzer, die Validierungsgenauigkeit war höher (90 %), und die Rate der Überanpassungen war erheblich geringer. Darüber hinaus konnten wir mit diesem Ansatz eine Kombination von Parametern grob abschätzen, die zu angemessenen Ergebnissen führte und die durch eine Optimierung der Hyperparameter verbessert werden konnte.

Durch den Einsatz von Ray Tune mit verschiedenen Schedulingern konnten wir die ideale Parameterkombination für das Training herausfinden und gleichzeitig die Leistung der ausgewählten Scheduler vergleichen.

Diskussion

Die am JSC verfügbaren HPC-Systeme ermöglichten es, eine Fülle von Daten zu generieren, mit denen ein KI-Modell trainiert werden konnte. Dieser Schritt der Datengenerierung macht die Modelle empfindlicher und robuster gegenüber kleinen Änderungen in den Daten. Die Durchführung dieses Schritts auf lokalen Computern wäre angesichts des Umfangs der Operation unmöglich gewesen.

Auch das Erstellen, Trainieren und Abstimmen der Modelle war nur mit Hilfe von MSA, JupyterLab und dem Online-Speicher möglich. Dies gilt insbesondere für das Hyperparameter Tuning, bei dem mehrere Versuche gleichzeitig durchgeführt werden mussten.

Schließlich benötigt das exportierte Modell keine proprietäre Software, um ausgeführt zu werden, ist extrem portabel und kann offline mit Patientendaten verwendet werden, wodurch es leicht auf der Intensivstation implementiert werden kann, ohne die Sicherheit der in ihr enthaltenen Daten zu gefährden.

Referenzen

- [1] D. G. Ashbaugh et al., 'Acute Respiratory Distress in Adults', *The Lancet*, vol. 290, no. 7511, pp. 319–323, Aug. 1967, doi: [10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7).
- [2] M. Confalonieri et al., 'Acute respiratory distress syndrome', *EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW*, vol. 26, no. 144, p. 160116, Jun. 2017, doi: [10.1183/16000617.0116-2016](https://doi.org/10.1183/16000617.0116-2016).
- [3] S. Le et al., 'Supervised machine learning for the early prediction of acute respiratory distress syndrome (ARDS)', *Journal of Critical Care*, vol. 60, pp. 96–102, Dec. 2020, doi: [10.1016/j.jcrc.2020.07.019](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.019).
- [4] R. Liaw et al., 'Tune: A Research Platform for Distributed Model Selection and Training'. *arXiv*, Jul. 13, 2018. Accessed: Sep. 05, 2022. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1807.05118>
- [5] J. G. Hardman et al., 'A physiology simulator: validation of its respiratory components and its ability to predict the patient's response to changes in mechanical ventilation', *British Journal of Anaesthesia*, vol. 81, no. 3, pp. 327–332, Sep. 1998, doi: [10.1093/bja/81.3.327](https://doi.org/10.1093/bja/81.3.327).

Vorhersage der Verweildauer auf der ITS

Autoren Lars Hempel^{1,2,3}, Sina Sadeghi^{1,2}, Toralf Kirsten^{1,2,3}

Affiliation 1. Abteilung Medical Data Science, Universitätsklinikum Leipzig, 04107 Leipzig
2. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig, 04107 Leipzig
3. Fakultät für angewandte Computer- und Biowissenschaften, Hochschule Mittweida, 09648 Mittweida

Einleitung und Zielstellung

Das Ressourcenmanagement ist ein entscheidendes Kriterium für die Effizienz eines Krankenhauses. Die Belegungsdauer von Betten in der stationären Versorgung ist ein Faktor für die Bewertung der Effizienz. Die Belegungsdauer ist abhängig von der Anzahl an Patienten, deren Symptomatik ihrer Erkrankung sowie der fortwährend zu erbringenden medizinischen Leistungen und der gesundheitlichen Reaktion der Patienten darauf. Eine genaue Vorhersage der Aufenthaltsdauer eines Patienten kann die Effizienz verbessern. Die Intensivstation (ITS) ist ein medizinischer Bereich im Krankenhaus, der besonders im Fokus steht, da jedes Bett mit einem immensen Gerätepark einhergeht, deren Betrieb besonders hohe Kosten mit sich bringt. Demgegenüber werden auf einer ITS zahlreiche Parameter kontinuierlich ermittelt [1], die Grundlage der Prädiktion von Aufenthaltsdauer von Patienten sein können.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Prädiktion der Aufenthaltsdauer auf der Grundlage von ITS-Daten. Dazu zählen allgemeine demographische Daten und generelle Labor- und Prozessdaten. Wir untersuchen die Einflussfaktoren der jeweiligen Parameter auf die Vorhersagegenauigkeit.

Methoden

Die Analyse basiert auf dem populären MIMIC IV Datensatz. Aus diesem Datensatz werden alle Patienten in die Analyse einbezogen, für die ein ITS-Aufenthalt dokumentiert ist (n=65.794 Aufenthalte). Dieser Datensatz wurde um solche Patientenaufenthalte bereinigt, die fehlende Werte beinhalten; es verbleiben n=33.174 Aufenthalte. Darüber hinaus wurden Patienten unter 18 Jahre entfernt; Kinder und Jugendliche sind nur vermindert im Datensatz verfügbar und würden das Analyseergebnis verzerren. Weiterhin wurden Patientenaufenthalte entfernt, die ein Gewicht außerhalb des konservativen Intervalls [40, 300] kg sowie eine Körpergröße außerhalb des Intervalls [140, 240] cm aufweisen. Zur Validität dieser Angaben wurde der Body-Maß-Index (BMI) berechnet und alle Aufenthalte mit einem BMI außerhalb des Intervalls [10, 50] entfernt; letztlich verblieben n=31.139 Patientenaufenthalte. Die Diagnosen wurden nach ICD-10

Codierung überführt; die Diagnose mit Rang 1 repräsentiert die Hauptdiagnose.

Neben den Aufenthalten ist der Datensatz von den Merkmalen determiniert. Diese Merkmale (auch Features genannt) werden zum Training von Modellen herangezogen, gleich ob es sich um Regressions-, Machine-Learning- oder Deep-Learning-Modelle handelt. Die folgenden Merkmale kennzeichnen den finalen Datensatz: Aufenthaltsdauer (LoS), Alter, Geschlecht, erste Versorgungsstation, Aufnahmeort, Größe, Gewicht, Aufnahmezeitpunkt, Glasgow coma Score (als eyes, motor und verbal), ICD Code, Bikarbonate-, Chlorid-, Laktat-, Natrium-, Magnesium-, Kalium-, Kreatin-, Glukose-Konzentration, Harnstoff-Stickstoff und die Anzahl der weißen Blutkörperchen. Außer Harnstoff-Stickstoff wurden alle Laborparameter aus dem Blut entnommen. Da die Aufenthaltsdauer zu Beginn des Aufenthaltes bestimmt werden soll, werden ausschließlich die zuerst gemessenen Messwerte für die Analyse berücksichtigt.

Für die Vorhersage der Aufenthaltsdauer wurden verschiedene Methoden der Statistik und des maschinellen Lernens angewendet. Dazu zählen Lineare Regression (LR), Decision Tree (DT), Support Vector Maschine (SVM) und Random Forest (RF). Die Evaluation der erzielten Ergebnisse erfolgt über die Metriken RMSD, MAD, MAPE und R^2 . In jedem Lauf wurden die Daten zufällig in 80% Trainings- und 20% Testdaten unterteilt; es werden 10 Läufe verwendet. Für die Auswertung ist der Durchschnitt jeder Metrik zu dem jeweiligen Modell berechnet worden.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in der *Tabelle 1* zusammengefasst. RF übertrifft die anderen Methoden in drei Evaluationsmetriken (RMSD, MAD und R^2). Nur für die Evaluationsmetrik MAPE kann der SVM-Algorithmus ein besseres Ergebnis erzielen.

Während die durchschnittliche Aufenthaltsdauer bei 3,85 Tagen (median: 2,63 Tage) liegt, haben 66% aller Aufenthalte eine Dauer im Intervall [0,5; 4]. Diese linksschiefe Verteilung der Daten beeinflusst die Qualität der Prädiktionsmodelle

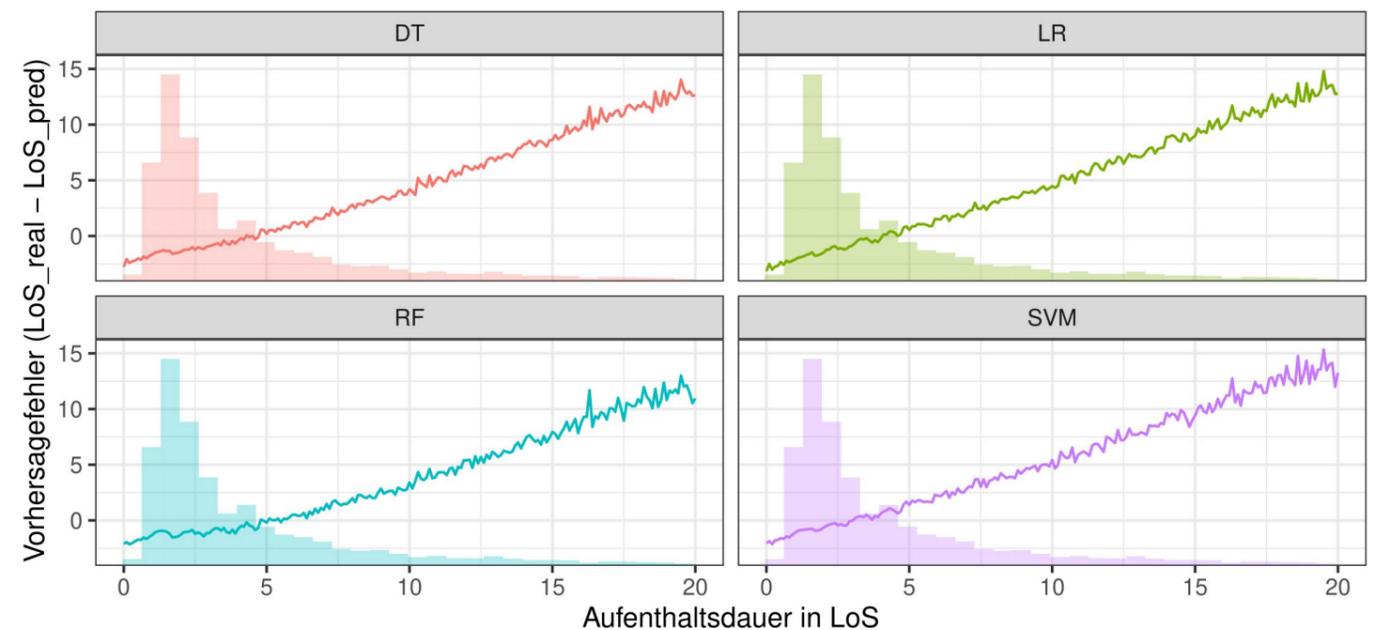


Abbildung 1: Die Verteilung der LoS im Histogramm und der durchschnittlichen Fehler (Linie)

und führt zu einem Fehler, der größer wird, je höher die vorherzusagende Aufenthaltsdauer ($LoS > 10$) ist.

Methode	RMSD	MAD	MAPE	R^2
DT	3,19	2,18	96,59	0,28
LR	3,33	2,34	111,11	0,21
SVM	3,32	2,08	75,50	0,26
RF	2,88	1,93	82,17	0,41

Tabelle 1: durchschnittliche Metriken der Methoden

Alle Modelle besitzen diesen Fehler und die einbezogenen Merkmale haben unterschiedlichen Einfluss auf die Vorhersage der LoS; ebenso zeigen sie eine unterschiedliche Korrelation zum LoS. Die höchste Korrelation zeigt die GCS, wobei alle drei verschiedenen Teile (verbal, motorisch und visuell) wie auch der zusammengesetzte GCS einen unterschiedlichen Einfluss besitzen. Der zusammengesetzte GCS weist eine geringere Korrelation auf als die verbale Beeinträchtigung, jedoch eine höhere Korrelation als die visuelle und motorische Beeinflussung. Die eingeschlossenen Laborparameter haben eine sehr geringe bis keine Korrelation ($0 \leq r < 0,12$) auf die LoS.

Diskussion

Es wurden vier unterschiedliche Methoden zur Prädiktion der LoS angewendet, deren Ergebnisse sich nur geringfügig unterscheiden. Insbesondere zeigt sich, dass der Fehler mit steigender LoS ($LoS > 7$) größer wird. Dies liegt an der geringeren werdenden Datenmenge, je größer die LoS wird. Somit ist ein Overfitting insbesondere für Kurzaufenthalte zu be-

obachten. Der Einfluss der Merkmale auf die Prädiktionsgüte, hauptsächlich des GCS, kann zur Erklärung herangezogen werden. Personen mit einem niedrigen GCS sind in einem schlechteren Zustand und verweilen dementsprechend länger auf der ITS. Analog dazu kann die Versorgungsstation, von der der Patient auf die ITS verlegt wurde, zur Erklärung des Ergebnisses herangezogen werden. Ein Patient von einer chirurgischen Station wird eine kurze postoperative Behandlung benötigen als Patienten von einer anderen Station. Ein Vergleich zu verwandten Arbeiten in der Literatur scheidet oftmals an der mangelnden Vergleichbarkeit der Ergebnisse; oftmals unterscheiden sich die Arbeiten schon in den verwendeten Daten. Im Vergleich zu [2] kann der RF einen besseren R^2 aufweisen; in Bezug auf die MAD ist die Differenz nicht signifikant.

Referenzen

- [1] Bacchi, S., Tan, Y., Oakden-Rayner, L., Jannes, J., Kleinig, T. and Koblar, S. (2022), Machine learning in the prediction of medical inpatient length of stay. *Intern Med J*, 52: 176-185. <https://doi.org/10.1111/imj.14962>
- [2] Rocheteau, E., Pietro, I., Hylan, S. (2021) Temporal pointwise convolutional networks for length of stay prediction in the intensive care unit. In *Proceedings of the Conference on Health, Inference, and Learning (CHIL '21)*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 58-68. <https://doi.org/10.1145/3450439.3451860>
- [3] Saly D, Yang A, Triebwasser C, Oh J, Sun Q, et al. (2017) Approaches to Predicting Outcomes in Patients with Acute Kidney Injury. *PLOS ONE* 12(1): e0169305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169305>

Unterstützung lokaler Datennutzungsprojekte am Beispiel Intensivmedizinischer Forschung an der Universitätsmedizin Halle

Autoren Daniel Tiller¹, Diana Pietzner¹, Ssuhir Alaid^{1,2}, Jan Christoph^{1,2}, Julia Schumann³

Affiliation 1. Datenintegrationszentrum der Universitätsmedizin Halle, Halle
2. AG (Bio-) medical Data Science, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle
3. Forschungslabor der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsmedizin Halle (Saale)

Einleitung und Zielstellung

Das Datenintegrationszentrum (DIZ) des Universitätsklinikums Halle (Saale) (UKH) bereitet Daten der medizinischen Versorgung für die medizinische Forschung auf und stellt diese nach der Prüfung der Datenqualität und Datenschutz den Wissenschaftler:innen zur Verfügung. Die Ergebnisse aus dieser Forschung fließen in die Versorgung zurück. Die Datennutzung kann von Wissenschaftler:innen innerhalb und außerhalb des UKH beantragt werden. Das DIZ arbeitet eng mit der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am UKH zusammen und die ersten Projekte laufen seit dem 01.07.2022. In diesem Abstract wird der Datenbereitstellungsprozess anhand von zwei konkreten lokalen Beispielen vorgestellt.

Das Projekt I „Auswirkung extrakorporaler Unterstützungssysteme (ECMO, Impella) auf die neuronenspezifische Enolase (NSE)“ und das Projekt II „Vergleich von unfraktioniertem Heparin (UFH) und Argatroban zur therapeutischen Antikoagulation unter ECMO-Therapie bei PatientInnen mit schwerem Sars-CoV-2- und Nicht-Sars-CoV-2-bedingtem ARDS“ werden unter der Leitung von apl. Prof. Dr. Julia Schumann durchgeführt. Beide Projekte adressieren wissenschaftliche Fragen durch die Auswertung von intensivmedizinischen, klinischen Routinedaten des Universitätsklinikums Halle (Saale), welche durch das DIZ zur Verfügung gestellt werden.

Methoden

Voranfrage

Die Wissenschaftler:innen stellen ihre Anfragen direkt an die Transferstelle des DIZ. Darauf folgt ein persönliches Beratungsgespräch, um die Parameter der gewünschten Datensätze zu definieren. Zur Erstellung des Catalogue of Items (COI) und zur weiteren Kommunikation wird eine gemeinsame Kollaborationsplattform (Confluence) genutzt.

Machbarkeitsanalyse

Anhand der bereitgestellten Ein- und Ausschlusskriterien ermittelt das DIZ die Größe des verfügbaren Datensatzes im Sinne einer Machbarkeitsanfrage.

Datenbeantragung und -bereitstellung

Die Aufbereitung (und ggf. zusätzliche Extraktion) der Forschungsdaten erfolgt, nachdem das Datennutzungsprojekt nach einem definierten Freigabeprozess (gemäß Nutzungsordnung des DIZ Halle [1]) beantragt und durch das Data Use & Access Committee (UAC) genehmigt wurde. Das UAC prüft nach vorgegebenen Kriterien die wissenschaftliche Plausibilität sowie die Rechtmäßigkeit der Datennutzung. Vor der Datenlieferung schließen die Beteiligten eine entsprechende Vereinbarung zur Datennutzung ab.

Ergebnisse

Die Daten für das Projekt I wurden aus dem Patienten-datenmanagementsystem (Dräger ICM®) extrahiert und in anonymisierter Form an die Wissenschaftler:innen übergeben. Die Analysen werden aktuell durchgeführt und die Publikation vorbereitet. Die Daten für das Projekt II werden aktuell aus dem PDMS ausgeleitet und für die Datenlieferung vorbereitet (Plausibilitätsprüfung, Anonymisierung etc.).

Projekt I

„Auswirkung extrakorporaler Unterstützungssysteme (ECMO, Impella) auf die neuronenspezifische Enolase (NSE)“

Die neuronenspezifische Enolase (NSE) ist ein Enzym des Glukosestoffwechsels, welches aufgrund der vorwiegenden Expression in neuronalen Geweben, insbesondere Neuronen, zur Prognosebeurteilung bei Hirnschädigungen genutzt wird. Neben Neuronen wird die NSE jedoch auch durch Erythrozyten und Thrombozyten freigesetzt. Bereits eine milde Hämolyse kann zur einer

Erhöhung von NSE-Werten führen, was bei der Laboranalyse sowie der klinischen Interpretation von Relevanz ist. Entsprechend bestehen Hinweise, dass es bei extrakorporaler Zirkulation zu einem Anstieg der NSE-Werte kommt, wobei bei der Anwendung dauerhafter Herzunterstützungssysteme die NSE-Werte mit hämolysetypischen Parametern korrelieren. Bei temporärer extrakorporaler Zirkulation im Rahmen einer akuten ECMO-und/oder Impella-Therapie ist dieser Zusammenhang jedoch nicht ausreichend untersucht, so dass der prädiktive Wert der NSE hinsichtlich des neurologischen Outcomes nicht abschließend abgeschätzt werden kann. Entsprechend klinischen Beobachtungen könnten erhöhte NSE-Werte (vorrangig) hämolysebedingt sein und müssen nicht zwangsläufig Ausdruck einer unmittelbaren Hirnschädigung mit der Konsequenz eines vorzeitigen Entzugs lebenserhaltender Maßnahmen („withdrawal of life-sustaining treatments“) sein. Dies ist gerade im akuten Setting, d. h. Implantation einer extrakorporalen Einheit und Notwendigkeit einer tiefen Sedierung, von Bedeutung, da unter diesen Umständen die neurologische Beurteilung des Patienten oftmals nur ungenügend möglich ist. Entsprechend befasst sich die Studie mit der Frage, ob die Bestimmung der NSE-Konzentration im Kontext einer möglichen Hämolyse ein verlässlicher Parameter zur Abschätzung einer potentiellen Hirnschädigung bei ECMO-Patienten ist.

Projekt II

„Vergleich von unfraktioniertem Heparin (UFH) und Argatroban zur therapeutischen Antikoagulation unter ECMO-Therapie bei PatientInnen mit schwerem Sars-CoV-2- und Nicht-Sars-CoV-2-bedingtem ARDS“

Bei Patient:innen mit schwerem ARDS (adult respiratory distress syndrom), die an eine ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) angeschlossen werden müssen, ist eine suffiziente Antikoagulation zur regelrechten Funktion der ECMO essentiell. Bei COVID-19-bedingtem ARDS kommt erschwerend hinzu, dass aufgrund der SARS-CoV-2-Infektion per se ein prothrombogener Zustand vorliegt, der zusätzlich eine effektive Antikoagulation erfordert. Als „Standard of Care“ wird zur therapeutischen Antikoagulation unter ECMO-Therapie unfraktioniertes Heparin (UFH) verwendet, auch wenn es keine Daten aus großen randomisierten Studien gibt. Die Behandlung mit alternativen Antikoagulantien, wie dem direkten Thrombininhibitor Argatroban, hat bisher keinen regelhaften Einzug in die tägliche Praxis gefunden, wird aber in einigen Kliniken im Sinne einer „good clinical practice“ durchgeführt. Aus pharmakologischer Sicht ist Argatroban aufgrund folgender Aspekte eine interessante

Alternative im Vergleich zu UFH und wird daher von einigen behandlungsleitenden Ärzt:innen trotz fehlender Evidenz bevorzugt: 1) kein Auftreten einer HIT (Heparin-induzierte Thrombozytopenie), 2) fehlende Abhängigkeit von Antithrombin, 3) Bindung von zirkulierendem und Gerinnsel-gebundenem Thrombin, 4) durch direkte Thrombinhemmung verminderter „thrombin burst“ mit geringerer Aktivierung thrombozytärer Rezeptoren und konsekutiv geringerer Thrombozytenaggregation. In der Studie werden die beiden Antikoagulationsregimes bei ARDS-Patient:innen, die an eine ECMO angeschlossen wurden, hinsichtlich möglicher Unterschiede in Hinblick auf Gesamtsterblichkeit, Thrombogenität und Blutungskomplikationen verglichen. Ziel ist die Generierung von Evidenz bezüglich der Antikoagulation unter ECMO-Therapie bei COVID-19- und nicht-COVID-19-bedingtem ARDS.

Diskussion

Für eine optimale intensivmedizinische Versorgung ist es unabdingbar, die Forschung voran zu bringen, um neues Wissen zu schließen. Die Durchführung klinischer Studien ist bei kritisch erkrankten Personen allerdings nur eingeschränkt durchführbar und ethisch vertretbar. Mithin sind Gesundheitsdaten für die Forschung in der Intensivmedizin von besonderem Wert. Die Zusammenarbeit von Datenintegrationszentrum (DIZ) und Forschungslabor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin an der Universitätsmedizin Halle ermöglicht die effektive und zielgerichtete wissenschaftliche Nutzung von Gesundheitsdaten aus dem klinischen Alltag. Die Aufbereitung gesammelter Daten und Zusammenführung für eine retrospektive Auswertung liefert einen bedeutenden Beitrag für die klinische Forschung. Die vorgestellten aktuellen Projekte sind konkrete Beispiele für eine Beantwortung von Anwendungsfragen aus der intensivmedizinischen Praxis mit dem Ziel, die Patientenversorgung zu verbessern. Weitere Projekte sind in Planung, um den bislang ungenutzten Datenschatz zu heben und zu neuen Erkenntnissen zu gelangen.

Referenzen

[1] Nutzungsordnung des Datenintegrationszentrums Halle zum Austausch von Patientendaten, Analysemethoden und –routinen im Rahmen der Medizininformatik-Initiative

Das MII Kerndatensatzmodul Consent – Vorstellung und FHIR Profilierung

Autoren Sebastian Stäubert¹, Martin Bialke², Stefan Lang³, Lars Geidel², Jörg Römhild⁴, Angela Merzweiler⁵

- Affiliation**
1. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig
 2. MIRACUM-Konsortium der Medizininformatik-Initiative, Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald
 3. Gefyra GmbH, Lang Health IT Consulting bita
 4. DIFUTURE-Konsortium der Medizininformatik-Initiative, Universitätsklinikum Tübingen
 5. HiGHmed-Konsortium der Medizininformatik-Initiative, Institut für Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Heidelberg

Einleitung und Zielstellung

Die Medizininformatik Initiative (MII) wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Zeitraum von 2018–2022 mit dem Ziel gefördert, dass medizinische Daten (MDAT) aus der Patientenversorgung im Krankenhaus für die biomedizinische Forschung nutzbar gemacht werden. Damit diese Nutzung unter Einhaltung des Datenschutzes möglich ist, müssen die Patienten der Nutzung und Verarbeitung ihrer im Rahmen der Versorgung erhobenen medizinischen Daten, zustimmen. Da der konkrete Nutzungszweck im Rahmen der Forschung zum Zeitpunkt der Einwilligung in der Regel noch nicht bekannt ist, wurde in der MII eine breite Einwilligung (MII Broad Consent, MII BC)¹ von der MII AG Consent entwickelt und mit den Aufsichtsbehörden für den Datenschutz und Ethik abgestimmt. Da Forschungsprojekte im Rahmen der MII über Standortgrenzen hinweg möglich sein sollen, ist es erforderlich, dass der MII BC interoperabel ist, d.h. von allen beteiligten Anwendungssystemen inhaltlich (Semantik) und technisch (Syntax) in gleicher Weise verarbeitet und interpretiert wird. Während die AG Consent den MII BC inhaltlich entwickelt und abgestimmt hat, war es Auftrag und Ziel der Taskforce Consent Umsetzung (TF CU) eine interoperable elektronische Präsentation des MII BC zu entwickeln.

Methoden

Die Verwendung und / oder Definition von (Kommunikations-) Standards ist ein entscheidender Schritt, um eine interoperable Lösung zu entwerfen. Daher wurden zunächst Standards recherchiert, welche die Anforderungen für den Einsatz in der MII erfüllen. Integrating the Healthcare Enterprise (IHE) Basic Patient Privacy Consent (BPPC) bzw. dazu interoperable Ansätze wie APPC und ein FHIR-basierter Ansatz wurden als zulässige Lösungen in der MII abgestimmt [1]. Da das Einwilligungsmanagement auch außerhalb der MII

im Gesundheitswesen relevant ist, und eine Abstimmung mit den Standardisierungsgremien angestrebt war, wurde zunächst mit dem Interop-Forum respektive HL7 Deutschland FHIR Ressourcen für das Einwilligungsmanagement mit Fokus auf breite Anwendbarkeit profiliert und auf nationaler Ebene abgestimmt (HL7 Ballot)² und publiziert³.

Auf dieser Grundlage erfolgte die Erstellung eines Informationsmodells für die MII-spezifische Verwendung. Es wurden für die MII individuell notwendige Value Sets definiert und veröffentlicht sowie FHIR Ressourcen entsprechend der MII Anforderungen unter Berücksichtigung der MII-Governance-Vorgaben profiliert und ballotiert.

Ergebnisse

Im Informationsmodell sind die für das Einwilligungsmanagement notwendigen Informationsobjekte und ihre Beziehungen untereinander dargestellt, siehe *Abbildung 1*. Die blau gefärbten Objekte korrespondieren mit entsprechenden FHIR Ressourcen, welche insbesondere für die Anforderungen der MII profiliert wurden. Die elektronische Abbildung des MII BC Formulars wurde in ART-DECOR vorgenommen [2]. Dort sind die Module (bzw. Fragen) des MII BC und entsprechende Value Sets für mögliche Antworten strukturiert erfasst⁴. Das Policy Value Set⁵ nimmt dabei eine besondere Rolle ein. Es stellt eine semantische Abbildung dessen dar, was durch die Zustimmung zu den einzelnen Modulen des MII BC an Verarbeitung erlaubt ist. Diese Erlaubnisse sind im Value Set mit global eindeutigen OIDs versehen und können im Kontext des MII BC sowohl in IHE BPPC Dokumenten als auch in FHIR Ressourcen genutzt werden. Auf diese Weise ist die technische Interoperabilität bei gleichbleibender inhaltlicher Bedeutung auch bei der Verwendung unterschiedlicher Standards und Formate (IHE, FHIR) gewährleistet. Dieses Policy Value Set

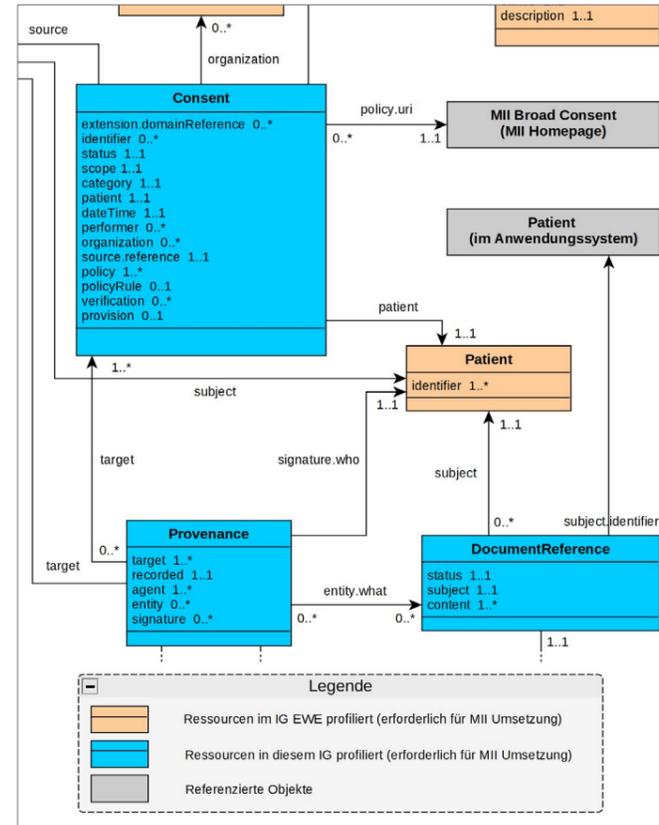


Abbildung 1: Informationsmodell Einwilligungsmanagement (MII-spezifisch für MII BC)

ist nun Bestandteil der MII spezifischen Profilierung der FHIR Consent Ressource. Im Attribut Consent.provision wird die Verwendung genau dieses Policy Value Sets definiert, um sicherzustellen, dass an allen MII Standorten die elektronisch abgebildeten Einwilligungsinformationen gleichartig und eindeutig ausgewertet werden können. Diese Mechanismen stellen die Grundlage für ein rechtlich zulässige und einheitliche Datennutzung innerhalb der MII dar. Weitere Details zur Profilierung der FHIR Consent Ressource aber auch weiterer FHIR Ressourcen, die für das Einwilligungsmanagement in der MII notwendig sind, sind im Implementierungshandbuch (Implementation Guide, IG)⁶ zusammengefasst.

Diskussion

Das Ziel der TF CU eine interoperable elektronische Repräsentation zu schaffen, konnte über das skizzierte Vorgehen (Identifizierung von passenden Standards, Abstimmung mit dem Interop-Forum, Erstellung des Informationsmodells und Profilierung entspr. FHIR Ressourcen) erreicht werden. Der vorliegende IG beschreibt die FHIR Profile und gibt Hinweise zur Verwendung. Es sind weitere Module im MII BC geplant. Hierfür ist vermutlich lediglich die Anpassung der Versionsinformationen und die Erweiterung des Policy Value Sets erforderlich, sodass die geschaffene Lösung auch leicht an derartige Erweiterungen anpassbar ist. Aktuell ist der IG nur in deutscher Sprache verfügbar. Eine Übersetzung in

die englische Sprache ist geplant. Im IG sind nur einfache Abfragen der Einwilligungsinformationen in Beispielen vorhanden. Die abgefragten Einwilligungsinformationen (FHIR Search) müssen für konkrete Forschungsanfragen gegen die angefragten medizinischen Daten geprüft werden (Policy Decision Point), sodass sichergestellt ist, dass nur die Daten für ein Forschungsprojekt zur Verfügung gestellt werden, für die am jeweiligen MII-Standort eine rechtsgültige MII-Einwilligung vorliegt. Als Grundlage für die Entscheidung, ob ein geeigneter Consent vorliegt, nutzen entsprechende FHIR-Suchanfragen dabei das PolicyValueSet zur Filterung der FHIR Consent Ressourcen. Dies kann zu komplexen Anfragen führen, wobei Software wie, z.B. das Einwilligungsmanagement gICS der Universitätsmedizin Greifswald helfen kann [3, 4]. Unabhängig davon plant die TF CU, weiteren Handreichungen Auswertung komplexer Anfragen zur Verfügung zu stellen.

Referenzen

- [1] Bild R, Bialke M, Buckow K, Ganslandt T, Ihrig K, Jahns R, et al. Towards a comprehensive and interoperable representation of consent-based data usage permissions in the German medical informatics initiative. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20:103. doi:10.1186/s12911-020-01138-6.
- [2] Bild R, Ganslandt T, Ihrig K, Jahns R, Merzweiler A, Schreiwies B, et al. Erster Schritt: Im Rahmen der Medizininformatik-Initiative des Bundesforschungsministeriums ist eine elektronische Abbildung von Informationen aus Patienten-Einwilligungserklärungen entwickelt worden. Damit soll ein Grad an Interoperabilität gewährleistet werden, der es ermöglicht, Einwilligungsinformationen und gesetzliche Rahmenbedingungen standortübergreifend semantisch einheitlich zu beschreiben. *EHEALTHCOM*. 2019:50–3.
- [3] Bialke M, Bahls T, Geidel L, Rau H, Blumentritt A, Pasewald S, et al. MAGIC: once upon a time in consent management-a FHIR® tale. *J Transl Med*. 2018;16:256. doi:10.1186/s12967-018-1631-3.
- [4] Bialke M, Geidel L, Hampf C, Blumentritt A, Penndorf P, Schuldt R, et al. A FHIR® has been lit on gICS® – Facilitating the standardized exchange of informed consents in a large network of university medicine (NUM) in pandemic research; 2022. <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/mustertext-zur-patienteneinwilligung>
- [5] <https://ig.fhir.de/einwilligungsmanagement/stable/Home.html>
- [6] <https://e-health-com.de/thema-der-woche/neuer-nationaler-standard-fuer-patienteneinwilligungen-auf-basis-von-hl7-fhir/>
- [7] <https://art-decor.org/art-decor/decor-datasets--mide-?conceptId=2.16.840.1.113883.3.1937.777.24.2.184>
- [8] <https://art-decor.org/art-decor/decor-valuesets--mide-?id=2.16.840.1.113883.3.1937.777.24.11.36>
- [9] https://www.medizininformatik-initiative.de/Kerndatensatz/Modul_Consent/IGMIKDSModulConsent.html

Analyse des IST-Zustandes und Modellierung eines SOLL-Prozesses zum klinischen Forschungsdatenmanagement mit BPMN2.0

Autoren Stefan Bodoehl¹, Cord Spreckelsen^{1,2}

Affiliation 1. Universitätsklinikum Jena
2. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative

Einleitung und Zielstellung

Forscher an einer Universitätsklinik erheben eine Vielzahl sehr heterogener Daten an verschiedenen Untersuchungsobjekten (z.B. in vitro, tierexperimentell, am Menschen). Die Arbeit soll ermitteln, wie das Management der Erhebung und Speicherung der Daten über verschiedene forschende Arbeitsgruppen hinweg organisiert ist.

Durch Prozessmodellierung soll aus der Analyse des IST-Zustandes und formulierten Bedarfen der Forschenden ein basaler Anforderungskatalog an einen SOLL-Prozess zum Forschungsdatenmanagement abgeleitet werden, der die FAIR Grundprinzipien (findable, accessible, interoperable, reusable) berücksichtigt.

Methoden

Für die Analyse des IST-Zustandes wurde ein standardisiertes Experteninterview erarbeitet. Eine Vorab-Version wurde an 2 Forschenden getestet. Ihrem Feedback entsprechend entstand die finale Version mit 41 Fragen (offene Fragen, Bewertung einzelner Aspekte auf einer Skala 1-10); die Ergebnisse der Vorabversion wurden nicht weiter ausgewertet.

Anschließend wurden 20 komplette Interviews (35-45 min) mit Forschern verschiedener Arbeitsgruppen der Klinik für Neurologie am UKJ telefonisch durchgeführt. Die Antworten wurden anonymisiert. Abgefragt wurden Aspekte zur Datenerhebung, -speicherung, -auswertung, der IT-Infrastruktur sowie allgemeine Aspekte (Forschungstätigkeit etc.). Bestandteil jedes Interviews war die klare Formulierung aktueller Probleme und Anforderungen. Bei jedem Interview wurde eine detaillierte Beschreibung des gesamten Ablaufs von der Datenerhebung bis zum Auswerten finaler Daten erhoben. Die Forschenden arbeiteten dabei an unterschiedlichsten Aspekten der Neurologie (u.a. Grundlagenforschung, Zellforschung, Mikroskopie, klinische Studien, Bildgebung, experimentelle Studien).

Entsprechend dem Konzept des PDCA-Zyklus [1] und der Prozessmanagementbrille nach BPM&O [2] wurden aus den

Bedarfen der Mitarbeiter konkrete Anforderungen abgeleitet und operative Prozessziele formuliert. Anschließend wurden konkrete Maßnahmen formuliert, um diese Ziele umzusetzen.

Ergebnisse

Auswertung des IST-Zustandes und Formulierung von Anforderungen an den SOLL-Prozess

Aus den insgesamt 20 Interviews konnten 217 Anforderungen abgeleitet werden, welche wiederum in 30 Anforderungen und 11 Hauptkategorien zusammengefasst werden konnten (s. *Abbildung 1, links*). Um die gestellten Anforderungen umzusetzen, wurden 10 Maßnahmen erarbeitet. (s. *Abbildung 1, rechts*).

Identifikation von Quick-Wins

1. Schaffung einer transparent dokumentierten Speicher/ Ordnerstruktur (15% aller Anforderungen)
2. Ernennung eines AG internen Datenbeauftragten (12% aller Anforderungen).

Rollen und Formulierung eines SOLL-Prozesses

Durch Analyse der Interviews bzw. der Anforderungen wurden eine Vielzahl von User-Stories formuliert, um die Modellierung eines konkreten Prozesses vorzubereiten. Hier ergaben sich folgende vier Rollen:

- Collector (erhebt die Daten)
- Analyst (wertet die Daten aus)
- Data Manager (unterstützt beim Datenmanagement)
- Projekt-Koordinator (leitet das Experiment).

Mit Blick auf den idealen Ablauf bei der Durchführung eines Forschungsprojektes wurde mit BPMN2.0 der erste Prototyp eines SOLL-Prozesses formuliert.

Diskussion

Anhand der Auswertung der Experteninterviews konnten verschiedene IST-Zustände unterschiedlicher Arbeitsgruppen erhoben werden. Wie erwartet, zeigte sich hier starke Heterogenität bei allen Schritten der Erhebung, Auswer-

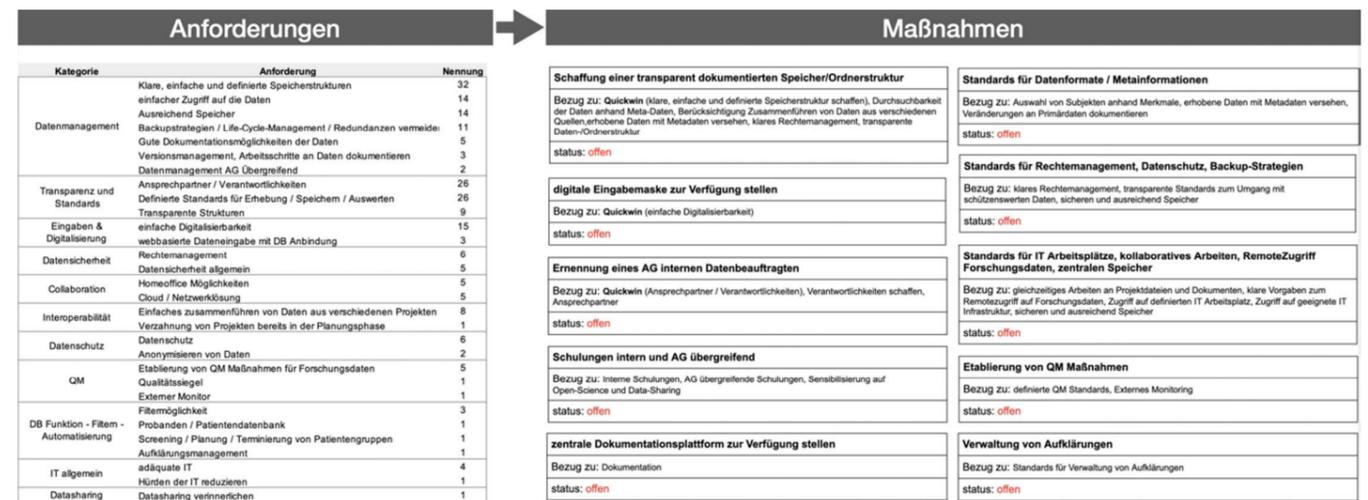


Abbildung 1: Anforderungen und daraus abgeleitete Maßnahmen

tung und Speicherung von Forschungsdaten. Dennoch gelang es, die aus den 20 Interviews erhobenen 217 Anforderungen in letztlich nur 31 zusammenzufassen und sie mit nur 10 konkreten Maßnahmen zu adressieren. Besonders relevant sind hier die Aspekte transparenter Strukturen, klarer Standards und eines konkreten Ansprechpartners. 27% aller Anforderungen lassen sich durch Etablierung eines Forschungsdatenbeauftragten sowie die Dokumentation von Abläufen zum Speichern und Ordnerstrukturen adressieren.

Der erarbeitete SOLL-Prozess kann nur als ein erster Entwurf dienen. Aus den Interviews ergab sich große Heterogenität bei allen Abläufen, welche sich teils auch nicht einfach ändern lassen (z.B. müssen Daten an einem Mikroskop gemessen werden und dann zur Auswertung an einen weiteren Rechner transportiert werden). Unabhängig davon ist der Vorteil der Rolle eines Daten-Managers bei der Entwicklung und Umsetzung von Standards innerhalb einer Forschungsgruppe erkennbar. Eine sinnvolle Integration könnten regelmäßige Kick-Off-Veranstaltungen zu Beginn und während eines laufenden Projektes sein, um das Datenkonzept vorzustellen und ggf. im laufenden Betrieb anzupassen.

Limitationen

Auch wenn viele unabhängige Forschungsgruppen untersucht wurden, ist aus dieser Umfrage kein generelles Bild der Forschungslandschaft an deutschen Universitätskliniken möglich. Der Umgang mit Forschungsdaten kann hier weder als besonders gut noch besonders schlecht bezeichnet werden. Auch ist, trotz eines breiten Spektrums an Forschungsschwerpunkten, nicht das ganze Spektrum der medizinischen Forschung vertreten gewesen.

Fazit

Die Autoren waren überrascht, wie viele Arten des Umgangs mit Forschungsdaten in der Praxis zu beobachten waren, wie wenig strukturiert bisher der Umgang ist und wie sehr man an einigen Punkten von klaren Abläufen profitieren könnte. Zusammenfassend zeigte sich klar, dass es einen enormen Bedarf für strukturiertes Forschungsdatenmanagement gibt.

Referenzen

- [1] Aguayo R. Dr. Deming: The American who taught the Japanese about quality. Simon and Schuster; 1991
- [2] Knuppertz T, Feddern U. Prozessorientierte Unternehmensführung: Prozessmanagement ganzheitlich einführen und verankern. Schäffer-Poeschel; 2011.

ToolPool Gesundheitsforschung – Ein Repository für Software und Dienste zur Unterstützung der klinischen und epidemiologischen Forschung

Autoren Matthias Löbe¹, Ronald Speer^{2,3}, Sebastian Stäubert¹ für das Kuratorium des ToolPool Gesundheitsforschung

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig
2. Medizinische Fakultät, Universität Leipzig
3. LIFE – Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen, Universität Leipzig

Einleitung und Zielstellung

Die medizinische Forschung arbeitet seit vielen Jahren standort- und fachübergreifend. Für die Planung und den Aufbau neuer Forschungsnetze und der entsprechenden IT-Infrastrukturen ist ein umfangreiches Wissen über die Bedürfnisse, aber auch über die verfügbaren Lösungen von großer Bedeutung. Gleichzeitig ist das akademische Forschungsumfeld geprägt von innovativen, maßgeschneiderten Lösungen, die trotz offenem Quellcode und offenen Lizenzen nach Projektende nur in sehr begrenztem Umfang gepflegt werden (können). Aufgrund der Vielzahl und Komplexität der Tools ist es für einen einzelnen Forscher kaum möglich, den Überblick über Aktualität, Einsatzbereitschaft und Marktdurchdringung eines Produktes zu behalten. So ist es in der Forschung häufig nötig, Anwendungen dritter Parteien zu nutzen, weil Ressourcen zur Eigenentwicklung fehlen und kommerzielle Produkte nicht verfügbar oder zu teuer sind. Dadurch besteht aber die Gefahr, dass bei der Nachnutzung von Werkzeugen Dritter ungeeignete, unsichere oder nicht mehr betreute Kandidaten ausgewählt werden, während bessere, sichere und aktuellere Entwicklungen nicht bekannt sind. Ziel des Projekts „Toolpool Gesundheitsforschung“ der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) ist der Aufbau einer Plattform „bewährter“ Lösungen.

Methoden

Der ToolPool Gesundheitsforschung (<https://www.toolpool-gesundheitsforschung.de>) setzt an diesem Problem an, indem er ein webbasiertes Repository aufbaut, in welches Artikel über Werkzeuge, Dienstleistungen, Konzepte oder Beratungsangebote eingestellt werden können. Dabei geht es nicht primär darum, alle Tools eines Forschungsgebietes vollständig abzudecken, sondern einen aktuellen Überblick über relevante Angebote zu geben, die von Dritten genutzt werden können und tatsächlich genutzt werden. Ein wichtiger Punkt ist der Nachweis der Nutzung der Lösung in produktiven Projekten über den entwickelnden Standort hinaus. Basierend auf einer umfassenden Nutzen- und Umweltanalyse wurde in mehreren Workshops ein Konzept aufbauend auf Personas [1]

entwickelt. Dieses bildete die Grundlage für die Beschreibung von Nutzungsszenarien und die Ausarbeitung der Anforderungsanalyse. In der Umsetzungsphase wurde das Konzept mit Hilfe eines externen Partners realisiert, der aufgrund seiner umfangreichen Erfahrungen mit ähnlichen Informationsportalen eine schnelle und funktionsreiche Lösung anbieten konnte. In der Evaluierungs- und Besetzungsphase wurde eine umfassende Validierung der technischen Plattform auf Basis der vorhandenen Informationsinhalte aus der TMF-Produktliste durchgeführt. Es folgte ein breiter Aufruf zur Teilnahme an den TMF-Mitgliedsnetzwerken. Das Portal wurde auf verschiedene Weise intern und extern präsentiert und um aktive Beteiligung geworben [2-4].

Ergebnisse

Als Ergebnis des beschriebenen Ansatzes wurde ein webbasiertes Portal realisiert. Die technische Basis ist das Content-Management-System Drupal. Drupal ist ein gut etabliertes System, das viele der erforderlichen technischen Funktionen wie Designvorlagen, Zusammenarbeit, rollenbasierte Zugriffskontrolle, Versionierung, Suchfunktion und andere unterstützt.

Folgende Zielgruppen werden durch das Portal besonders angesprochen: Koordinatoren/Manager eines medizinischen Forschungsnetzwerks, die für die Planung (z. B. Antragstellung) und den Aufbau von Infrastrukturen verantwortlich sind; IT-Beauftragte in medizinischen Forschungsverbundprojekten wie Medizininformatiker oder auch Ärzte, die sich auf IT-Fragen spezialisiert haben und eine schnelle Übersicht über ein Fachgebiet haben wollen; wissenschaftliche Mitarbeiter in medizinischen Forschungsprojekten, die keine IT-Spezialisten sind und aufbereitete Informationen zu den technischen, organisatorischen und rechtlich-ethischen Anforderungen und Nutzungsszenarien benötigen sowie Mitarbeiter von Förderorganisationen und Gutachter, die sich bspw. für die Akzeptanz laufender Projekte informieren wollen.

Der ToolPool Gesundheitsforschung ist bestrebt, den Bedürfnissen unterschiedlicher Stakeholder gerecht zu werden und

Produkt > Software
FAIR4Health Data Curation and Validation Tool
Dieses Produkt wird entwickelt und bereitgestellt von FAIR4Health

← ↻ 📄 🔔 ✎ **Kommentare**

Das Data Curation Tool ermöglicht das Hochladen von Daten aus CSV, Excel Dateien oder einer PostgreSQL Datenbank in einen FHIR-Endpoint. Das Tool bietet eine intuitive grafische Oberfläche, mit der die Daten auf beliebige FHIR-Profile des Endpoints gemappt werden können.

Produktdetails
Datum der Erstverfügbarkeit: 10.11.2020
Version/Versionsdatum: 1.2.7
Lizenzmodell: Apache-2.0 license
Preis: kostenlos
Support: Community
Technische Voraussetzungen: FHIR-Server, onFHIR, PostgreSQL, TypeScript, npm

↓ Release v1.2.7
↗ Apache License 2.0
↗ GitHub Page

Beschreibung
Sollen Daten aus CSV, Excel oder auch aus PostgreSQL Datenbanken zu einem FHIR-Profile gemappt werden kann das Data Curation Tool verwendet werden. Voraussetzung dafür ist ein FHIR-Server, auf dem die gewünschten FHIR-Profile installiert sind.
Das Data Curation Tool bietet eine grafische Oberfläche, in die Daten zu den FHIR-Profilen gemappt werden. Dabei erfordert das Erstellen der Mappings genau Kenntnisse der FHIR-Profile. Das Tool unterstützt auch komplexere Mappings zwischen verschiedenen Value Sets, wenn diese in einem Terminologie-Server bereitgestellt werden. Die erstellten Mappings können gespeichert und exportiert werden.
Nach Erstellung oder Import eines Mappings werden alle erstellten FHIR-Ressourcen gegen die Zielprofile validiert. Anschließend ermöglicht das Tool einen direkten Upload auf den FHIR-Server oder alternativ den Export von FHIR-Bündeln.

Das Produkt im Einsatz
Das Data Curation Tool entstand im Rahmen des von der Europäischen Union geförderten Horizon 2020 Projektes FAIR4Health. Mithilfe des Data Privacy Tool, des Data Curation Tool sowie der dazu gehörende FAIR4Health Plattform wurden zwei klinische Studien durchgeführt:

- Predicting 30-Day Readmission Risk for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through a Federated Machine Learning Architecture on Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable (FAIR) Data: Development and Validation Study
- Applying the FAIR4Health Solution to Identify Multimorbidity Patterns and Their Association with Mortality through a Frequent Pattern Growth Association Algorithm

Für diese Studien wurden die eigens erstellten FAIR4Health FHIR-Profile sowie onFHIR Server verwendet.

Unterstützung
Handbuch
Für das Data Curation Tool wurde ein Handbuch veröffentlicht.

Workshop
Zu der DMEA - Satellitenveranstaltung 2022 von GMDS und BVMI wurde ein Workshop zu den FAIR4Health Tools abgehalten. Die GitHub Seite des Workshops enthält Anleitungen mit Demodaten für das Data Privacy Tool und das Data Curation Tool.

YouTube
Im Rahmen des Final Assembly wurden das Data Privacy Tool, das Data Curation Tool sowie die dazu gehörende FAIR4Health Plattform ausführlich vorgestellt.

Erfahrungsberichte
+ Eigenen Erfahrungsbericht verfassen

Weitere Merkmale
This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 824666

Schlagworte
Authentifizierung Datenharmonisierung Datentransfer Metadaten Modellierung

Abbildung 1: Beispielhafter Eintrag für ein Softwareprodukt im ToolPool Gesundheitsforschung

grenzt sich damit von rein technologieorientierten Plattformen ab. Die Qualitätssicherung aller Einträge erfolgt bei Neueinträgen durch einen vereinbarten Katalog von Aufnahmekriterien, bei bestehenden Einträgen mindestens einmal jährlich durch eine spezielle Arbeitsgruppe. Der Nachweis der Relevanz kann z. B. durch konkrete Anwendungsszenarien, Anwendungsberichte von unbeteiligten Dritten, Hinweise in Publikationen oder durchgeführte Workshops erbracht werden. Ein wesentliches Alleinstellungsmerkmal ist der Erfahrungsaustausch. Das Portal bietet die Möglichkeit, zu jedem Produkt einen Erfahrungsbericht zu veröffentlichen. Dies hilft zukünftigen Nutzern bei der Entscheidung, ob das Produkt für ihre Anforderungen geeignet ist (siehe Abb. 1).

Ein besonderes Augenmerk lag auf der Implementierung von Community-Funktionen, die es TMF-Experten ermöglichen sollten, auf einfache Weise zu Einträgen beizutragen. Angemeldete Nutzer können einen Infokorb anlegen, um Produkte und andere Seiten zu markieren und sie mit Kollegen und Projektpartnern zu teilen. Darüber hinaus haben registrierte Nutzer die Möglichkeit, relevante Seiten zu abonnieren, um über inhaltliche Änderungen informiert zu werden. Ferner können die Nutzer Kommentare zu allen Produkteinträgen schreiben. Die Kommentare werden von einem Redaktionsteam moderiert.

Diskussion

Im Toolpool sind mit Stand Januar 2022 nur 79 Lösungen vertreten. Diese Zahl reicht nicht aus, um dem Anspruch einer relevanten Informationsquelle zu genügen. Aus diesem Grund wird die inhaltliche Basis aktuell durch Einbeziehung neuer Redakteure deutlich erweitert. Insbesondere in den aktuellen nationalen Förderinitiativen in Deutschland, wie im SMITH-Konsortium bzw. der Medizininformatik-Initiative allgemein, werden umfangreiche Lösungen entwickelt oder existierende Werkzeuge konfiguriert und eingesetzt.

Referenzen

- [1] Cooper A. *The inmates are running the asylum: Why high-tech products drive us crazy and how to restore the sanity*. 6. [print.]. Indianapolis, Ind.: Sams; 2006.
- [2] Drepper J, Schütt A, Schepers J. *Konzept für ein Informationsportal zur IT in der klinischen Forschung*; 2015.
- [3] Drepper J, Semler SC, Hrsg. *IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung: Aktueller Stand und Handlungsbedarf 2015* [Verfasst und vorgelegt vom IT-Reviewing-Board der TMF]. Berlin: AKA; 2016.
- [4] Löbe M, Bialke M, Bienzeisler J, Drepper J, Ganslandt T, Haderer S et al. *ToolPool Gesundheitsforschung - A Repository for Software and Services Focused on Supporting Clinical and Epidemiological Research. Studies in health technology and informatics 2022; 293:19–27. doi: 10.3233/SHTI220342.*

FAIR Metadaten zur Beschreibung der Auffindbarkeit von Datensätzen

Autoren Matthias Löbe¹, Christian Henke², Alessandra Kuntz², Ulrich Sax², Alfred Winter¹, sowie die Taskforce Metadaten der Medizininformatik-Initiative³

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig
2. Institut für Medizinische Informatik, Universitätsmedizin Göttingen
3. TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.

Einleitung und Zielstellung

Die Nachnutzung medizinischer Daten aus Forschung und Versorgung ist das erklärte Ziel vieler aktueller Bemühungen, auch der Medizininformatik-Initiative (MII). In der laufenden Förderphase stand primär der Aufbau der Datenintegrationszentren (DIZ) im Fokus und damit die Anbindung der klinischen Primärsysteme, die Transformation in die Strukturen des abgestimmten Kern-datensatzes und das Befüllen der Datenspeicher, z. B. der FHIR-Server. Die schwierige und in diesem Maßstab noch nicht versuchte Aufgabe erlaubte noch keine Nutzung der Datenkörper über prototypische Abfragen im Rahmen der MII-Projectathons hinaus. Kleinere Datenausleitungsprojekte wurden an der eigentlichen Informationsinfrastruktur vorbei bedient.

Inzwischen ist jedoch die Mehrzahl der DIZ an die zentralen Strukturen des Forschungsdatenportals Gesundheit (FDPG) angeschlossen und auch die organisatorischen Rahmenbedingungen zur Annahme von Anträgen auf Datennutzung und zur Bereitstellung der Daten wurden etabliert. Mit der nun möglichen Automatisierung wird auch die Zahl der Datennutzungsprojekte deutlich zunehmen und damit die Notwendigkeit der Verwaltung und Beschreibung der Datensätze durch repräsentative Metadaten. So sollten aus Gründen der Nachverfolgbarkeit und Reproduzierbarkeit ausgeleitete Datensätze archiviert und ggfs. weiteren interessierten Forschern zugänglich gemacht werden. Ein abgestimmtes Metadatenschema würde Datensätze hinsichtlich relevanter Faktoren (enthaltener Datenkranz, Aktualität, Lizenzen, Länge des Datenerhebungsintervalls, Anzahl enthaltener Samples) erkennbar und vergleichbar machen. Vorerfahrungen aus dem Leipzig Health Atlas (LHA) [1] belegen die Notwendigkeit solcher Metadaten für effiziente Such- und Filteroptionen. Andererseits muss der Aufwand für die Bereitstellung der Metadaten in einem gesunden Verhältnis zum Nutzen stehen, da die datenproduzierenden Stellen nicht direkt von der Bereitstellung profitieren. Die Problematik wird sich verstärkt auch auf anderen Gebieten,

wie der Berichtspflicht der DIZ (intern), der Bereitstellung von Datenpaketen für Infrastrukturen wie der European Open Science Cloud (EOSC), dem Europäischen Raum für Gesundheitsdaten (EHDS) oder als Anhang für wissenschaftliche Publikationen (Datenpublikationen) stellen, wo die eigentlichen Datensätze sicher und dauerhaft im DIZ verbleiben. Nicht zuletzt sollen im Zuge der Bemühungen für eine Stärkung der Patientenpartizipation Beitragende über die Verwendung ihrer Daten informiert werden, was in der MII im Broad Consent festgelegt wurde.

Methoden

Die Entwicklung des Metadatenschemas (MDS) verfolgte verschiedene Ziele. Erstens sollte es vom Umfang her überschaubar und damit auch für Nichtexperten handhabbar sein, weil nicht davon ausgegangen werden kann, dass Datenproduzenten nennenswerte Ressourcen in die Auszeichnung mit Metadaten investieren werden. Daher kommen vor allem solche Datenelemente in Frage, die instantan beigebracht werden können. Auf der anderen Seite wurde untersucht, welche Metadaten für die potenziellen Datenkonsumenten besonders interessant sind. Hier wurden existierende Datenrepositorien im internationalen Kontext recherchiert und ausgewertet. Die dritte wesentliche Achse stellt die Einbettung der Datenelemente in bestehende (gröbere) Metadatenschemata dar, um nicht eine proprietäre Lösung zu erstellen, deren Durchdringung in der Community nicht wahrscheinlich wäre. Zusätzlich lassen sich dadurch leicht maschinenlesbare Serialisierungen in populären Formaten wie JSON oder RDF realisieren, die dann als API exponiert werden können. Ein wichtiger Punkt ist die Beachtung der FAIR-Prinzipien, insbesondere die Verwendung community-konsentierter Vokabulare und Wertelisten.

Wesentliche Arbeiten wurden im Rahmen des DFG-Projekts NMDR2 durchgeführt; dabei wurde neben der Beschreibung von Datensätzen auch die Datenqualität und die Provenance (Datenherkunft) betrachtet und entsprechende Vokabulare erstellt [2].

Ergebnis

Das entstandene MDS umfasst 27 Elemente in 7 Domänen (Bezeichnung und Definition, Identifikation, Datum und Zeit, Personen und Rollen, Zugriff und Nutzung, Repräsentation, Kontext). Als relevantes Basismetadatenschema wurde das W3C Data Catalog Vocabulary (DCAT) genutzt, welches eine große Verbreitung in Forschungsdatenmanagementsystemen gefunden hat, allerdings nur im Einzelfall im Bereich der Medizin [3]. Einflussreich waren auch Dublin Core und DataCite. Die 27 Elemente decken aus Sicht der Autoren die geforderten relevanten Domänen ab und wurden in der Taskforce Metadaten bzw. der AG Interoperabilität der MII diskutiert bzw. vorgestellt. Eine umfassende Evaluierung steht jedoch aus.

Eine Implementierung des Schemas ist aktuell noch nicht erfolgt. Es ist geplant, die Spezifikation den DIZ und dem FDPG zur Kommentierung vorzulegen und eine MII-übergreifende Version abzustimmen. Des Weiteren sollen die Arbeiten in die Nationale Forschungsdateninfrastruktur für personenbezogene Gesundheitsdaten (NFDI4Health) eingebracht werden. Die Erwartung ist, dass hier die Vorteile einer domänenneutralen Einbettung über DCAT wegen dem Querbezug zu anderen NFDIs deutlich zum Tragen kommen. Eine weitere Anwendung erfolgt in der HL7 Arbeitsgruppe FHIR for FAIR, welche einen Implementierungsleitfaden erstellt (<http://hl7.org/fhir/uv/fhir-for-fair/>), der die Auffindbarkeit von Forschungsvorhaben und Datensätzen standardisieren und verbessern soll.

Ausblick

In Deutschland existieren viele Forschungsdatenzentren und Forschungsvorhabensregister, die zum allergrößten Teil nur von menschlichen Anwendern nutzbar sind, die einerseits bereit sind, sich in die unterschiedlichen Kataloge einzuarbeiten und andererseits diese Repositorien überhaupt erst einmal kennen. Der Aufwand für Pflege und Nutzung ist hoch. Wünschenswert im Sinne der Nachnutzung von Forschungsdaten, wie sie auch von den Förderern immer stärker thematisiert wird, sind klare, maschinenlesbare Metadaten und Wertelisten, die eine automatisierte, föderierte Suche nach Datensätzen unterstützen. Darauf aufbauend müssen Werkzeuge entwickelt werden, die solche Metadaten intuitiv erfassen oder deduktiv erschließen und über Schnittstellen nutzbar machen, ohne epische Erfassungsmasken vorauszusetzen.

Referenzen

[1] Kirsten T, Meineke F, Löffler-Wirth H, Uciteli A, Beger C, Stäubert S et al. *The Leipzig Health Atlas – An open platform to present, archive and share bio-medical data,*

analyses and models online. Methods Inf Med 2022. doi: 10.1055/a-1914-1985.

[2] Henke C, Graf L, Kuntz AS, Sax U, Löbe M, Ulrich H. *The Way Data Flows: Current Provenance Options in Collaborative Research [German Medical Science GMS Publishing House]. 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS), 13. Jahreskongress der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) 2022. doi: 10.3205/22GMDS023.*

[3] Löbe M, Ulrich H, Beger C, Bender T, Bauer C, Sax U et al. *Improving Findability of Digital Assets in Research Data Repositories Using the W3C DCAT Vocabulary. Studies in health technology and informatics 2022; 290:61–5. doi: 10.3233/SHTI220032.*

[4] Martinez-Garcia A, Cangoli G, Chronaki C, Löbe M, Beyan O, Juehne A et al. *FAIRness for FHIR: Towards Making Health Datasets FAIR Using HL7 FHIR. Studies in health technology and informatics 2022; 290:22–6. doi: 10.3233/SHTI220024.*

Patient Journey Modeling zur menschen- und maschinenlesbaren Operationalisierung unerwünschter arzneimittelbezogener Ereignisse am Beispiel des unerwünschten Ereignisses gastrointestinale Blutung

Autoren Daniel Neumann¹, Anna Böhmer²

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig
2. Pharmazeutisches Institut, Abteilung Klinische Pharmazie, Universität Bonn

Einleitung und Zielstellung

Im Rahmen des POLAR-Projektes [1] wurden Ausleitungskampagnen durchgeführt, um in fünf definierten Teilprojekten diverse pharmakologisch-pharmazeutische Fragestellungen beantworten zu können. Jede Ausleitungskampagne bestand aus einer lokalen statistischen Auswertung und einer zentrenübergreifenden Meta-Analyse für jede Fragestellung. Im Rahmen der Durchführung wurden Diskrepanzen zwischen der erwarteten und der tatsächlich vorliegenden Datenstruktur, Datenqualität und dem Datenumfang aufgedeckt. Es hat sich im Laufe der Entwicklung des Projektes also gezeigt, dass eine normative Vorgabe der abgefragten Daten und der Relationen zwischen diesen besser kommuniziert werden muss. Dies ist notwendig, um an den Standorten eine bessere Interpretation der Daten und vor allem der zeitlichen Zusammenhänge zu ermöglichen. Es können zudem bisher longitudinale Abhängigkeiten auf Grund fehlender oder unscharf dokumentierter Zeitstempel nur schwer abgebildet und daher auch nur schwer kommuniziert werden. Um die Datenabfragen im Rahmen der Ausleitungskampagnen zu strukturieren und verständlicher zu machen [2][3], haben wir BPMN [4] und DMN Modelle [5] erstellt, welche zugleich die erwartete Versorgungsdokumentation zu abzufragender FHIR-Variable definieren.

Methoden

Anhand der Beschreibungen einer wissenschaftlichen Mitarbeiterin des POLAR-Projekts wurde der Aufenthalt einer Patientin/eines Patienten mit einer während des Krankenhausaufenthalts auftretenden gastrointestinalen Blutung in Form eines "Patient Journey" (PJ)-Modells dargestellt (vgl. Abbildung 1). Hierbei wird eine Patientin/ein Patient ins Krankenhaus aufgenommen. Bei der Aufnahme erfolgt eine Anamnese, wodurch die Medikation und die Erkrankungen des Patienten/der Patientin sowie gegebenenfalls Laborwerte erfasst werden. Durch die hierdurch anfallenden Daten kann der Patient bereits bei Aufnahme auf das Vorliegen einer Blutung überprüft

werden. Während des Aufenthalts werden weitere Diagnosen gestellt (vgl. Abbildung 2), weitere Arzneimittel verabreicht und diverse Laborwerte bestimmt. Anhand der hierdurch anfallenden Daten erfolgt ein kontinuierliches Monitoring im Hinblick auf eine gastrointestinale Blutung anhand eines hierfür aufgestellten Algorithmus. Erkennt dieser Algorithmus eine Blutung, wird durch die behandelnden Ärzte abgeklärt, ob wirklich eine Blutung vorliegt. Hierdurch entstehen weitere Daten durch Laborwertbestimmungen, Eingabe von Diagnosen und Arzneimittelgaben. Die Patientin/der Patient wird so lange auf eine mögliche Blutung überwacht, bis sie/er entlassen wird.

Ergebnisse

Das durch die wissenschaftliche Mitarbeiterin beschriebene PJ-Modell konnte durch BPMN und DMN als Entscheidungsregel-Tabelle modelliert werden. Ein Mapping der abzufragenden Variablen des Algorithmus für gastrointestinale Blutungen auf die entsprechenden FHIR-Ressourcen konnte ebenfalls realisiert werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Algorithmen zur Detektion eines unerwünschten Ereignisses durch DMN-Modelle maschinenlesbar operationalisierbar sind.

Diskussion

Die Modellierung hat dabei geholfen, die logischen Abhängigkeiten inhaltlich zu strukturieren und die Identifikationsalgorithmen zur Detektion von unerwünschten Ereignissen auf ihre logische Fehlerfreiheit zu überprüfen. Der Export als strukturiertes und annotiertes XML ermöglicht zukünftig, die Datenabfragen inhaltlich unabhängig zu entwickeln und die inhaltliche Entwicklung den Domänenexperten, wie hier den Pharmakologen, zu überlassen.

Weiterführend wird für das maschinenlesbare Modell der DMN ein Wrapper entwickelt, der die XML-Struktur direkt als FHIR-Query einbinden kann. Hierfür wird es notwendig

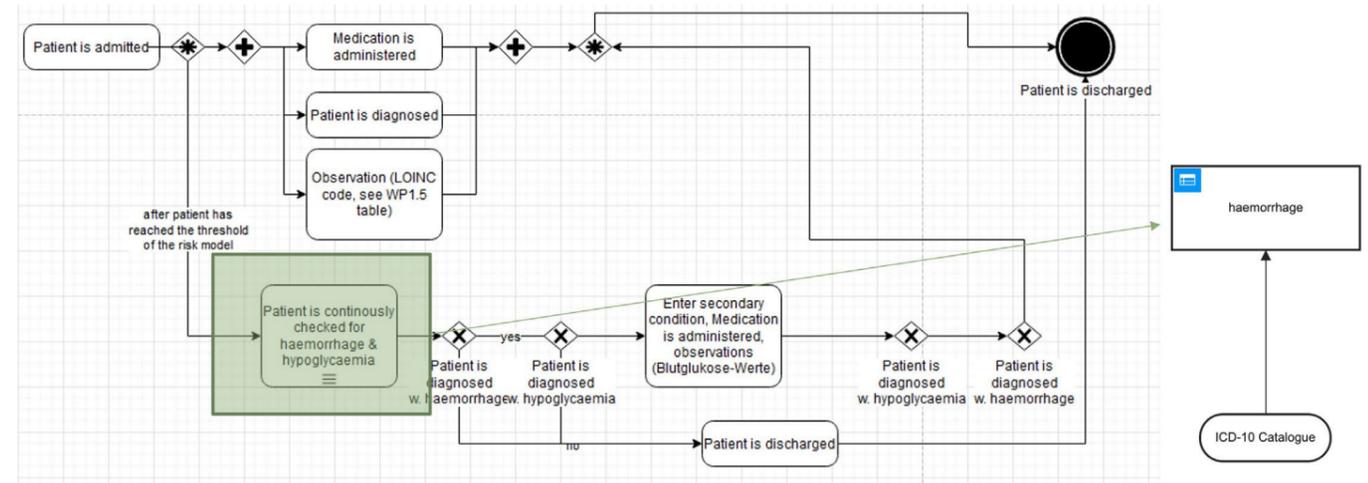


Abbildung 1: Verknüpfung zwischen PJ modelliert als BPMN verknüpft zum Entscheidungsmodell Blutung

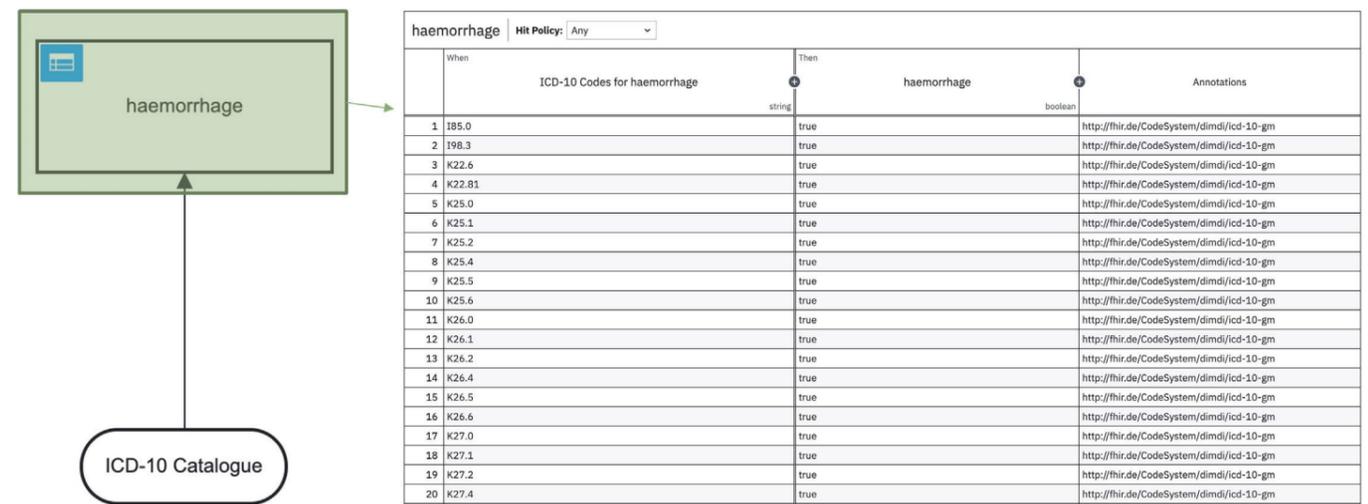


Abbildung 2: Beispiel einer einfachen und strukturierten Regeldefinition zur Identifikation von Blutung

werden, dass schon im Modellierungsprozess die benötigten FHIR-Ressourcen und deren Befüllung annotiert werden. Dies bringt die Möglichkeit mit, Prozessmodelle, wie oben am Beispiel der Abfrage von Datenpunkten zur Erstellung von Risikomodelle, mit Hilfe von Process Mining Algorithmen auf longitudinale Validität zu überprüfen. Hierfür wird zukünftig die Verbindung zwischen den bestehenden Process Mining Ansätzen und dem normativen Modell anhand der FHIR-Annotationen in den BPMN-Events hergestellt. Dadurch können perspektivisch bereits bei der Aufnahme durch die Anamnese erfasste Informationen direkt in ein Risikomodelle zur Vorhersage des unerwünschten (Arzneimittel-)Ereignisses einfließen. Hiermit könnten Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für solche bereits vorbeugend überwacht werden und anhand der Entscheidungsmodelle eine rechtzeitige Bemessung und Bewertung der Graduierung der Risikofaktoren stattfinden.

Referenzen

- [1] Scherag, André; Andrikyan, Wahram; Dreischulte, Tobias; Dürr, Pauline; Fromm, Martin; Gewehr, Jan; Jaehde, Ulrich; Kesselmeier, Miriam; Maas, Renke; Thürmann, Petra A.; Meinel, Frank; Neumann, Daniel; Palm, Julia; Peschel, Thomas; Räscher, Editha; Schulze, Susann; Thalheim, Torsten; Wendt, Thomas; Löffler, Markus (2022): "POLAR – „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen Und Risiken“ – Wie Können Daten Aus Der Stationären Krankenversorgung Zur Beurteilung Beitragen?"
- [2] Curry J, McGregor C, Tracy S. A communication tool to improve the patient journey modeling process. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006;2006:4726-4730. doi:10.1109/IEMBS.2006.259481
- [3] Halvorsrud et al. (2019): "Managing Complex Patient Journeys in Healthcare.", doi: 10.1007/978-3-030-00749-2_19
- [4] <https://www.omg.org/bpmn/index.htm>
- [5] <https://www.omg.org/dmn/>

Struktursuche in pharmazeutischen Fachinformationen zur maschinenlesbaren Abbildung von AMTS-relevanten Informationen

Autoren Franz Matthies¹, Daniel Neumann¹

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig

Einleitung und Zielstellung

Im Laufe der letzten Jahre haben sich mehrere Möglichkeiten pharmazeutische Fachinformationen darzustellen herauskristallisiert. Die pharmazeutischen Fachinformationen beruhen auf den Erkenntnissen der klinischen Anwendung. Für die Abbildung dieser Erkenntnisse zur weiteren Verarbeitung hat sich jedoch bis heute kein einheitlich geeignetes Vorgehen etabliert. Das bedingt auch, dass nicht nur die maschinelle Interpretierbarkeit der durch pharmazeutische Hersteller bereitgestellten Informationen problematisch ist, sondern auch die klinische bzw. menschliche Interpretierbarkeit [1].

Aus diesem Grund ist es notwendig eine Informationsstruktur zu finden, auf denen pharmazeutische Fachinformationen abgebildet (z. B. als Entscheidungsregeln, Modelle, Ontologien) werden können. Ziel ist es also die AMTS (Arzneimitteltherapiesicherheit)-relevanten Informationen, wie die Wechselwirkungen, Kontraindikationen und Dosierungsangaben, in den Fachinformationen zu finden. Die gefundenen Fachinformationen sind so zu strukturieren, dass diese maschinell interpretierbar sind und schlussendlich daraus FHIR-Queries gebildet werden können. Dieses Vorgehen soll dabei unterstützen die maschinelle Verarbeitung der Fachinformationen zu fördern und eine Grundlage für Beschreibungsmodelle von AMTS-Informationen darstellen.

Methoden

In einem ersten grundständigen Ansatz haben wir frei verfügbare textuelle Daten der Gelben Liste¹ genommen sowie Hersteller-Produktinformationen aus der MMI-Datenbank, um einen prä-annotierten Korpus pharmazeutischer Texte für ca. 600 Präparate und ihre Haupt-Inhaltsstoffe zu generieren. Die Gelbe Liste umfasst unter anderem Informationen zu Wirkstoffen (>10.000), Wirkstoffgruppen, Präparaten (>110.000) etc. Mit herkömmlichen Web-Crawl-Mechanismen haben wir zum einen die Texte an sich extrahiert und darüber hinaus mittels der Analyse vorhandener html-Tags einige medizinisch-pharmazeutisch relevante Entitäten identifiziert. Diese Tags werden von den Autor*innen gesetzt, um Referenzen auf Entitäten innerhalb der

Gelbe-Liste-Datenbanken zu erzeugen. Somit umfassen die Texte schon eine gewisse Anzahl an Metadaten, die wir nutzen können; unter anderem Wirkstoffe, Krankheiten oder Wirkstoffgruppen.

In einem zweiten Schritt haben wir einen Gazetteer-Ansatz angewandt, um weitere Verweise auf Wirkstoffe und Krankheiten zu extrahieren. Dabei stammen die Informationen zu den Krankheiten aus der Gelben Liste Datenbank und decken somit nur die Informationen ab, die nicht von den Autor*innen gesetzt wurden. Dieses Vorgehen ist aber auch noch durch weitere Terminologien/Wörterbücher ergänzbar; z. B. ICD-10-Terme. Den Wirkstoff-Gazetteer wiederum haben wir aus der entsprechenden MMI-Datenbank erzeugt.

Ein letzter Schritt, der noch ohne spezielle Sprachmodelle² auskommt, aber verhältnismäßig produktiv für die vorliegende Art kuratierter Texte ist, beinhaltet die Verwendung von regulären Ausdrücken, um weitere relevante Informationen im Hinblick auf Medikationsbeschreibungen zu identifizieren. Diese umfassen die Nennung von Dosierungsangaben, die Angabe der Vergabedauer, den Modus der Vergabe sowie Spezifizierung für bestimmte Altersgruppierungen.

Schritt 2 und 3 wurden ähnlich schon bei der Erstellung eines klinischen Dokumentenkorporus angewandt [2].

Ergebnis

Wir haben einen Workflow skizziert, mit dem mittels einfacher NLP-Verfahren viele grundlegende, relevante medizinisch-pharmazeutische Entitäten aus standardisierten pharmazeutischen Fachinformationen extrahiert werden konnten. Die Ergebnisse sind jedoch nur exemplarisch ausgewertet worden und eine qualitative Prüfung durch Pharmazeut*innen/Pharmakolog*innen ist im nächsten Schritt notwendig, um die Güte des Verfahrens einzuschätzen.

Diskussion

Nach einer ersten Plausibilisierung der gefundenen Annotationen haben sich konkrete Probleme hervor getan:

1. Die Einschätzung, welche Informationen in den annotierten Entitäten fehlen, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht einzuschätzen. Hier benötigt es klinisches als auch pharmazeutisch/pharmakologische Fachwissen.
2. Wirkstoffgruppen werden häufig herangezogen, um tiefgreifendere Beschreibungen abzubilden. Es gibt jedoch keinen international anerkannten Katalog der alle Wirkstoffgruppen nach aktuellem Erkenntnisstand vollumfassend zusammenfasst.
3. Auch sind teilweise internationale Bezeichnungen zu finden, was das textuelle Mapping auf konkrete Wirkstoffe erschwert.
4. Ein großes technisches Augenmerk liegt auf der Verknüpfung zwischen den Entitäten. Hier ist es notwendig, dass z. B. Dosierungen eben nicht nur den Medikamenten, sondern auch der zu verabreichenden Häufigkeit und dem hierfür zugrundeliegenden Phänotypen (z. B. Erwachsene ab 65 Jahren, Kinder bis 8 Jahren) zugeordnet werden können.
5. Darauf aufbauend ist die Abbildung der multidimensionalen Abhängigkeit aus Laborwerten, anderen Medikamenten und deren Dosierungen bisher in keiner strukturierten Form vorhanden. Damit werden AMTS-Informationen bisher als Regelwerk aufgestellt und auch als eigenständiges Programm entwickelt.

Diese Hindernisse erfordern eine qualitative Analyse durch Domänenexperten und gleichzeitig wäre tiefgreifendere Forschung im Bereich der Meta-Annotationen sowie der maschinen-verarbeitbaren AMTS-spezifischen Abbildung von Informationen notwendig.

Referenzen

- [1] Weisbach L, Schuster AK, Hartmann M, Fromm MF, Maas R, Farker K. *Inconsistencies and Ambiguities in Liver-Disease-Related Contraindications-A Systematic Analysis of SmPCs/PI of Major Drug Markets. J Clin Med. 2022;11(7):1933. Published 2022 Mar 30. doi:10.3390/jcm11071933*
- [2] Hahn, Udo & Matthies, Franz & Lohr, Christina & Löffler, Markus. (2018). 3000PA-Towards a National Reference Corpus of German Clinical Language. *Studies in health technology and informatics. 247. 26-30.*

¹ <https://www.gelbe-liste.de/>

² *Als Sprachmodelle bezeichnen wir maschinell erlernte Modelle, die bspw. bestimmte Entitäten in einem Text automatisch extrahieren können. Diese sind jedoch grundsätzlich nur unter hohem Aufwand (an Rechenkapazität und/oder Erzeugung menschlich annotierter Goldstandards) zu bekommen.*

From bacterial isolates to antibiotic resistograms – Towards an automated detection of recently acquired antibiotic resistance genes (ARGs) using machine learning

Autoren Josefa Welling¹, Sultan Imangaliyev¹, Simon Magin¹, Jan Kehrmann², Ivana Kraiselburd¹, Folker Meyer¹

Affiliation 1. Institute for Artificial Intelligence in Medicine, University Hospital Essen, Department of Medicine, University of Duisburg-Essen
2. Institute for Medical Microbiology, University Hospital Essen, Department of Medicine, University of Duisburg-Essen

Introduction

The prevalence of antibiotic resistant bacteria is increasingly leading to a growing number of fatalities annually [1]. It is assumed by the WHO that this trend will continue [2]. In combination with only a few newly developed antibiotic agents, this leads to a situation that poses great threats to human health [3]. Rapid, accurate detection of antibiotic resistance is required to determine an appropriate antibiotic therapy. Current methods are solely based on cultivation and therefore only test a limited number of antibiotics. Our aim is to produce a detailed resistogram that will support the physicians to find a suitable treatment and render therapy more effective. Notably this requires the use of a personalized medicine approach to include known and hitherto unknown antibiotic resistance genes (ARGs) that have been horizontally transferred and thus do not appear in the ARG specific databases. We are training a machine learning classifier to reliably identify those recently transferred genes.

Methods

For high-fidelity, rapid determination of antibiotic resistance, we are developing a fully automated Snakemake workflow for genome analysis. Snakemake is a workflow management system to ensure the production of scalable and reproducible data [4]. Our genome analysis is based on a combination of short and long reads generated by Illumina and Oxford Nanopore sequencing of bacterial isolates. The workflow itself includes a comprehensive set of QC tools (Cutadapt [5], Porechop [6], the FASTX-Toolkit [7] and NanoFilt [8]). Reports on the quality of the reads are created by FastQC [9] and NanoQC [8]. Once processed, reads are used for a hybrid genome assembly by Unicycler [10] and finally CheckM [11] is integrated for assembly completeness control. After assembly, genes are predicted and annotated using the well established Prokka

[12] approach. In addition, Abricate [13] is applied, which screens the genome assembly for known ARGs using various ARG specific databases such as ARG-ANNOT [14] and CARD [15].

This workflow is embedded in a continuous integration and continuous delivery (CI/CD) environment. In this type of production environment the software development and maintenance process is assisted by automation, testing and monitoring, resulting in reliable and functioning software, producing reproducible and credible data.

In order to additionally identify newly acquired ARGs we are currently working on a machine learning classifier to reliably detect recent transferred genes. We use a parametric approach, with features such as GC content and GC skew, because this is more likely to indicate recent transfers than a phylogenetic approach [16]. The Escherichia coli K12 dataset from the HGT-DB [17] was used to train a Histogram-based Gradient Boosting Classifier [18]. As expected, the class of horizontally transferred genes is significantly smaller, resulting in an unbalanced data set. To compensate for this, higher weights were assigned to the HGT-positive samples. The hyperparameters of the model were optimized by applying GridSearchCV [18].

Results and Discussion

We have already assembled and analyzed 12 complete genomes with the workflow described above. The best model so far achieved an average ROC AUC of 0.990 for the cross validation of the training set and a ROC AUC of 0.959 for the test set. These ROC AUC values indicate trustworthy predictions without overfitting the training data. When testing this model on other datasets from HGT-DB, the results vary widely. The model produces credible results for a different Escherichia coli strain

(ROC AUC 0.929) and a Bacillus subtilis strain (ROC AUC 0.748). However, the model currently fails to predict the transferred genes of an Haemophilus influenzae strain (ROC AUC 0.419).

Outlook

The next steps include the improvement and generalization of the machine learning classifier. For this purpose we want to broaden the training set with different organisms from the HGT-DB database. The resulting model will then be used to classify all genes of the assemblies generated with the workflow. Taking all the results together we will create a detailed resistogram with known ARGs and recently acquired new ARGs. Furthermore we will extend the workflow to metagenomic sequencing data to work directly with a patient sample and skip the time-consuming cultivation.

Conclusively, this workflow will rapidly provide the physicians detailed information to select an appropriate treatment. This should avoid the unnecessary use of broad-spectrum antibiotics and thus help fight the spread of antibiotic resistance.

References

- [1] J. L. Martinez and F. Baquero, „Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space,” *Ups J Med Sci*, vol. 119, no. 2, pp. 68-77, 2014, doi: 10.3109/03009734.2014.901444.
- [2] WHO, „Global action plan on antimicrobial resistance,” 2015.
- [3] ECDC, „Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2019,” 2020.
- [4] J. Koster and S. Rahmann, „Snakemake--a scalable bioinformatics workflow engine,” *Bioinformatics*, vol. 28, no. 19, pp. 2520-2, 2012, doi: 10.1093/bioinformatics/bts480.
- [5] M. Martin, „Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads,” *EMBnet.journal*, vol. 17, no. 1, p. 10, 2011, doi: 10.14806/ej.17.1.200.
- [6] R. R. Wick, „Porechop.” <https://github.com/rrwick/Porechop>
- [7] G. J. Hannon, „FASTX-Toolkit.” http://hannonlab.cshl.edu/fastx_toolkit
- [8] W. De Coster, S. D’Hert, D. T. Schultz, M. Cruts, and C. Van Broeckhoven, „NanoPack: visualizing and processing long-read sequencing data,” *Bioinformatics*, vol. 34, no. 15, pp. 2666-2669, 2018, doi: 10.1093/bioinformatics/bty149.
- [9] S. Andrews, „FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data.” <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>

- [10] R. R. Wick, L. M. Judd, C. L. Gorrie, and K. E. Holt, „Unicycler: Resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads,” *PLoS Comput Biol*, vol. 13, no. 6, p. e1005595, 2017, doi: 10.1371/journal.pcbi.1005595.
- [11] D. H. Parks, M. Imelfort, C. T. Skennerton, P. Hugenholtz, and G. W. Tyson, „CheckM: assessing the quality of microbial genomes recovered from isolates, single cells, and metagenomes,” *Genome Res*, vol. 25, no. 7, pp. 1043-55, 2015, doi: 10.1101/gr.186072.114.
- [12] T. Seemann, „Prokka: rapid prokaryotic genome annotation,” *Bioinformatics*, vol. 30, no. 14, pp. 2068-9, 2014, doi: 10.1093/bioinformatics/btu153.
- [13] T. Seemann, „Abricate.” <https://github.com/tseemann/abricate>
- [14] S. K. Gupta et al., „ARG-ANNOT, a new bioinformatic tool to discover antibiotic resistance genes in bacterial genomes,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, no. 1, pp. 212-20, 2014, doi: 10.1128/AAC.01310-13.
- [15] B. Jia et al., „CARD 2017: expansion and model-centric curation of the comprehensive antibiotic resistance database,” *Nucleic Acids Res*, vol. 45, no. D1, pp. D566-D573, 2017, doi: 10.1093/nar/gkw1004.
- [16] S. Garcia-Vallve, A. Romeu, and J. Palau, „Horizontal gene transfer in bacterial and archaeal complete genomes,” *Genome Res*, vol. 10, no. 11, pp. 1719-25, Nov 2000, doi: 10.1101/gr.130000.
- [17] S. Garcia-Vallve, E. Guzman, M. A. Montero, and A. Romeu, „HGT-DB: a database of putative horizontally transferred genes in prokaryotic complete genomes,” *Nucleic Acids Res*, vol. 31, no. 1, pp. 187-9, 2003, doi: 10.1093/nar/gkg004.
- [18] F. Pedregosa et al., „Scikit-learn: Machine Learning in Python,” *Journal of Machine Learning Research*, vol. 12, pp. 2825-2830, 2011.

Aufbau und Etablierung der eHealth-Suite im Rahmen des SMITH-Projektes

Autoren Sven Ewert, Dino Hasanbegovic, Christian Westerhoff, Christian Preukschars, Marcel Schmiemann

Affiliation März AG Internetwork Services AG

Einleitung und Zielstellung

Das SMITH-Konsortium verfolgt als eines von vier Konsortien der Medizininformatik-Initiative (MII) das Ziel, Patientendaten, die während eines Klinikaufenthaltes entstehen, standortübergreifend digital zu vernetzen und somit der klinischen und biomedizinischen Forschung zugänglich zu machen. Ein wesentliches Ziel des SMITH-Konsortiums ist die Verbesserung der individuellen Patientenversorgung durch innovative IT-Lösungen.

Zur Unterstützung dieses Ziels hat die März AG eine Interoperabilitätsplattform entwickelt. Die eHealth Suite setzt sich aus Standardkomponenten des InterSystems HealthShare Produktportfolios sowie den durch März entwickelten Komponenten zusammen. Mit den bereitgestellten eHealth Suite ist März AG in der Lage, Interoperabilitätsszenarien und Innovationsprojekte umzusetzen. Mit der eHealth Suite ist eine Plattform entwickelt worden, die zur Abbildung diverser Use Cases im Rahmen des Forschungskonsortiums SMITH genutzt werden kann.

Methoden

Der Beginn der Projektumsetzung wurde maßgeblich durch die gemeinsame Erarbeitung von technisch-fachlichen Konzepten durch Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Datenintegrationszentren der Universitätskliniken und der März AG bestimmt. Anhand definierter funktionaler und nicht-funktionaler Anforderungen im Kontext eines Leistungskataloges konnten im Rahmen von Projektarbeitsgruppen verschiedene fachliche Konzepte erarbeitet, sowie eine parallele technische Umsetzung und Schulung der zukünftigen Endanwender erfolgen. Hierdurch wurden die Voraussetzungen für die erfolgreiche Umsetzung klinischer Use Cases wie z.B. ASIC ("Algorithmic Surveillance in Intensive Care") oder HELP ("Hospital-wide Electronic Medical Record Evaluated Computerised Decision Support System to Improve Outcomes of Patients With Staphylococcal Bloodstream Infection") geschaffen.

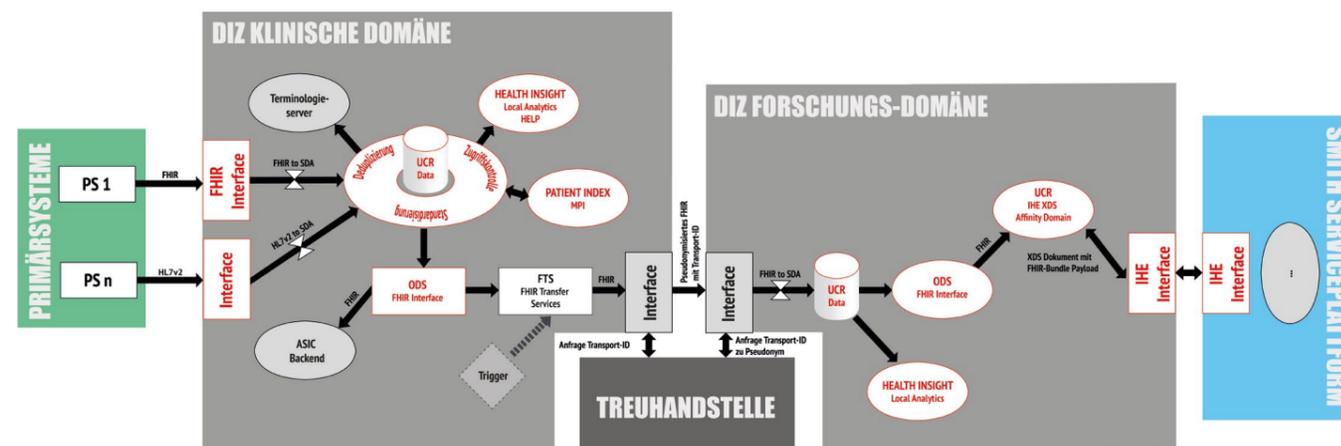
Technische Umsetzung

Der konzeptionelle Grundgedanke der technischen Umsetzung des an den sieben DIZ-Standorten zu implementierenden Lösungsportfolios besteht aus einer skalierbaren Ausprägung von modularen Komponenten, sowohl innerhalb der klinischen Domäne, als auch in der Forschungsdomäne der Datenintegrationszentren. Diese Prinzipien konnten durch die Installation, das Customizing und durch Eigenentwicklungen von ausgewählten eHealth Suite Komponenten durch standardisierte technische Verfahren sichergestellt werden. Unter anderem wurden mit der eHealth Suite folgende Meilensteine und Arbeitspakete realisiert:

- Datenerschließung aus heterogenen Systemlandschaften der Universitätsklinika
- Berücksichtigung des Aufrechterhaltens von geforderter Datenqualität bei diversen Datenextraktionsprozessen
- Anbindung unterschiedlicher Primär- und Subsysteme mit Fokussierung auf die Umsetzung über etablierte Kommunikationsstandards wie z.B. HL7v2, HL7 FHIR bzw. als individuelle Anbindungen
- Hervorrufen von syntaktischer und semantischer Interoperabilität durch Datenhomogenisierung und Anbindung eines Terminologieservers
- Kerndatensatzkonforme (KDS) Ein- und Ausleitung von granularen Einzeldaten auf Basis von FHIR R4
- IHE-konforme Anbindung der SMITH Service Plattform

Ergebnisse

Im Projektverlauf hat das Unternehmen März AG die technischen Voraussetzungen in Zusammenarbeit mit Beteiligten des SMITH-Konsortiums definiert und die Softwarelösung entsprechend umgesetzt. Dem Datenfluss folgend wurde von der Datenextraktion aus den Primärsystemen, über die Transformation der heterogenen Datenstrukturen in ein neutrales Datenformat, bis hin zur kerndatensatzkonformen Ausleitung von granularen Einzeldaten auf Basis des international anerkannten Interoperabilitätsstandards FHIR, der erforderliche Schwerpunkt auf die Qualität, die Releasefähigkeit der Software-Komponenten sowie auf die Minimierung von Mensch-Maschine-Interaktionen gelegt.



Durch die erfolgreiche Kooperation zwischen der März AG und den Partnern des SMITH-Konsortiums hat im Zuge der fachlichen und technischen Umsetzung die eHealth Suite zur Produktivsetzung der Use-Cases ASIC (Algorithmische Überwachung in der Intensivversorgung) und HELP (Zielgerichtete Antibiotikatherapie in der Infektionsmedizin) beigetragen.

FHIR-Taskforce

Eine wichtige Projektanforderung der technischen Umsetzung von Kerndatensatzprofilen, welche durch die Medizininformatik-Initiative (MII) definiert und veröffentlicht werden, wurde durch die Erweiterung der Integrationskomponenten der eHealth Suite umgesetzt. Hierbei wurde für die Etablierung einer strukturierten und standardisierten Datenhaltung auf Basis des Interoperabilitätsstandards FHIR R4 eine Erweiterung der Anwendungslogik und Datenstrukturen der eHealth Suite an den DIZ-Standorten durch eine Arbeitsgruppe aus Mitarbeitenden der DIZ und der Industriepartner vorgenommen. Die Mitarbeiter der DIZ-Standorte wurden hierfür in der Entwicklung von FHIR-Profilen geschult, um im Rahmen der Arbeitsgruppe die Dateneinleitung und Datenausleitung analog zu den KDS-Profilen in den jeweiligen DIZ umzusetzen.

SMITH Service Platform

Damit Forschende bei klinischen Fragestellungen eine fundierte Aussage über die mögliche Kohortengröße erhalten, wurde in Kooperation zwischen März AG und dem Fraunhofer Institut die SMITH Service Plattform entwickelt, welche u. a. ein Portal bietet, um Machbarkeitsanfragen (sgn. Feasability Queries) an die Datenintegrationszentren der Universitätsklinika zu versenden. Anschließend können Forschende mittels besagter Plattform als zentrales Instrument im Rahmen des Gesamtprozesses des Datenaustausches zwischen den

Datenintegrationszentren eine Datennutzungsanfrage stellen. Nach erteilter Freigabe der angeforderten Daten durch das DIZ werden granulare Einzeldaten auf Basis von KDS-konformen FHIR-Ressourcen an die zentrale Datenaustauschplattform Market Place kommuniziert. Bei der Umsetzung der Szenarien galt es, technische Workflows und Kommunikation analog zu IHE-Profilen wie XDS.b, XCA und DSUB [1-3] umzusetzen.

Diskussion

Durch die eHealth Suite ist ein Einsatz zur Umsetzung der Use Cases innerhalb des Konsortiums SMITH als auch für den weiteren Werdegang innerhalb der MII mit den anderen Konsortien möglich, um der prospektiven Einsatzfähigkeit der Gesamtlösung für ein nationales Vorhaben der MII Rechnung zu tragen. Der derzeitige Leistungsumfang bei gleichzeitiger Zukunftsfähigkeit der implementierten Produkte unterstützt damit die Intention der Generierung eines Mehrwerts für die Qualität der Patientenversorgung und der Therapie- und Forschungseffizienz, bei gleichzeitiger Sicherstellung der Datenqualität in der Versorgung und in der klinischen Forschung.

Referenzen

- [1] https://wiki.ihe.net/index.php/Cross-Enterprise_Document_Sharing (Stand November 2022)
- [2] https://wiki.ihe.net/index.php/Cross-Community_Access (Stand November 2022)
- [3] https://wiki.ihe.net/index.php/Document_Metadata_Subscription (Stand November 2022)

SMITH DIZ Referenzarchitektur - Methodik und Ergebnisse

Autoren Sebastian Stäubert¹, Danny Ammon², Alfred Winter¹

Affiliation 1. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig
2. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative, Datenintegrationszentrum, Universitätsklinikum Jena

Einleitung und Zielstellung

Die Medizininformatik-Initiative (MII)¹ hat die Zielsetzung, medizinische Daten der Patienten (MDAT), die in den Universitätsklinikum zum Zweck der Behandlung erhoben werden, für die biomedizinische Forschung zur Verfügung zu stellen. An den Universitätskliniken in Deutschland werden im Rahmen dieser BMBF-Förderung² Datenintegrationszentren (DIZ) etabliert. Die DIZ haben den Auftrag, eine IT-Infrastruktur am jeweiligen Standort aufzubauen. Dabei sollen die Quellsysteme der Patientenversorgung angebunden, die dort verfügbaren medizinischen Daten der Patienten (MDAT) harmonisiert, kuratiert und unter Beachtung des Datenschutzes für Forschungsprojekte zur Verfügung gestellt werden.

Das SMITH-Konsortium ist eines von insgesamt vier Verbundprojekten in Deutschland, bestehend aus sieben Standorten der Universitätsmedizin [1]. Diese sieben Standorte arbeiten eng zusammen, um die Ziele der MII zu erreichen und je ein DIZ an ihrem Standort aufzubauen. Damit diese Zusammenarbeit gelingt, wurde bereits in der Konzeptphase der MII in SMITH eine gemeinsame Vorstellung vom Aufbau eines DIZ entwickelt und in Form einer Referenzarchitektur modelliert.

Methoden

Die SMITH-DIZ-Referenzarchitektur wurde unter Verwendung des 3-Ebenen-Metamodells (3LGM²) [2] entwickelt. Dabei wird die Informationssystemarchitektur auf der Fachlichen Ebene¹ durch die Aufgaben und Objekttypen beschrieben. Auf der Logischen Werkzeugebene² werden Anwendungssysteme, deren Schnittstellen, Datenbanksysteme und Kommunikationsverbindungen abgebildet. Schließlich enthält die Physische Werkzeugebene³ die Hardware-Komponenten (inkl. Virtualisierung), die für den Betrieb der Anwendungssysteme erforderlich sind.

Das 3LGM² Tool wurde für die Erstellung und iterative Weiterentwicklung der Modelle verwendet. Dabei wurde zunächst der grundsätzliche Aufbau eines DIZ in SMITH, die

SMITH-DIZ-Referenzarchitektur, konsortial abgestimmt und anschließend in 3LGM² modelliert. Anschließend wurden basierend auf der Referenzarchitektur standortspezifische Modelle erstellt, die an die jeweiligen Gegebenheiten der Standorte angepasst sind. Die Anpassungen wurden in Interviews mit den Standorten besprochen und betreffen z. B. die angebundenen Quellsysteme oder die zum Einsatz kommenden Softwarewerkzeuge für Extraktions-, Transformations- und Ladevorgänge (ETL), etc.

Die Referenzarchitektur und darauf aufbauend die standortspezifischen Modelle wurden in Abstimmung mit dem technischen Projektmanagement in SMITH angepasst, wenn sich neue Anforderungen ergaben, z. B. durch Entscheidungen dem Nationalen Steuerungsgremium der MII (NSG) oder veränderte Rahmenbedingungen, wie der Wechsel von Entwicklungspartnern für Softwarekomponenten.

Ergebnisse

Die SMITH-DIZ-Referenzarchitektur steht unter Versionskontrolle im SMITH gitlab im Repository „smith-architecture“⁴ für die SMITH-interne Verwendung zur Verfügung. Es gibt ergänzend eine Seite im SMITH-Confluence, welche den Zugang zu den Modellen und deren Verwendung beschreibt sowie die wichtigsten Architekturkomponenten kurz einführt. Sie enthält auch grafische Darstellungen (Logische Werkzeugebene) der Referenzarchitektur und der aus den Modellen generierten standortspezifischen (Teil-)Modelle, um diese verfügbar zu haben, ohne das 3LGM² Tool starten zu müssen.

Die SMITH-DIZ-Referenzarchitektur ist in verschiedene Sicherheitszonen [3] unterteilt, siehe *Abbildung 1*. Die „Zone: Clinical Domain DIC“ enthält z. B. die Data Integration Engine, welche die Anbindung der Quellsysteme („Zone: Clinical Domain Care“, Data Sources) realisiert und die extrahierten Patientendaten nach Verarbeitung (Transformations, Data curation and quality management) im Health Data Storage Clinical für die weitere Verarbeitung bzw. Ver-

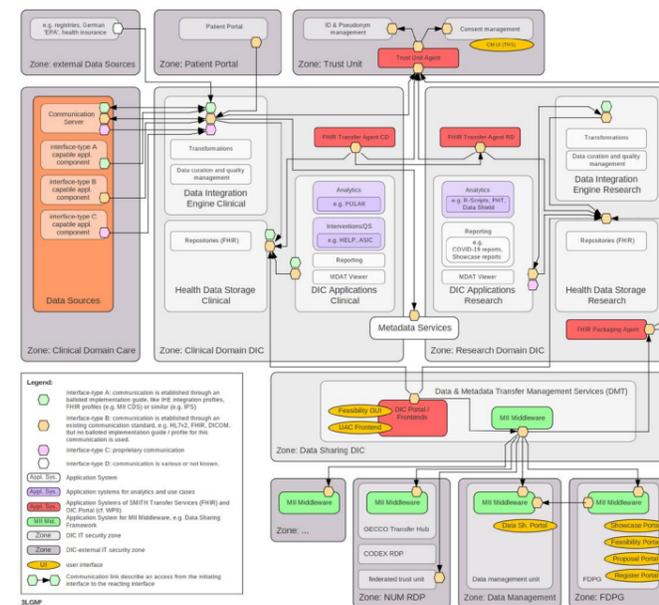


Abbildung 1: SMITH-DIZ-Referenzarchitektur - Logische Werkzeugebene (3LGM²)

wendung in lokalen Datennutzungsprojekten (DUPs) zur Verfügung stellt. In die „Zone: Research Domain“ werden die Patientendaten erst übertragen, wenn eine entsprechende Einwilligung (MII Broad Consent⁵) vorliegt und eine Pseudonymisierung erfolgt ist. Dies wird durch die FHIR Transfer Agents in Zusammenarbeit mit dem Trust Unit Agent geprüft und durchgeführt. Die weiteren Zonen beschreiben z. B. die Treuhandstelle („Zone: Trust Unit“) oder wie Daten mit anderen Forschern geteilt werden können (z.B. „Zone: Data Sharing“, „Zone: FDPG“).

Die aus den Modellen generierten Grafiken wurden vielfach verwendet. Zum einen sind sie ein Kommunikationsmittel, um die umfangreichen Abstimmungsprozesse, z. B. zur Implementierung der DIZ-Komponenten, möglichst unmissverständlich durchzuführen. Zum anderen kommen sie in zahlreichen Dokumenten zum Einsatz, u. a. den Konsortialanträgen und den SMITH-Konzepten (z. B. Datenschutzkonzept, ETL-Dokumentation, etc.).

Diskussion

Mit dem 3LGM² Tool konnte die SMITH-DIZ-Referenzarchitektur modelliert werden. Die Verwendung von Teilmodellen ermöglichte einerseits die Erstellung der standortspezifischen Modelle und andererseits verschiedene Sichten bzw. die Fokussierung auf Teilaspekte der Architektur. Die direkte Verwendung des 3LGM² Tools durch DIZ-Mitarbeitende erfolgte nicht durchgängig, da u.a. für das Erlernen der Modellierungsmethodik z.T. nicht die nötigen Ressourcen (Zeit, Aufwand) verfügbar waren. Mit den Interviews, anschließend verteilten Modellen und der zur

Verfügungstellung im SMITH-GitLab sowie Confluence konnten dennoch alle SMITH-Standorte die Modelle nutzen. Die Möglichkeiten zur Vergrößerung und Verfeinerung trugen dazu bei, dass auch bei größeren Änderungsbedarfen wesentliche Teile der Architektur stabil bleiben und über die gesamte Projektlaufzeit als Orientierung dienen.

Referenzen

- [1] Winter A, Stäubert S, Ammon D, Aiche S, Beyan O, Bischoff V, et al. Smart Medical Information Technology for Healthcare (SMITH). *Methods Inf Med.* 2018;57:e92-e105. doi:10.3414/ME18-02-0004.
- [2] Winter A, Brigl B, Wendt T. Modeling hospital information systems (Part 1): The revised three-layer graph-based meta model 3LGM2. *Methods Inf Med.* 2003;42:544–51 doi:10.1267/METH03050544.
- [3] Fischer S, Winter A, Bergh B, Strübing A, Merzweiler A, Bialke M, et al. Anforderungen an die Modellierung von IT-Sicherheitszonen in 3LGM². 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS), 13. Jahreskongress der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) 2022. doi:10.3205/22gmds118.

- ¹ <https://www.medizininformatik-initiative.de/>
- ² <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/medizin-informatik-aufbau-und-vernetzungsphase-7639.php>
- ³ https://3lgm2.de/Downloads/3LGM2_Baukasten/
- ⁴ <https://git.smith.care/sstaebert/smith-architecture>
- ⁵ <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/muster-text-zur-patienteneinwilligung>

Acknowledgement: Die Arbeiten wurden mit Unterstützung des technischen Projektmanagements in SMITH durchgeführt und durch das Bundesforschungsministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Förderkennzeichen: 01ZZ1803A-V.

Dokumentation und Planung von Informationssystemarchitekturen - 3LGM2IHE

Autor Sebastian Stäubert¹, Alexander Strübing¹, Angela Merzweiler², Martin Bialke³, Robert Gött³, Knut Kaulke⁴, Björn Bergh⁵, Alfred Winter¹

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig
2. Institut für Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Heidelberg
3. Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald
4. Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
5. Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Einleitung und Zielstellung

Informationssysteme im Gesundheitswesen sind komplex. Sie unterstützen eine Vielzahl von Unternehmensaufgaben, verarbeiten umfangreiche Informationen und müssen unterschiedlichsten Anforderungen genügen, wie z. B. regulativen (u. a. Datenschutz), organisatorischen (u. a. Struktur der Gesundheitseinrichtung) oder technischen (z. B. Verfügbarkeit, IT-Sicherheit, Performance). Da einzelne Anwendungssysteme dies in der Regel nicht abdecken können, baut sich eine Informationssystemarchitektur daher aus einer Vielzahl von Anwendungssystemen auf. Diese besitzen Schnittstellen, halten ihre Informationen in Datenbanksystemen und werden in (redundanten) Rechenzentren betrieben. Das IT-Management des Gesundheitsunternehmens kümmert sich um die Weiterentwicklung und den Betrieb des Informationssystems. Dafür benötigt es sowohl einen Überblick als auch Detailwissen über das Informationssystem. Zeichnungen werden oft gemacht, um den Überblick herzustellen. Diese können aber mehrdeutig sein, z. B. wenn Prozesse mit technischen Komponenten gemischt, Kanten für Kommunikationsbeziehungen aber auch für Workflow-Schritte benutzt oder Symbole verwendet werden, die unklar sind (z. B. eine Wolke). Es kann außerdem hilfreich sein, dass Informationssystem aus verschiedenen Perspektiven (z. B. wo überall HL7 Standards zum Einsatz kommen) oder nur in Teilbereichen (z. B. einer Abteilung oder eines Funktionsbereiches) zu betrachten, was mit Zeichnungen nur mit viel Aufwand zu realisieren ist. Mit Integrating the Healthcare Enterprise (IHE) stehen Integrationsprofile für die technische Umsetzung von Anwendungsfällen im Gesundheitswesen zur Verfügung. Sollen diese im Rahmen einer Planung das Informationssystem erweitern oder verändern, gibt es ebenfalls mehrere Möglichkeiten diese einzusetzen.

Mit der Verwendung von Modellen können diese Herausforderungen besser gemeistert werden, da Modelle einer

wohldefinierten Methodik folgen. Das 3-Ebenen Metamodell (3LGM²) ist eine solche Methodik, welche im Rahmen des DFG Projektes 3LGM2IHE weiterentwickelt und in diesem Beitrag vorgestellt wird.

Methoden

3LGM² beschreibt eine Informationssystemarchitektur auf den 3 Ebenen: Fachliche Ebene, Logische Werkzeugebene und Physische Werkzeugebene [1]. Dabei werden auf der Fachlichen Ebene die Unternehmensaufgaben und Informationsobjekte (Objekttypen) abgebildet. Auf der Logischen Werkzeugebene sind die Anwendungssysteme, d. h. einsatzfähige, konfigurierte Softwareartefakte, mit ihren Schnittstellen und Datenbanken modelliert, die für die Unterstützung der Aufgaben zum Einsatz kommen. Schließlich beschreibt die Physische Werkzeugebene die Hardware inkl. Virtualisierungstechniken (z. B. virtuelle Maschinen, Container Technologien), die für den Betrieb der Anwendungssysteme erforderlich sind. Beziehungen zwischen den Elementen auf verschiedenen Ebenen können mittels Inter-Ebenen-Beziehungen modelliert werden.

Für die Integration von IHE wurden Semantik-Web Techniken (OWL, RDF) verwendet. Die IHE-Konzepte (z. B. Integrationsprofile, Akteure, Transaktionen) wurden aus den IHE Spezifikationen (Technical Frameworks¹) extrahiert und in eine IHE Ontologie überführt. Das Java-basierte 3LGM² Tool, welches die 3-Ebenen Metamodelle implementiert, wurde so erweitert, dass die IHE Konzepte für die Modellierung verfügbar sind.

Ergebnisse

Das 3LGM² Tool steht zum Download zur Verfügung². Es unterstützt die Erstellung Nachrichten-basierter Modelle (die Anwendungssysteme kommunizieren via Schnittstellen mittels Nachrichten) und Service-orientierter Modelle (die

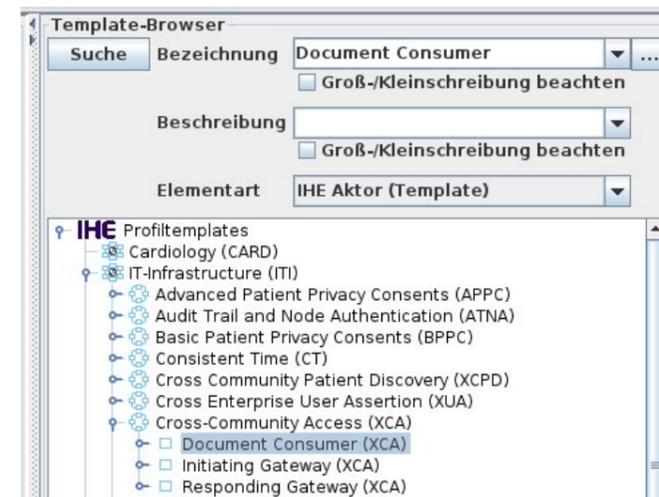


Abbildung 1: 3LGM Tool - Template Browser mit IHE inkl. Such-Funktion

Anwendungssysteme besitzen Schnittstellen, die Services bereitstellen oder aufrufen). Die aus den IHE Spezifikationen extrahierten Informationen stehen nach dem Semantic-Web Paradigma maschinen-lesbar sowohl als Ressourcen (inkl. URL³) als auch via SPARQL abfragbar⁴ zur Verfügung (IHE Ontologie). Das 3LGM² Tool wurde erweitert, sodass es die Informationen aus der IHE Ontologie verarbeiten kann und daraus in einem „Template Browser“ die IHE Akteure und Transaktionen gruppiert nach IHE Domains und Integrationsprofilen für die Modellierung zur Verfügung stellt, siehe Abbildung 1. Handlungsanweisungen zur Modellierung von 3LGM² mit IHE wurden erarbeitet und in einem GMDS Tutorium vorgestellt [2]. Der Template Browser ist zudem in der Lage häufig benötigte Architekturmuster, wie z. B. das einer Treuhandstelle oder bzgl. der Archivierung von Krankenakten als Entwurfsmuster anzubieten, siehe Abbildung 2.

Diskussion

Durch eine DFG/TMF Förderung konnte 3LGM² als Methode um die Abbildung von IHE ergänzt und das 3LGM-Tool um Funktionen zur Verwendung von IHE und Entwurfsmustern erweitert werden. Die zu Grunde liegende IHE Ontologie enthält aktuell nur eine Teilmenge der verfügbaren Integrationsprofile, z.B. aus den Domänen IT Infrastruktur und Radiologie. Zudem konnten nicht alle Abhängigkeiten aus den IHE Technical Frameworks berücksichtigt werden. Die bestehende Umsetzung ist aber mit den vorhandenen IHE Elementen für die Modellierung nutzbar und kann über die Ontologie erweitert werden, ohne dass es Änderungen am Quellcode des 3LGM²-Tools bedarf.

Bei der Evaluierung durch Projektpartner zeigte sich, dass das 3LGM²-Tool anwendbar und die damit erstellten Modelle hilfreich sein können [3]. Verbesserungen sind insbesondere

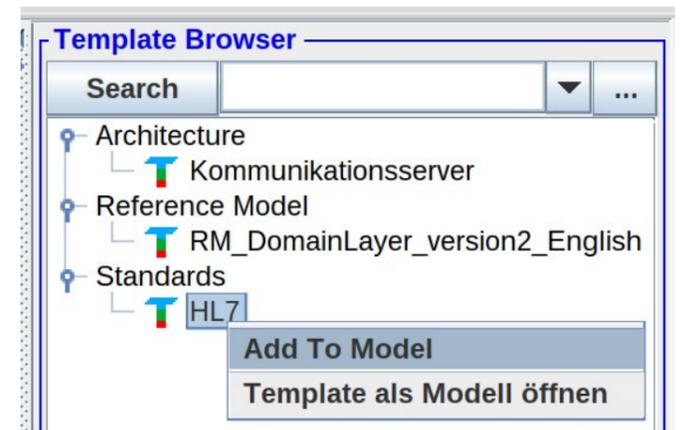


Abbildung 2: 3LGM Tool - Template Browser mit Entwurfsmustern zur Übernahme in ein Informationssystem Architekturmodell

bei der Nutzung (Usability, Unterstützung beim Modellieren, usw.) wünschenswert.

Der Template Browser des 3LGM² Tool ist die Voraussetzung für die Verwendung von Entwurfsmustern, um den Aufwand beim Modellieren zu reduzieren. Entwurfsmuster werden aktuell vom 3LGM2IHE Team entwickelt und sukzessive zur Verfügung gestellt. Dies muss keine alleinige Aktivität des 3LGM2IHE Teams sein. Entwurfsmuster können einfach durch Dritte erzeugt und verwendet werden.

Referenzen

- [1] Winter A, Brigl B, Wendt T. Modeling hospital information systems (Part 1): The revised three-layer graph-based meta model 3LGM². *Methods Inf Med.* 2003;42:544–51. doi:10.1267/METH03050544.
- [2] 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. doi:10.3233/SHTI210065.
- [3] Gött R, Stäubert S, Strübing A, Blumentritt A, Pung J, Groh R, et al. Evaluation des Modellierungswerkzeugs 3LGM² am Beispiel der IT-Architektur des RADAR-Projektes. 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS), 13. Jahreskongress der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) 2022. doi:10.3205/22gmds005.

¹ https://www.ihe.net/resources/technical_frameworks/

² https://3lgm2.de/Downloads/3LGM2_Baukasten/

³ <https://www.3lgm2.de/resource/ihe/>

⁴ <https://3lgm2.de/sparql>

POLAR Plausibilisierungskampagne – Technischer Test

Autoren Daniel Neumann¹, Torsten Thalheim¹, Miriam Kesselmeier², Wahram Andrikyan³, Katrin Farker⁶, Laura Weisbach⁶, Anna-Kathrin Schuster⁶, Katharina Karsten Dafonte⁴, Anna Böhmer⁵, Melanie I. Then³, Renke Maas³, Martin F. Fromm³, André Scherag², Markus Löffler¹

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig
2. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften (IMSID), Universitätsklinikum Jena
3. Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
4. Universitätsklinikum Bonn
5. Pharmazeutisches Institut, Abteilung Klinische Pharmazie, Universität Bonn
6. Apotheke des Universitätsklinikums Jena, Universitäres Zentrum für Pharmakotherapie und Pharmakoökonomie (UZP), Universitätsklinikum Jena

Einleitung und Zielstellung

Im Rahmen der retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie des Medizininformatik-Initiative (MII) – Use Cases POLAR [1] wurden für fünf pharmakologische Themenbereiche wissenschaftliche Fragestellungen definiert. Diese Fragestellungen wurden federführend durch sieben pharmakologische Forschungsteams (UKE/UWH/UKJ/FAU/UHD/LMU/UB) erarbeitet.

Diese Fragestellungen wurden an 13 der für die MII eingerichteten Datenintegrationszentren (DIZ) (UKA, UKB, UKE, UKEr, UKFr, UKGM, UKH, UKHD, UKJ, UKLMU, UKL, UKSH, UKT) abgefragt. Die Versorgungsdaten wurden hierfür als MII-Kerndatensatz-konforme FHIR Objekte abfragbar an den Datenintegrationszentren zur Verfügung gestellt. Die abgefragten Daten wurden lokal im Rahmen einer statistischen Auswertung (u. a. deskriptive Statistik, Assoziationen, Risikomodelle) aggregiert, die lokalen Ergebnisse aus den Standorten ausgeleitet und zentrenübergreifend in einer Meta-Analyse zu einem Gesamtergebnis für die wissenschaftliche Fragestellung zusammengefasst. Dieses Ergebnis wurde den pharmakologischen Forschungsteams zur Weiterverarbeitung zur Verfügung gestellt.

Die DIZ als primärer Datenlieferant sind im Laufe des Projektes einer kontinuierlichen Entwicklung unterworfen. Der Anschluss der Daten aus den Krankenhausinformationssystemen, die zu entwickelnde Spezifikation des MII Kerndatensatzes, sowie die Implementierung der inhaltlichen Befüllung der Datenbasis brachten eine heterogene Landschaft an Datenabfragen hervor. Hierfür wurden mit Hilfe der POLAR ETL-Strecke seit Januar 2022 ein Vielfaches an Versionen von Skripten zur Datenabfrage und

Datenauswertung erarbeitet, die genau diesem Sachverhalt Rechnung tragen sollen. Somit wurden monatlich neue Versionen zur Datenabfrage zur Verfügung gestellt, neue Erkenntnisse zur Datenverfügbarkeit gewonnen und gelegentlich auch Anpassungen an den wissenschaftlichen Fragestellungen bzw. der benötigten Annahmen vorgenommen.

Letztlich wurde ein großer Aufwand betrieben, um eine möglichst harmonische Lösung zur Abfrage und Analyse der Daten, die an allen beteiligten Datenintegrationszentren funktioniert, zu erarbeiten. In den statistischen Plausibilisierungstests der Ergebnisse wurde klar, dass Unterschiede in den lokalen Ergebnissen und Fallzahlen je nach Fragestellungen kein klares Bild davon zeichnen, wie zuverlässig und vergleichbar die Ergebnisse über die Datenintegrationszentren hinweg sind. Um die Aussagekraft der ausgeleiteten Daten zu beleuchten und die Einschätzung der Ergebnisse nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ durchzuführen, soll ein Originaldatenabgleich mit den Versorgungsdaten in einer multizentrischen Qualitätsprüfung angelehnt an Kahn et al. [2] durchgeführt werden.

Methoden

Die Plausibilisierungskampagne ist im Rahmen des Use Case POLAR angelehnt an Razzaghi et al. [3] zweistufig geplant. Hierfür wurde ein technischer Test erarbeitet, bei dem geprüft wird, (1) ob die Treffer in den aggregierten Ergebnissen auch in den lokalen Daten (vor der Datenaggregation und Ausleitung der Ergebnisse sowie innerhalb des dafür datenschutztechnisch vorgesehenen Bereichs) eines jeden DIZ auffindbar sind. (2) Ob die Treffer vom DIZ aus den lokalen Pharmazeuten zum Originaldatenabgleich

übergeben werden dürfen. (3) Weiterhin wurde geprüft, ob der Zugriff auf die elektronische Patientenakte sowie auf die relevanten Anwendersysteme gewährleistet ist und die Treffer darin enthalten sind. Gleichzeitig wurde auf der Basis bereits im Juni des Jahres 2022 ausgeleiteter Daten die erste Plausibilisierungskontrolle anhand folgender Fragestellung erarbeitet:

Fragestellung

Gesucht

Alle Patienten, in deren Entlassmedikation sich die kontraindizierte Kombination von Simvastatin und Clarithromycin findet

Variablen

- (A) Entlassmedikation Simvastatin
- (B) Entlassmedikation Clarithromycin

Methodik

- Es wird für jede mögliche Kombination (A und B, nur A, nur B, weder A noch B) die Anzahl der Patienten gezählt, die diese aufweisen.

Ergebnis

- absolute Häufigkeit

Hierfür wurden für die Abfragen folgenden Prämissen für die Plausibilisierung erarbeitet:

- (1) Sind diese Daten in der elektronischen Patientenakte bzw. Anwendersystemen im Klinikalltag auffindbar?
- (2) Stimmen die Daten in jenen Systemen mit denen der Ausleitung überein?
- (3) Hat der Abfragealgorithmus die korrekten Daten kombiniert?
- (4) Gibt es Indikatoren, die darauf schließen lassen, dass die Abfragen unter falschen Annahmen durchgeführt wurden?

Ergebnis

Es zeigte sich, dass durch den technischen Test folgende Ungereimtheiten aufgedeckt werden konnten:

- Durchgängigkeit der Medikation sowie Pausen in der Verordnung konnten nicht identifiziert werden
- Viele nicht gefundene Fälle lagen an der mangelnden Verfügbarkeit von Medikationsinformationen
- Teilweise fehlende Einsicht der Patientenakten, da diese am DIZ nicht mehr reidentifiziert werden dürfen
- Aufnahme- und Entlassempfehlungen waren teilweise im Freitext oder als elektronisches Dokument (PDF) abgelegt und damit nicht strukturiert abfragbar
- Zeitstempel der Diagnose und Medikation fehlen oder sind unzuverlässig

Es wurden Ausleitungen an 9 Standorten zu der Fragestellung herangezogen, wodurch 84 Patientenakten an 8 Standorten dem technischen Test der Plausibilisierungskontrolle unterzogen werden konnten. Diese wurden entsprechend der Fragestellung durch die Apotheker und Ärzte des Use Case POLAR qualitativ geprüft.

61 der Fälle konnten gefunden und identifiziert werden. 23 der Fälle waren nicht der Studienpopulation zugehörig; 12 waren ambulante Fälle, 2 nachstationäre Fälle, 7 Fälle ohne Medikationsinformationen und 2 Fälle keine Patienten, sondern Begleitpersonen.

Diskussion

Es zeigte sich für den technischen Test, dass die Diskrepanz zwischen auszuleitenden Daten und den in der elektronischen Patientenakte zur Verfügung stehenden Daten klar erkennbar ist. Die Plausibilisierungskampagne hat auch dabei geholfen, die Kommunikation sowie das Verständnis der Informationen und deren Zusammenhänge zwischen Apotheke und Datenintegrationszentrum zu verbessern.

Referenzen

[1] Scherag, André; Andrikyan, Wahram; Dreischulte, Tobias; Dürr, Pauline; Fromm, Martin; Gewehr, Jan; Jaehde, Ulrich; Kesselmeier, Miriam; Maas, Renke; Thürmann, Petra A.; Meineke, Frank; Neumann, Daniel; Palm, Julia; Peschel, Thomas; Räscher, Editha; Schulze, Susann; Thalheim, Torsten; Wendt, Thomas; Löffler, Markus (2022): "POLAR – „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen Und Risiken“ – Wie Können Daten Aus Der Stationären Krankenversorgung Zur Beurteilung Beitragen?"

[2] Kahn, Michael G.; Callahan, Tiffany J.; Barnard, Juliana; Bauck, Alan E.; Brown, Jeff; Davidson, Bruce N.; Estiri, Hossein; Goerg, Carsten; Holve, Erin; Johnson, Steven G.; Liaw, Siaw-Teng; Hamilton-Lopez, Marianne; Meeker, Daniella; Ong, Toan C.; Ryan, Patrick; Shang, Ning; Weiskopf, Nicole G.; Weng, Chunhua; Zozus, Meredith N.; and Schilling, Lisa (2016) „A Harmonized Data Quality Assessment Terminology and Framework for the Secondary Use of Electronic Health Record Data,“ eGEMs (Generating Evidence & Methods to improve patient outcomes): Vol. 4: Iss. 1, Article 18. DOI: <http://dx.doi.org/10.13063/2327-9214.1244>

[3] Razzaghi H, Greenberg J, Bailey LC. Developing a systematic approach to assessing data quality in secondary use of clinical data based on intended use. *Learn Health Syst.* 2021;6(1):e10264. Published 2021 May 3. doi:10.1002/lrh2.10264

Die POLAR ETL – ein wegweisender Hürdenlauf vom Idealkonzept zur realen Auswertung

Autoren Torsten Thalheim¹, Daniel Neumann¹, Miriam Kesselmeier², Thomas Peschel¹, Julia Palm², Frank Meineke¹, Florian Schmidt¹, Anna Böhmer³, André Scherag², Markus Löffler¹

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig
2. Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften (IMSID), Universitätsklinikum Jena
3. Pharmazeutisches Institut, Abteilung Klinische Pharmazie, Universität Bonn

Einleitung und Zielstellung

Der konsortienübergreifende Use Case POLAR („POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken“) zielt auf die Detektion von Gesundheitsrisiken bei Patientinnen und Patienten mit Polymedikation ab. Möglicherweise inadäquate Medikationen sollen dabei rechtzeitig erkannt und unerwünschte Wechselwirkungen vorgebeugt werden [1].

Für diesen Prozess wurde eine einzigartige ETL-Strecke geschaffen, deren Ziel es ist, in unterschiedlichen Datenintegrationszentren (DIZ) die zur Beantwortung verschiedenster Fragestellungen notwendigen Daten zu extrahieren und diese vor Ort so aufzubereiten und lokal auszuwerten, dass eine zentrumsübergreifende Meta-Analyse möglich ist. Gleichzeitig müssen bei der Datentransformation verschiedene Aspekte rund um das Thema Datenschutz berücksichtigt werden; ein Bauteil dafür ist die zuvor erwähnte verteilte Analyse (lokale Auswertung, zentrale Meta-Analyse). Zu diesem Zweck wurden verschiedene Teilprojekte definiert, die zu unterschiedlichen Projektzeitpunkten realisiert wurden.

Methoden

Die eigentliche ETL-Strecke wurde wie folgt entwickelt: (a) zu untersuchende Fragestellung [Pharmakologie/Pharmazie], (b) Definition notwendiger Ressourcen für die Beantwortung der Fragestellung und Übersetzung der Fragestellung in einen statistischen Analyseplan [Biometrie, IT], (c) Entwicklung der Retrieval- und Analyse-Skripte für die lokale Auswertung [Biometrie, IT], (d) Durchführung der lokalen Auswertung und Datenausleitung (d. h. Übermittlung der lokalen Ergebnisse) [DIZ], (e) Meta-Analyse der lokalen Ergebnisse [Biometrie], (f) Auswertung/Analyse der Ergebnisse, Fehlersuche und Skriptoptimierung [Biometrie, IT, Pharmazie/Pharmakologie] und zurück zu (b) bzw. zu (a) für eine notwendige Anpassung der Fragestellung.

Die technische Realisierung der ETL-Strecke erfolgt dabei unter Einsatz der nachfolgenden Technologien: Docker, R, git und FHIR. Exemplarisch sei an dieser Stelle das entwickelte R-Paket fhircrackr [2] genannt, welches inzwischen für eine über POLAR und SMITH hinausgehende Community auf dem R Project CRAN (<https://cran.r-project.org/web/packages/fhircrackr/index.html>) bereit steht.

Die praktische Umsetzung der ETL-Strecke setzt eine harmonisierte Art und Weise der Datenbereitstellung voraus. Skripttechnisch wurde dies über die Bereitstellung der ETL-Skripte als Docker-Container realisiert, während die Bereitstellung der Krankenhaus-Daten im FHIR-Format erfolgt (s. Abbildung 1). Der von uns bereitgestellte Docker-Container [3] startet dabei eine Serie von FHIR-Requests, um die auszuwertenden Daten abzurufen und lokal auszuwerten. Die finalen, aggregierten lokalen Ergebnisse werden anschließend an die Biometrie übermittelt, welche die lokalen Ergebnisse in einer übergreifenden Meta-Analyse kombiniert, um ein Gesamtergebnis zu erhalten. Die Ergebnisse der Meta-Analyse wurden im Rahmen des Projektes regelmäßig vorgestellt und wurden auch für eine inhaltliche Plausibilitätsprüfung und die Pharmazie/Pharmakologie übermittelt, um mögliche Daten- oder Skriptinkonsistenzen bzw. -fehler zu identifizieren.

Ergebnisse

Nach Umsetzung von drei der insgesamt fünf Teilprojekte wurde in einer ersten Revision festgestellt, dass die ursprünglich geplante ETL-Strecke aufgrund diverser Gegebenheiten an den Kliniken und angeschlossenen DIZ nicht von Beginn an eingesetzt werden konnte. Die sehr „naive“ Herangehensweise, bei der zunächst eine Expertengruppe für die Pharmazie/Pharmakologie relevante Fragestellungen definiert, sowie die dafür notwendigen Medikations-, Diagnose- oder Laborressourcen festlegt, brachte nur wenige verwertbare Ergebnisse. Hierbei wurden verschiedene Probleme im ETL-Prozess ausgemacht:

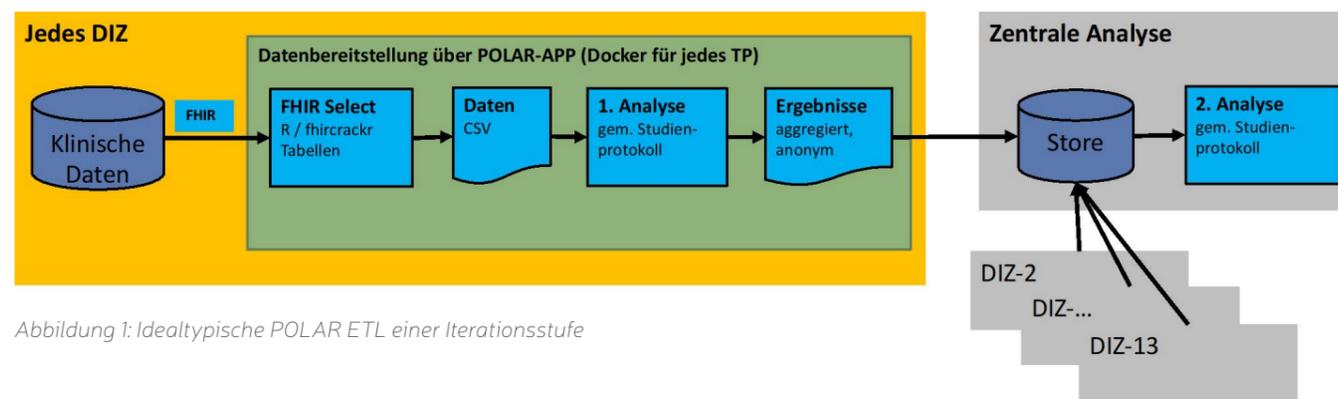


Abbildung 1: Idealtypische POLAR ETL einer Iterationsstufe

- Die sehr heterogene Datenlage, sowie die unterschiedlich detaillierte Umsetzung der Datenintegration im KDS-FHIR-Profil [4] über alle Projektpartner stellt eine Herausforderung bei der erfolgreichen Datenextraktion dar.
- Die als Zielstellung zu klärenden Fragestellungen und ihre Vorgaben zur Beantwortung, z. B. eine bestimmte zeitlichen Abfolge der Medikationsgabe (teilweise in Verbindung mit der Erhebung von Laborwerten), erwiesen sich als zu strikt.
- Die vorgegebenen Fragestellungen sollten stets umfassend und vollständig ungeachtet ihrer Komplexität beantwortet werden.
- Die im FHIR-Format hinterlegten Zeitstempel sind häufig ungeeignet, um vermeintlich einfache Fragen damit adressieren zu können. Als Beispiel sei hier erwähnt, dass an manchen Standorten nur 3 vorgegebene Uhrzeiten pro Tag für die Gabe morgens/mittags/abends hinterlegt wird, statt der tatsächlichen Zeitstempel. Der Zeitpunkt der Gabe ist somit nicht exakt dokumentiert. Unklar bleibt dann, wie mit den lokalen Dokumentationsgegebenheiten umgegangen werden soll, um multizentrische Abfragen zu einem Sachverhalt verlässlich gestalten zu können.
- Der Rechenaufwand und die notwendigen Ressourcen, um die eigentlichen Daten aus FHIR zu extrahieren, wurde unterschätzt. Simple Programmier- oder Auswertungsfehler sorgten so für Verzögerungen von mehreren Wochen.
- Die ETL-Schiene wurde auf Live-gepflegten Daten etabliert. Lokale Anpassungen im Datenintegrationsprozess zogen somit Modifikationen bei der Datenextraktion nach sich.

Diskussion

Aus diesen Erfahrungen heraus wurde für zwei weitere Teilprojekte die vorhandene Strategie modifiziert. Dabei wird über mehrere Ausleitungszyklen hinweg ein iterativer, modularer Aufbau inklusiver schrittweiser Entwicklung der Fragestellungen angestrebt. Dabei sollten zunächst

sehr einfache Fragen (z. B. Patient hat eine bestimmte Diagnose erhalten, dem Patient wurde ein bestimmtes Medikament verordnet/gegeben) beantwortet werden. Mit diesen Antworten wurden Probleme im Datenbestand identifiziert, die eine Anpassung der weiteren und komplexeren Fragestellungen erforderten. Schlussendlich konnten bei hinreichender Beantwortung einfacher Fragestellungen neue Ressourcen hinzugezogen werden, um die Beantwortung einer komplexeren Frage zu ermöglichen. Diese Vorgehensweise erwies sich als vorteilhaft, da über mehrere Iterationen auf eine bis dato unbekannte Datenlage oder fehlende Daten reagiert werden konnte.

Zukünftig soll die ETL-Strecke so modifiziert werden, dass der eigentliche Extraktionsprozess von der Transformation der Daten entkoppelt erfolgt. So muss der vergleichsweise teure Extraktionsprozess nicht mehrfach gestartet werden, einfache Analysen können auf einem stabilen Datenbestand mehrfach modifiziert und wiederholt werden. Hierzu ist eine detaillierte Planung der benötigten Daten essentiell und ein Anforderungsprofil zu den erwarteten Informationen angelehnt an die elektronische Patientenakte, den Versorgungsprozess und den verwendeten Codierungsstandards notwendig.

Referenzen

- Scherag, André; Andrikyan, Wahram; Dreischulte, Tobias; Dürr, Pauline; Fromm, Martin; Gewehr, Jan; Jaehde, Ulrich; Kesselmeier, Miriam; Maas, Renke; Thürmann, Petra A.; Meineke, Frank; Neumann, Daniel; Palm, Julia; Peschel, Thomas; Räuscher, Editha; Schulze, Susann; Thalheim, Torsten; Wendt, Thomas; Löffler, Markus (2022): „POLAR – „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen Und Risiken“ – Wie Können Daten Aus Der Stationären Krankenversorgung Zur Beurteilung Beitragen?“
- <https://github.com/polar-fhir/fhircrackr>
- <https://git.smith.care/smith/uc-phep/polar>
- <https://simplifier.net/organization/koordinationsstellenmii/~projects>

Integration von medizinischen Daten aus proprietären Systemen in ein interoperables Datenformat am Beispiel von Medikationsdaten am Standort Jena

Autoren Christian Schubert^{1,2}, Andrew Heidel^{1,2}, Alexander Helhorn^{1,2}, Martin Hoffmann^{1,2}, Henner Kruse^{1,2}, Nanae Sai^{1,2}, Kutaiba Saleh^{1,2}, André Scherag^{1,2}, Eric Thomas^{1,2}, Robert Wolf¹, Danny Ammon^{1,2}

Affiliation 1. Universitätsklinikum Jena
2. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative

Einleitung und Zielstellung

In der stationären Krankenversorgung findet man häufig IT-Primärsysteme vor, bei denen es – u. a. aufgrund proprietärer Schnittstellen – nicht ohne Weiteres möglich ist, deren Daten mit den Daten anderer Systemen zusammenzuführen oder auswertbar zu machen. Die Medizininformatik-Initiative (MII) hat sich das übergeordnete Ziel gesetzt solche Herausforderungen zu adressieren, um die Forschungsmöglichkeiten und Patientenversorgung durch IT-Lösungen zu verbessern. [1] Im Rahmen der MII wurden dazu an den Universitätskliniken Datenintegrationszentren (DIZ) aufgebaut, deren Aufgabe es u. a. ist, die Behandlungsdaten aus IT-Primärsystemen schrittweise aufzubereiten, d. h. zu harmonisieren und interoperabel zu gestalten. Als Grundlage dafür wird der von HL7 entwickelte „Standard Fast Healthcare Interoperability Resources“ (FHIR) Standard genutzt. [2] In der hier vorliegenden Arbeit werden die grundlegenden Schritte am Beispiel von Medikationsdaten am Standort des Universitätsklinikums Jena (UKJ) aufgezeigt.

Methoden

Die Primärdaten der Verabreichung von Medikamenten an Patienten werden am UKJ in einem Patientendatenmanagementsystem (PDMS), zu dem ein Datenzugang über das relationale Datenbankmanagementsystem (RDBMS) vorliegt, gespeichert. Zur Aufbereitung von Daten aus einem proprietären System in ein interoperables Datenformat gehört die Überführung des Modells aus dem Primärsystem in ein Modell des interoperablen Datenformats, hier FHIR. Dazu gehört die Festlegung, welche Datenelemente und Strukturen in den Primärdaten essenziell sind, um den Prozess der Medikationsgabe korrekt abzubilden, was zur Aufgabe der Datenmodellierung führt.

Der hier beschriebene Datenmodellierungsprozess ist sehr individuell und vom Modell des Quell- und Zielsystems abhängig. Die vorgenommene Datenmodellierung kann in zwei Teilaspekten unterschieden werden. Der erste Teilaspekt umfasst die äußere Struktur der Medikamentengabe, d. h. die Überführung des Quell-systemmodells in ein Modell, welches durch FHIR-Ressourcen

abbildbar ist. Hier wird bspw. festgelegt, welche Entitäten und Kardinalitäten entscheidend sind. Der zweite Aspekt beschreibt die einzelnen Datenelemente, welche die konkreten Details aufzeigen, die für die Gabe von Medikamenten relevant sind. Da für das Primärsystem kein semantisches Modell vorliegt, wurde ein Entity-Relationship-Modell für das benötigte Teilsystem entworfen, welches die Eigenschaften des relationalen Datenbankmodells widerspiegelt. Ein Medikament im relationalen Datenbankmodell wird als Teil einer Mischung verabreicht, welche aus mehreren Medikamenten bestehen kann. Diese Mischung wird über eine bis mehrere Applikationen an den Patienten verabreicht. Die Medikamentengabe in FHIR wird über die Hauptressource der MedicationAdministration abgebildet. Aus diesen Gegebenheiten wurde das in *Abbildung 1* dargestellte FHIR-Modell entworfen.

Die Überführung eines Quellsystemmodells in ein Zielmodell kann auch bei gleicher Datengrundlage und der Beachtung des FHIR-Standards sowie der MII-Profiles (FHIR-Profiles, die durch die MII modelliert wurden, welche Dateninhalte und Spezifikationen vorgeben [3]), zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Ursächlich hierfür sind im vorliegenden Fall die z. T. frei wählbaren Möglichkeiten der Verknüpfungen von Zielressourcen untereinander, somit kann es auch zu Änderungen und Erweiterungen im Laufe der Entwicklung im Zielmodell kommen.

Zur Überführung der Daten aus dem RDBMS in das FHIR-Modell wurde eine REST-Schnittstelle entwickelt. Bei der Überführung der Daten in ein FHIR-Repository wurde zwischen der Live-Extraktion und der retrospektiven Extraktion unterschieden. Da die Daten des verabreichten Medikaments im Primärsystem nur rudimentär beschrieben sind, wurde ein Service entwickelt, welcher die Medikamentendaten für die FHIR-Medication aus dem Primärsystem mit den Daten eines Terminologie-Services erweitert. Die beschriebenen Module wurden an das im DIZ Jena entwickelte, modulare Transformationssystem („Data Integration Pipeline“) angeschlossen, welches das Ressourcenhandling, sowie das Versenden der Ressourcen an ein FHIR-Repository übernimmt [4].

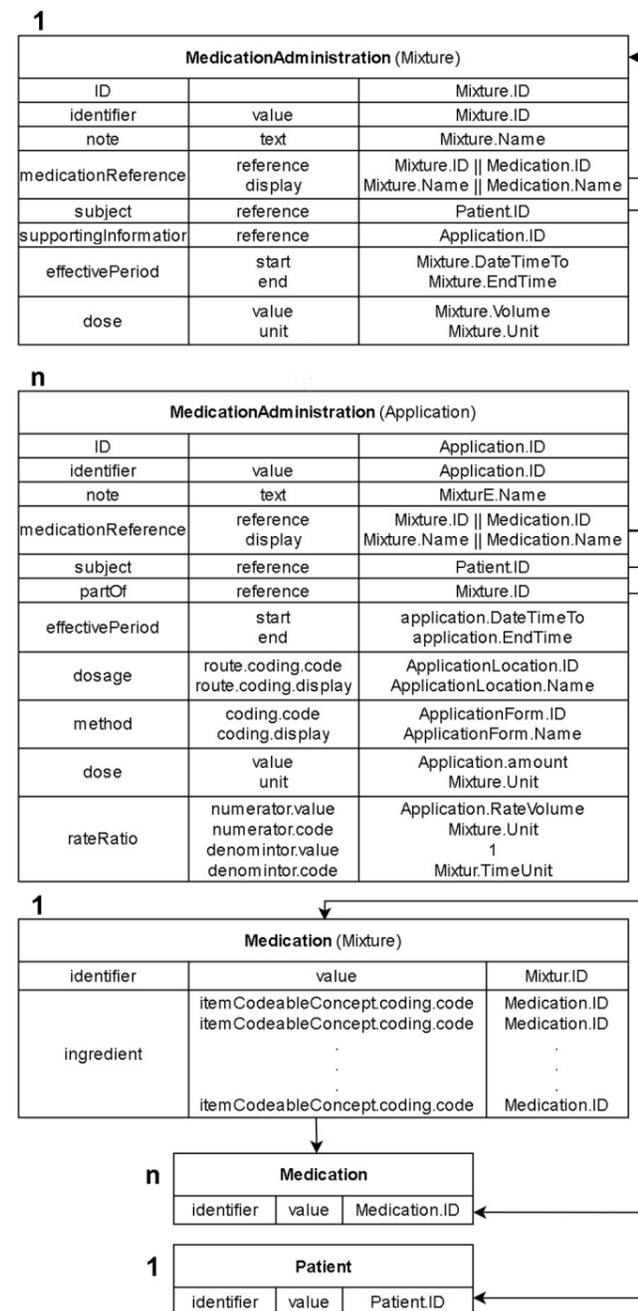


Abbildung 1: Modell einer Medikationsgabe im FHIR Standard

Ergebnisse

Mit Hilfe der vorgenommenen Entwicklungsschritte ist es möglich, Medikamentengaben aus einem proprietären Primärsystem in ein interoperables Datenformat zu überführen und abzuspeichern. Die Daten können sowohl live als auch retrospektiv aus dem Primärsystem extrahiert werden, was je nach Anwendungsfall individuell genutzt werden kann. Damit können Datennutzer mit FHIR-Kenntnissen, ohne sich mit den Gegebenheiten des Primärsystems auszukennen zu müssen, auf Medikationsdaten zugreifen. Die gewonnenen harmonisierten Daten können des Weiteren über Standorte hinweg direkt oder indirekt zusammengeführt werden, so dass Forschungsfragen wie sie im Use Case POLAR [5] gefordert sind, bearbeitet werden können.

Diskussion

Die Überführung der Daten in dem hier aufgezeigten Beispiel in ein interoperables Datenformat zeigt auch, dass die Primärdaten nicht komplett vom ursprünglichen Datenmodell losgelöst werden können. Strukturen der Gabe von Mixturen an Patienten in Form von Applikationen aus dem Primärsystem wurden in das FHIR-Format übernommen, um das Primärmodell so korrekt wie möglich und mit allen Informationen abbilden zu können. D. h. anstatt dem in FHIR vereinfacht gegebenen Modell der Medikamentenverabreichung über die FHIR-Ressource MedicationAdministration mit deren zugehörigen Verlinkung auf das verabreichte Medikament als FHIR-Ressource Medication, wurde ein erweitertes Modell gewählt, welches besser an das Primärsystemmodell angepasst ist. Konkret wird der Datennutzer mit der FHIR-Ressource der Medication als Abbildung der Mischung und der FHIR-Ressource Medication als Abbildung des eigentlichen Medikamentes, sowie der MedicationAdministration der Mischung und der MedicationAdministration der Applikation konfrontiert, wobei die Verhältnisse der Ressourcen untereinander durch Verlinkungen und Beschreibungen in den jeweiligen Ressourcen aufgelöst werden.

Referenzen

- [1] Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF. Bekanntmachung: Richtlinie zur Förderung der Medizininformatik-Initiative: Ausbau- und Erweiterungsphase, Bundesanzeiger vom 17.01.2022 [zit. 26.10.2022]. Verfügbar unter: <https://www.bmbf.de/bmbf/shareddocs/bekanntmachungen/de/2022/01/2022-01-17-Bekanntmachung-Medizininformatik.html>
- [2] <https://hl7.org/fhir>. Zugegriffen: 28.10.2022
- [3] <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/derkerndatensatz-der-medizininformatik-initiative>. Zugegriffen: 28.10.2022
- [4] Phan-Vogtmann, L., Helhorn, A., Kruse, H. M. et al. *Approaching Clinical Data Transformation from Disparate Healthcare IT Systems Through a Modular Framework. ICT for Health Science Research : Proceedings of the EFMI 2019 Special Topic Conference, Hannover, 7.–10. April 2019. Amsterdam : IOS Press, 2019, S. 85–89 (Studies in Health Technology and Informatics, Bd. 258) DOI: 10.3233/978-1-61499-959-1-85*
- [5] Scherag, A., Andrikyan, W., Dreischulte, T. et al. POLAR – „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken“ – wie können Daten aus der stationären Krankenversorgung zur Beurteilung beitragen?. *Präv Gesundheitsf (2022)*. <https://doi.org/10.1007/s11553-022-00976-8>

Entwicklung eines CDSS im akademischen Bereich im Rahmen der Medical Device Regulation

Autoren Ariadna Pérez Garriga¹, Jonas Fortmann¹, Rainer Röhrig¹, Raphael W. Majeed¹, Myriam Lipprandt¹

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen

Einleitung und Zielstellung

Mit der Gültigkeit der Medical Device Regulation (MDR) [1] wird die Entwicklung und Herstellung von klinischen Entscheidungsunterstützungssystemen (CDSS) für den Einsatz in der klinischen Praxis erheblich aufwändiger [2]. Jede Software, deren Zweckbestimmung die Diagnose, Vorbeugung, Überwachung, Vorhersage oder Behandlung einer Krankheit, einer Verletzung oder einer Behinderung ist, gilt als Medizinprodukt im Sinne der MDR (Art. 2 Nr. 1 MDR). Diese wird als Medical Device Software (MDSW) bezeichnet. CDSS sind nach der MDR in die Klasse IIa oder höher zu klassifizieren. Dies hat zur Folge, dass die Entwicklung eines CDSS, welches in der klinischen Routine oder im Rahmen einer Studie am Patienten, bzw. in der Versorgung eingesetzt werden soll, bereits von Beginn des Entwicklungsprozesses die Anforderungen an die Prozesse der Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllen muss [3].

Im Rahmen des Use Cases HELP des SMITH-Konsortiums der Medizininformatik Initiative (MII) haben wir ein System entwickelt, das eine Entscheidungshilfe für die Diagnose und Behandlung von Patienten mit bestimmten Blutstrominfektionen bietet. Eine datengesteuerte Softwarelösung, die die Entscheidungsfindung unterstützt, gilt in Bezug auf die MDR als Medizinprodukt. Mit der vorliegenden Zweckbestimmung ist das CDSS als Medizinprodukt, bzw. MDSW als Klasse IIa oder IIb einzustufen. Dies hängt in dem konkreten Beispiel von dem Funktionsumfang zur Unterstützung der Arzneimittelverordnung ab. In dem Projekt SMITH wird ein Ansatz mit einem nicht durch Daten gesteuerten CDSS mit einer ähnlichen Entscheidungshilfe bereits eingesetzt und dessen klinischer Nutzen in einer klinischen Studie evaluiert [4].

In diesem Artikel stellen wir die Ziele der Entwicklung des datengesteuerten CDSS vor: die Machbarkeit der Implementierung eines solchen als Medizinprodukt in einer akademischen Umgebung zu evaluieren. Wir schlagen ein wiederverwendbares Softwarearchitekturkonzept vor, welches die Entwicklung von CDSSs als Medizinprodukt erleichtert.

Konzept und Implementierung

In der Softwarearchitektur der Anwendung können wir zwischen zwei Hauptteilen unterscheiden. In einem Teil haben wir eine Benutzeroberfläche (UI) für die Visualisierung der Patientendaten, die im CDSS verwendet werden ("Patientendaten-Visualisierer"), und im anderen Teil die Komponente, welche die tatsächliche Entscheidungsunterstützung bietet ("CDSS-Komponente"). Indem wir diese beiden Hauptteile so weit wie möglich entkoppeln und sie zu autarken Einheiten machen, die unabhängig voneinander entwickelt werden können, können wir der CDSS-Komponente eine andere (d. h. höhere) Kritikalität zuweisen und folglich die regulatorische Belastung für die anderen Teile der Anwendung verringern. Des Weiteren können wir so die Entwicklung der verschiedenen Komponenten parallelisieren und sogar den Patientendaten-Visualisierer für diverse CDSSs verschiedener Anwendungsfälle wiederverwenden.

Die Softwareentwicklung findet nach einem vordefinierten, strukturierten Prozess statt, der in einem Softwareentwicklungsplan zu beschreiben ist. Dazu gehört auch der Plan für die Verifikation und das Testen der Software. Für das HELP-Projekt wurden im Rahmen einer testgetriebenen Entwicklung Unit-Tests implementiert und danach Integrationstests im Rahmen einer kontinuierlichen Integrationsstrategie (CI) durchgeführt. Dieser Ansatz ermöglicht die Verifikation und Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Software während des gesamten Softwareentwicklungsprozesses. Darüber hinaus empfiehlt es sich die Abhängigkeit von externer Software unbekannter Herkunft (SOUPs) auf das unvermeidbare Minimum zu reduzieren, da SOUPs die Verifikation erheblich erschweren können. Begleitet wird der gesamte Entwicklungsprozess von einer umfangreichen, normgerechten Dokumentation des Entwicklungsprozesses und der Software. Es gilt das Motto: „Nur was dokumentiert wurde, wurde auch gemacht.“ Die Gebrauchstauglichkeit wird in mehreren formativen und normativen Usability-Untersuchungen validiert.

Lessons learned

Die Entwicklung eines CDSS als MDSW aus dem akademischen Umfeld heraus stellt eine große Herausforderung dar. Als Hauptfaktoren konnten wir folgende identifizieren:

- I) Die Mitarbeiter*innen im akademischen Umfeld sind häufig Promotionsstudent*innen unmittelbar nach dem Studium. Sie verfügen i. d. Regel über wenig Erfahrung. Die Softwareentwicklung innerhalb eines QM-Systems setzt neben den Fachkenntnissen die Kenntnis zahlreicher Standards und Prozesse voraus.
- II) Für die Entwicklung eines Medizinproduktes werden verschiedene Expertisen und Rollen benötigt, wie z. B. Spezialisten für die Anforderungsanalyse, den Usability-Prozess, die Softwarearchitektur, die Implementierung (Programmierung), die Verifikation, die Durchführung von Usability-Tests und das begleitende Risikomanagement. Dies ist standardisiert mit gelenkten Dokumenten zu dokumentieren. In der üblichen Förderung ist dies häufig von einer Person zu übernehmen, die zu Beginn des Projektes in den meisten Feldern über keine oder nur wenig Erfahrung verfügt.
- III) Das primäre Interesse von Promovierenden liegt auf der wissenschaftlichen Arbeit / Promotion und der Promotion der Ergebnisse. Hinzu kommen akademische Aufgaben wie Mitwirkung in der studentischen Lehre oder der akademischen Gremienarbeit. Die Einarbeitung in ein SOP-System und die Durchführung einer Normenkonformen technischen Dokumentation stellt einen Aufwand dar, der im Rahmen einer normalen Drittmittelförderung nicht zu bewältigen ist.
- IV) Der Aufwand für die technische Dokumentation und die Erfüllung der Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen für akademische Prototypen, der in der Krankenversorgung in einer sonstigem klinischen Studie nach Artikel 82 MDR evaluiert werden soll, wird systematisch unterschätzt.
- V) Die Verweildauer von wissenschaftlichen Mitarbeiter*innen in der Akademia ist zur Sicherstellung des Ausbildungsauftrags der Hochschulen durch das Wissenschaftszeitvertragsgesetz bewusst begrenzt. Diese gewollte Personalfuktuation steht im Gegensatz zu der Notwendigkeit die Kompetenzen innerhalb eines QM-Systems für die Softwareentwicklung aufzubauen.

Fazit

Spätestens mit der Gültigkeit der MDR stellt die translationale Forschung im Bereich der MDR eine besondere Herausforderung dar. Die Universitäten müssen entsprechende Strukturen schaffen, mit denen dies umgesetzt werden kann. Dies erfordert eine Sensibilisierung der For-

scher*innen bereits bei der Antragstellung, sowie Förderprogramme die diesen Mehraufwand abdecken. In dem Modul 2b-Projekt fit4translation wird der Kompetenzaufbau in der akademischen Community hierzu bearbeitet.

Referenzen

- [1] OJ L 117. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. 2017 May 05. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>
- [2] Becker K, Lipprandt M, Röhrig R, Neumuth T. Digital health – Software as a medical device in focus of the medical device regulation (MDR). *it – Information Technology*. 2019 Oct 1;61(5–6):211–8.
- [3] Keutzer L, Simonsson US. *Medical Device Apps: An Introduction to Regulatory Affairs for Developers*. JMIR mHealth and uHealth. 2020 Jun 26;8(6):e17567.
- [4] Hagel S, Gantner J, Spreckelsen C, Fischer C, Ammon D, Saleh K, et al. Hospital-wide Electronic medical record evaluated computerised decision support system to improve outcomes of Patients with staphylococcal bloodstream infection (HELP): study protocol for a multicentre stepped-wedge cluster randomised trial. *BMJ Open*. 2020 Feb 1;10(2):e033391.

Towards an automated detection of minority variants and mutations in SARS-CoV-2 patient samples

Autors Katharina Block¹, Alexander Thomas¹, Vu Thuy Khanh Le-Trilling², Olympia Anastasiou², Mirko Trilling², Ivana Kraiselburd¹, Ulf Dittmer², Folker Meyer¹

Affiliation 1. Institute for Artificial Intelligence in Medicine, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen
2. Institute for Virology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen

Introduction

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic continues to be a health threat. Constantly emerging mutations in the SARS-CoV-2 genome enable effective evasion of available treatments. It is assumed that some infected patients carry multiple versions of the virus, a so-called majority variant (or consensus sequence) and one or more minority variants, representing additional mutations. These minority variants potentially lead to greater immune evasion capacities and higher rates of transmissibility [1].

Even though the effect of minority variants towards treatment methods is known and the Robert Koch institute stated the need to identify these variants automatically and accurately within SARS-CoV-2 sequence data in patient samples, a high-fidelity analysis for these variants does not currently exist [2]. We developed a first algorithm towards a high-fidelity analysis method to detect SARS-CoV-2 minority variants within sequencing data of patient samples. The analysis algorithm is set out to identify all SARS-CoV-2 minority variants and mutations. It provides information about the mutation frequencies and their positions as well as the current classification and pangolin lineage of the respective sample. The algorithm is an extension to the UnCoV-Var workflow by Thomas and Battenfeld et al. (unpublished) [3], a transparent and robust workflow to analyze SARS-CoV-2 sequencing data.

In contrast to other bioinformatic tools used to identify new SARS-CoV-2 variants, which rely on consensus sequences considering only majority events, the algorithm considers all mutations independent of their frequency. This approach enables the detection of mutations with a higher resolution and provides a research platform to analyze single nucleotide variants (SNVs) and possible mutation patterns within SARS-CoV-2 sequencing sets.

The algorithm will provide a platform for high-fidelity analyses of all detectable mutations and variants, which is crucial for detection, monitoring and description of changes within the

SARS-CoV-2 genome. This is essential since treatment thrives when adjusted to patient specific mutations patterns, including cases of infections with one or more variants.

Methods

The analysis conducted by the developed algorithm is based on the UnCoV-Var workflow by Thomas and Battenfeld et al. (unpublished), using Snakemake [3]. The UnCoV-Var workflow is embedded in a continuous integration and continuous delivery (CI/CD) environment. This type of production environment applies an ongoing automation, testing and monitoring to improve the development process, producing reliable reproducible data.

Sequencing data (e.g., produced by the Illumina platform) is provided to the UnCoV-Var workflow in a paired-end FASTQ format, which excludes reads shorter than 30 base pairs and a Phred quality below 20. Pre-processing and quality control is conducted using fastp [4] bwa [5] and BAMclipper [6]. Artificially introduced sequencing adapters are trimmed and non-viral sequencing reads are removed based on an alignment against a combined reference of the human (GRCh38.p13) and the SARS-CoV-2 reference genome (NC_045512.2). Afterwards, the raw reads are assembled to contigs using MEGAHIT [7] and the resulting contigs are scaffolded against the SARS-CoV-2 reference genome using raGOO [8]. Freebayes [9] and vep [10] are used to detect single and multiple nucleotide variants (SNVs, MNVs), small insertions and deletions (indels) within the scaffolds and structural variants are identified using Delly [11]. These variants are evaluated based on a unified statistical model using Varlociraptor [12]. Afterwards, pangolin [13] is used to employ the dynamic nomenclature for SARS-CoV-2 lineages, suggested by Rambaut et al. (2020) [14].

The output of the UnCoV-Var workflow provides the base for the newly developed algorithm to identify and extract minority mutations in SARS-CoV-2 qPCR-positive patient samples of University Hospital of Essen, Germany, covering

a period from February 2021 to October 2022. The python-based algorithm extracts the read depth, frequency and position of the mutations as well as the pangolin lineage and its classification of the reconstructed genomes from the UnCoV-Var output and converts the data to be accessible for further analysis of minority variants. Afterwards, the data can be structured and filtered for investigation of specific timeframes, samples, mutations or similar use cases.

Results

We developed and implemented an algorithm, which reliably filters different minority mutations and variants in a fast and reliable high throughput manner. Out of 2188 samples, with 357,847,205,526 base pairs a total of 744,657 mutations containing 50,050 instances of minority variants were detected. First implementations of the algorithm to study low frequent mutation patterns within patient sample data identified a rare mutation (S:D820A), which evades a group of recently identified fusion peptide-binding broadly neutralizing antibodies (FP-bnAb) [15, 16].

Outlook

The algorithm or resulting tool to detect and study SARS-CoV-2 minority events needs to be benchmarked further and integrated into an continuous integration and continuous delivery (CI/CD) environment. This type of production environment applies an ongoing automation, testing and monitoring to improve the development process, resulting in reliable and functioning software, producing reliable reproducible data.

The implemented algorithm will provide a platform to search for newly emerging SARS-CoV-2 variants, which can evade currently applied treatment methods, in an accurate and high-throughput manner. This includes further investigation of recombination events and thereby enables a more thorough monitoring of emerging Sars-CoV-2 variants.

References

- [1] Callaway, Ewen. „What Omicron’s BA.4 and BA.5 Variants Mean for the Pandemic“. *Nature*, Bd. 606, Nr. 7916, Juni 2022, S. 848–49. www.nature.com, <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01730-y>.
- [2] Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring (2022): Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 25.05.2022 (Wochenbericht 25.05.2022). URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-05-25.pdf?__blob=publicationFile
- [3] Thomas Battenfeld, Alexander Thomas, Olympia

- Anastasiou, Ulf Dittmer, Carina Eisner, Ivana Kraiselburd, Vu Thuy Khanh Le-Trilling, Simon Magin, René Scholtysik, Mirko Trilling, Pelin Yilmaz, Johannes Köster, Folker Meyer, UnCoV-Var: A Reproducible and Scalable Workflow for Transparent and Robust SARS-CoV-2 Variant Calling and Lineage Assignment, (unpublished) URL: <https://github.com/IKIM-Essen/uncovar>
- [4] Chen S, Zhou Y, Chen Y, Gu J: fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. *Bioinformatics* 2018, 34(17):i884–i890.
- [5] Li H: Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM. 2013.
- [6] Au CH, Ho DN, Kwong A, Chan TL, Ma ESK: BAMClipper: removing primers from alignments to minimize false-negative mutations in amplicon next-generation sequencing. *Scientific Reports* 2017, 7(1).
- [7] Li D, Liu G-M, Luo R, Sadakane K, Lam T-W: MEGAHIT: an ultra-fast single-node solution for large and complex metagenomics assembly via succinct de Bruijn graph. *Bioinformatics* 2015, 31(10):1674–1676.
- [8] Alonge M, Soyk S, Ramakrishnan S, Wang X, Goodwin S, Sedlazeck FJ, Lippman ZB, Schatz MC: RaGOO: fast and accurate reference-guided scaffolding of draft genomes. *Genome Biology* 2019, 20(1).
- [9] Garrison E, Marth G: Haplotype-based variant detection from short-read sequencing. 2012.
- [10] McLaren W, Gil L, Hunt SE, Riat HS, Ritchie GR, Thormann A, Flicek P, Cunningham F: The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biology* June 6;17(1):122. (2016), doi:10.1186/s13059-016-0974-4
- [11] Rausch T, Zichner T, Schlattl A, Stutz AM, Benes V, Korbelt JO: DELLY: structural variant discovery by integrated paired-end and split-read analysis. *Bioinformatics* 2012, 28(18):i333–i339.
- [12] Köster J, Dijkstra LJ, Marschall T, Schönhuth A: Varlociraptor: enhancing sensitivity and controlling false discovery rate in somatic indel discovery. *Genome Biology* 2020, 21(1).
- [13] O’Toole Á, Scher E, Underwood A, Jackson B, Hill V, Mccrone JT, Colquhoun R, Ruis C, Abu-Dahab K, Taylor B et al: Assignment of Epidemiological Lineages in an Emerging Pandemic Using the Pangolin Tool. *Virus Evolution* 2021.
- [14] Rambaut A, Holmes EC, O’Toole Á, Hill V, Mccrone JT, Ruis C, Du Plessis L, Pybus OG: A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology* 2020, 5(11):1403–1407.
- [15] Dacon, Cherrelle, „Broadly Neutralizing Antibodies Target the Coronavirus Fusion Peptide“. *Science*, Bd. 377, Nr. 6607, August 2022, S. 728–35. <https://doi.org/10.1126/science.abq3773>.
- [16] Low, Jun Siong, „ACE2-Binding Exposes the SARS-CoV-2 Fusion Peptide to Broadly Neutralizing Coronavirus Antibodies“. *Science*, Bd. 377, Nr. 6607, August 2022, S. 735–42. <https://doi.org/10.1126/science.abq2679>.

Datenqualitätsanalysen im Rahmen der MII-Projectathons

Autoren Christian Draeger¹, Matthias Löbe¹

Affiliation 1. Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig

Einleitung und Zielstellung

Ziel der Medizininformatik-Initiative (MII) ist es, Daten der Gesundheitsversorgung der Forschung zugänglich zu machen. Dazu werden Daten an den Datenintegrationszentren (DIZ) gesammelt und bereitgestellt. Um den Fortschritt dieser Bestrebungen zu evaluieren, werden regelmäßige Projectathons durchgeführt. Im Rahmen eines Projectathons gibt es zentrale und dezentrale Use Cases, die sich verschiedenen Forschungsfragen annehmen.

Bei der Sekundärnutzung von Versorgungsdaten kommt der Betrachtung der Datenqualität (DQ) eine besondere Bedeutung zu. Daten, die für die Versorgung von guter Qualität sind, sind nicht automatisch auch für jede Forschungsfrage in Qualität und Granularität geeignet. Die Datenqualität muss hier also jeweils mit Blick auf die spezifische Forschungsfrage des Use Cases neu evaluiert werden.

Ein Ziel der Arbeit der MII Taskforce Metadaten war es daher, die Teams der Projectathons durch die Erstellung von DQ-Skripten zu unterstützen. Am Ende sollten DQ-Reports für jeden Use Case bereitgestellt werden können, mit deren Hilfe Forschende eine erste Prüfung der Daten hinsichtlich der Eignung zu Ihrer Forschungsfrage vornehmen können.

Methoden

Wegen der vielen beteiligten Standorte und Arbeitsgruppen innerhalb der MII bildete das Finden einer gemeinsamen Terminologie für DQ die Grundlage aller gemeinsamen Bestrebungen. Im Rahmen der MII wurde sich auf das Terminologie-Framework von Kahn et. al. [1] geeinigt. Es teilt DQ in drei Ebenen: Conformance, Completeness und Plausibility, sowie zwei Kontexte: Verification und Validation ein. Zu jeder Ebene gehören weitere Sub-Ebenen sowie konkrete Definitionen.

Die Daten, die im Rahmen der Projectathons ausgeleitet werden sollten, liegen in den DIZen auf FHIR-Servern vor. Die MII definierte dazu eigene FHIR-Profile, den Kerndatensatz, welche die Form der Daten vorgeben. Da diese Profile zentral bereitgestellt werden, stellt die Überprüfung ihrer korrekten Anwendung am DIZ (FHIR Validation) eine

Datenqualitätsprüfung der Conformance Verification und Validation nach Kahn [1] dar.

Darüber hinaus haben wir für alle weiteren Kahn-Definitionen erste Datenqualitätsindikatoren (DQIs) auf Basis der Elemente des Kerndatensatzes erstellt.

Im Rahmen der Projectathons konnten wir nur solche DQIs evaluieren, für die auch entsprechende Kerndatensatz-Elemente abgefragt wurden. Wir gingen jeweils vom "Catalogue of Items" der Use Cases aus und implementierten Skripte zur Umsetzung der DQIs in R. Die Skripte zur Ausleitung der Daten aus den DIZen waren in R geschrieben, weshalb hier ein Anhängen der DQ-Skripte in R nahe lag. Dies ermöglichte das Erstellen der DQ-Reports auch in dezentralen Use Cases. Wir nutzten das R-Package dataquieR [2] zur Umsetzung der DQIs in R.

Mit dem "DataGauge"-Prozess [3] beschrieb Diaz-Garelli et al. DQ-Evaluation als iterativen Prozess. Analog dazu definierten wir unsere DQIs nicht direkt als dataquieR Metadaten, sondern hinterlegten diese zuerst in CEDAR, einem Metadaten Repository, das die Einbindung medizinischer Codes (über BioPortal) ermöglicht. Wir erstellten dazu CEDAR Templates, welche eine Referenzierung der Kerndatensatz-Elemente (per FHIR-Search/Path) ermöglichen. Durch diese Verknüpfung von Kerndatensatz, medizinischen Codes und DQIs ermöglichen wir eine Nachnutzung der DQIs, welche über die Iteration in nur einem Use Case hinausgeht. Nachfolgende Use Cases, die die selben Elemente des Kerndatensatzes benutzen, oder die gleichen ICD10-Codes abfragen, können auf den hier erstellten DQIs aufbauen. Wir sprechen daher von FAIR-DQIs.

Die Grafik (Abbildung 1) zeigt diesen Prozess für den zentralen Use Case "Vorhofflimmern" des 6. Projectathons im Detail.

Ergebnisse

Wir definierten eine formale Repräsentation von DQIs spezifisch für den verteilten Kontext der MII [4]. Für die Projectathons der MII erstellten wir ein Framework, das ein Erzeugen von DQ-Reports bei der Ausleitung der Daten

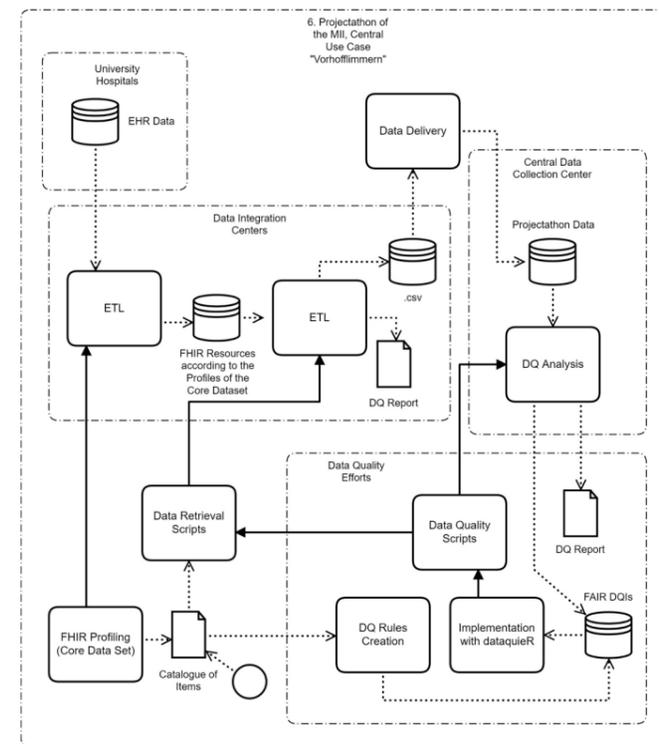


Abbildung 1: Integration der Datenqualitätsskripte für den zentralen Use Case Vorhofflimmern des 6. Projectathons der MII

an den DIZen ermöglicht. Dabei erstellten wir sowohl konkrete Implementierungen der DQIs in R mit dataquieR, als auch wiederverwendbare FAIR-DQIs. Diese ermöglichen ein Nachnutzen unserer DQ-Bestrebungen, sowie einen Vergleich unserer Ergebnisse über spezifische Implementierungen hinaus.

Das hier skizzierte Verfahren wurde im 6. Projectathon praktisch angewendet. Leider konnten nur vier Datenintegrationszentren Datensätze für die zentrale Auswertung bereitstellen. Nur eine der Rückmeldungen hatte einen nichttrivialen Umfang, sodass das Datenqualitätsassessment keine ehrliche Einschätzung der Datenqualität der Patientendaten aus den DIZ der MII erlaubte.

Diskussion

Unsere Erfahrung in den Projectathons zeigt, dass sich die Anforderungen an die Daten nicht nur durch die Sekundärnutzung ändern, sondern sich auch von Use Case zu Use Case unterscheiden können. Für DQ-Analysen ist es daher schwierig, generelle Angaben zu einem Datensatz zu machen. Stattdessen sollte die Eignung eines Datensatzes zur Beantwortung einer Forschungsfrage von den Experten des Use Cases beurteilt werden. Um dies zu ermöglichen war es notwendig, DQIs nicht nur als Metadaten eines Tools zu abzubilden. Das Erstellen von FAIR-DQIs vor einer konkreten Implementierung ermöglicht das Teilen

und Wiederverwenden der DQIs besonders in verteilten Kontexten, in denen nicht an jedem Standort die gleichen Tools genutzt werden, wie der MII.

FAIR-DQIs in CEDAR mit medizinischen Codes zu verknüpfen erwies sich dabei als besonders hilfreich. Leider ist die Referenz der Elemente des Kerndatensatzes dort nicht genauso einfach und setzt FHIR-Kenntnisse voraus. Mit dem Kahn Framework gab es einen umfangreichen Anfang für mögliche DQIs. Leider ließen sich im Rahmen der Projectathons nur Teile davon umsetzen. Besonders die spannende Plausibility Validation blieb dabei offen. Die dafür notwendige Erstellung von Referenzverteilungen bzw. "Gold-Standards" würde in besonderer Weise vom Datenschatz der MII profitieren. Wir hoffen, dahingehend einen Use Case im 7. Projectathon der MII einbringen zu können.

Referenzen

- [1] Kahn MG, Callahan TJ, Barnard J, Bauck AE, Brown J, Davidson BN, et al. A Harmonized Data Quality Assessment Terminology and framework for the secondary use of electronic health record data. *eGEMs (Generating Evidence & Methods to improve patient outcomes)*. 2016;4(1):18. DOI: <http://doi.org/10.13063/2327-9214.1244>
- [2] Schmidt CO, Struckmann S, Enzenbach C, Reineke A, Stausberg J, Damerow S, et al. Facilitating Harmonized Data Quality Assessments. A data quality framework for observational health research data collections with software implementations in R. *BMC Medical Research Methodology*. 2021;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01252-7>
- [3] Diaz-Garelli J-F, Bernstam EV, Lee MJ, Hwang KO, Rahbar MH, Johnson TR. DataGauge: A practical process for systematically designing and implementing quality assessments of repurposed clinical data. *eGEMs (Generating Evidence & Methods to improve patient outcomes)*. 2019;7(1):32. DOI: <http://doi.org/10.5334/egems.286>
- [4] Tute E, Draeger C, Gierend K, Löbe M, Palm J, Schmidt CO. A glimpse at representing data quality rules for their collaborative governance in the Medical Informatics Initiative. *gmds-TMF (Die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.)*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3205/22GMDS018>

Kundenorientierte Servicegestaltung eines Datenintegrationszentrums am Beispiel des Universitätsklinikums Jena

Autoren Danny Ammon^{1,2}, Susanne Müller^{1,2}, Kutaiba Saleh^{1,2}, Lo An Phan-Vogtmann^{1,2}, Yvonne Heimann^{1,2}, Cord Spreckelsen^{1,2}, André Scherag^{1,2}

Affiliation 1. Universitätsklinikum Jena
2. SMITH-Konsortium der Medizininformatik-Initiative

Einleitung und Zielstellung

Datenintegrationszentren (DIZ) sind im Rahmen der Medizininformatik-Initiative [1] neu geschaffene Struktureinheiten an deutschen Universitätskliniken. Diese Serviceeinrichtungen sollen „standortübergreifend vernetzte, standardisierte und interoperable Daten für die Forschung und Versorgung bereitstellen“ [2] und erbringen damit digitale Dienstleistungen für Kundschaft aus dem eigenen Universitätsklinikum und aus anderen Einrichtungen.

Eine systematische Klassifikation und Untersuchung von Nutzertypen in der Zielgruppe für die Dienste eines DIZ ist jedoch ausstehend. Nur auf dieser Basis lassen sich allerdings spezifische Kundenservices definieren, mittels derer sich DIZ als bedarfsorientiert arbeitende Bestandteile einer Gesamtinfrastruktur für interoperabel weiterverwendbare Gesundheitsdaten nachhaltig betreiben lassen. Kundenservices, Webseiten, Portale und Formulare eines DIZ sollen so aufbereitet sein, dass sie den Bedürfnissen der Nutzenden in der jeweiligen Phase eines Dienstleistungsprozesses entsprechen.

Am Beispiel einer nutzerorientierten Gestaltung der Dienstleistungen des DIZ am Universitätsklinikum Jena (UKJ) soll ein solches Vorgehen beschrieben werden.

Methoden

Für die Konzeption und Anpassung der digitalen Services eines DIZ können Methoden aus der menschenzentrierten Gestaltung (UX / User-Centered Design) Anwendung finden, wie u. a. in der DIN EN ISO 9241-210:2019 beschrieben. Für das Universitätsklinikum Jena besteht bereits eine Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001:2015, so dass als Zielstruktur die im klinikumseigenen Qualitätsmanagementsystem hinterlegten Kundenservice-Steckbriefe vorgegeben sind.

Um diese Kundenservices optimal an die Bedarfe der Nutzenden anzupassen, werden zunächst Nutzertypen identifiziert und beschrieben, um in einem weiteren Schritt

durch Priorisierung von den wichtigsten Typen sogenannte Personas zu erstellen. Personas sind „fiktive, spezifische, konkrete Darstellungen von Zielnutzern“ [3], für deren Beschreibung geeignete Kategorien zu bilden und diese in eine Übersicht zu bringen sind. Auf Basis der Personas erfolgt dann ein Customer Journey Mapping, um die Bedarfe und Erwartungen der Kundschaft auf den gesamten Nutzungsprozess einer DIZ-Dienstleistung abzubilden. Dadurch wird auch die Definition von Prozesstests und die Abbildung auf Key Performance Indicators (KPI) des DIZ möglich.

Die Ergebnisse aller Arbeitsschritte ermöglichen eine Neudefinition oder Anpassung bestehender Services und Einzelverfahren (SOPs) des DIZ. Der Gesamtprozess soll in regelmäßigen Abständen wiederholt werden (siehe Abb. 1).

Ergebnisse

Im Zuge der Service-Aktualitätsprüfung wurden für das DIZ Jena insgesamt 14 verschiedene Typen von möglichen Nutzenden identifiziert: fünf von externen Einrichtungen stammende und neun am UKJ tätige Personengruppen. Durch Priorisierung wurden sechs Typen für die Erstellung von Personas ausgewählt, dabei zwei externe und vier lokal tätige. Für die Erstellung der Personas wurde eine geeignete Form der Sedcard als Vorlage vorbereitet, mittels derer die Persona näher beschrieben und ihre wichtigsten Eigenschaften in einer Übersicht festgehalten werden kann:

- Name und Beschreibung mit Vorerfahrungen und Kenntnissen, Persönlichkeit, Kundenerwartungen
- Kundeneigenschaften wie Ziele und Motivation, Herausforderungen, Informationsverhalten sowie konkrete Kundenzitate
- DIZ-Tätigkeiten wie Beitrag des DIZ zur Zielerreichung, Botschaft des DIZ an Kunden, Einfluss auf KPIs sowie Maßnahmen mit der Persona

In qualitativen Interviews mit Vertretungen aus dem Bereich der jeweiligen Personas konnten diese Eigenschaften ermittelt und dokumentiert werden. Im nächsten Schritt

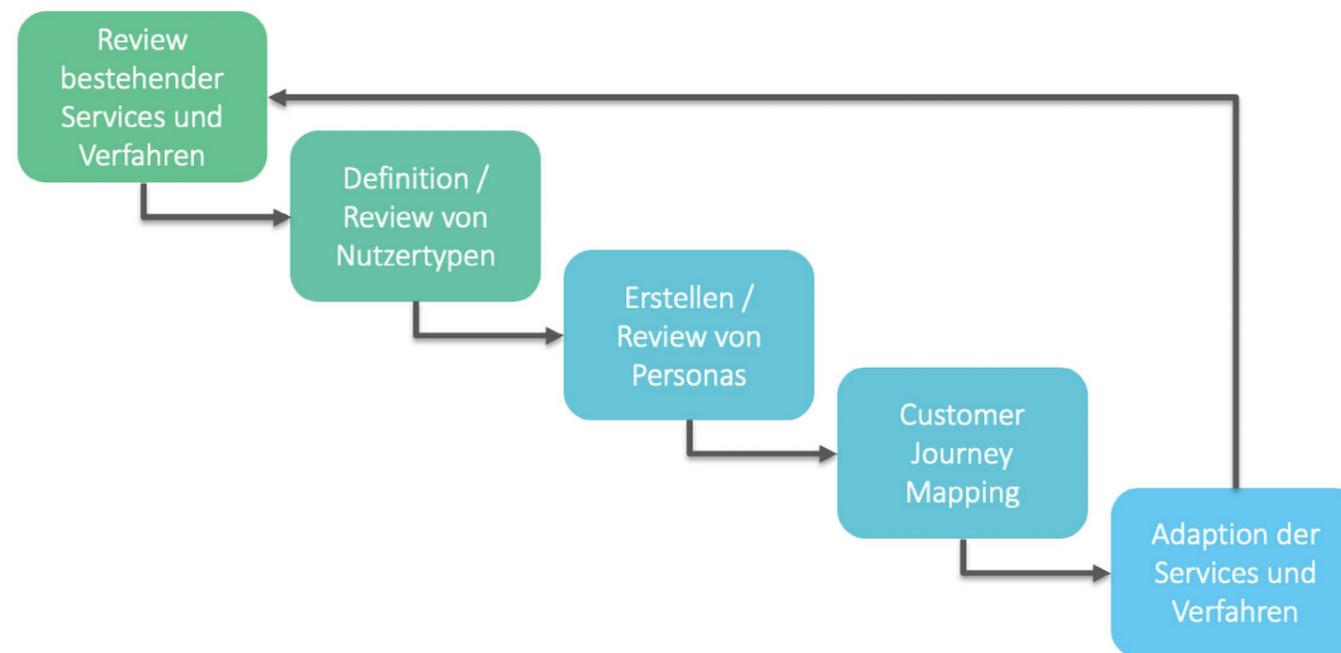


Abbildung 1: Prozess der Servicegestaltung am Datenintegrationszentrum des UK Jena

dienen die erzeugten Personas für das Customer Journey Mapping auf allen Stationen einer konkreten Dienstleistung, z. B. der Nutzung von Behandlungsdaten für ein standortinternes Forschungsprojekt.

Die erzielten Ergebnisse sollen neben dem passgerechten Entwurf der DIZ-Services auch für geplante Audits zur Verfügung stehen. Neben der Kunden-Evaluation als mögliches Auditziel im Rahmen der Beteiligung des DIZ an einer Rezertifizierung des UKJ nach DIN EN ISO 9001:2015 soll die angewandte Methodik auch Material für das in der Ausbau- und Erweiterungsphase der MII geplante zweite externe Audit erbringen, z. B. in Form von Evaluationsbögen oder Feedbacks zu genutzten Werkzeugen und Prozessen.

Diskussion

Mit der menschenzentrierten Gestaltung digitaler Services eines DIZ sind verschiedene Herausforderungen verbunden. So sind einige Aufgaben durch den Projektträger bzw. durch Beschlüsse der MII fest vorgegeben, die in der bestehenden Förderphase bereits umgesetzt wurden. Das kundenorientierte Design setzt daher an einer bereits bestehenden neuen Struktureinheit mit existenten Aufgaben an. Darüber hinaus sind hier beschriebene Verfahren für Einrichtungen im akademischen Umfeld noch kaum erprobt und ein Großteil der Kundschaft durch Tätigkeiten im universitätsmedizinischen Klinikalltag kaum ausführlich zu befragen. Mit der Arbeit des DIZ ist außerdem ein Kulturwandel im Umgang mit Behandlungsdaten verbunden, dessen Verlauf noch schwer abzuschätzen ist.

Eine kontinuierliche Überprüfung des beschriebenen Vorgehens soll helfen, mit diesen Herausforderungen umzugehen und anhand der erzielten Ergebnisse Dienstleistungen und Werkzeuge eines Datenintegrationszentrums iterativ immer besser nutzergerecht auszugestalten.

Referenzen

- [1] Semler S, Wissing F, Heyder R. German Medical Informatics Initiative: A National Approach to Integrating Health Data from Patient Care and Medical Research. *Methods Inf Med* 2018;57(S 01):e50-e56. DOI: 10.3414/ME18-03-0003
- [2] Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF. Bekanntmachung: Richtlinie zur Förderung der Medizininformatik-Initiative: Ausbau- und Erweiterungsphase, Bundesanzeiger vom 17.01.2022 [zit. 31.10.2022]. Verfügbar unter: <https://www.bmbf.de/bmbf/shareddocs/bekanntmachungen/de/2022/01/2022-01-17-Bekanntmachung-Medizininformatik.html>
- [3] Pruitt J, Adlin T. *The Persona Lifecycle: Keeping People in Mind Throughout Product Design*. Burlington, MA: Morgan Kaufmann; 2006. S. 11. (Übers. d. Verf.)
- [4] Lemon KN, Verhoef PC. Understanding Customer Experience Throughout the Customer Journey. *Journal of Marketing*, 2016;80(6):69–96. DOI: 10.1509/jm.15.0420

Verteilte Analysen mit dem Personal Health Train: Konzept, Anwendungen und Benutzererfahrung

Autoren Sascha Welten¹, Yongli Mou¹, Laurenz Neumann¹, Maximilian Jugl², Lars Hempel², Yeliz Ucer Yediel³, Oya Beyan^{3,4}, Toralf Kirsten², Stefan Decker^{1,3}

Affiliation 1. RWTH Aachen, Aachen
2. Universität Leipzig, Leipzig
3. Fraunhofer FIT, St. Augustin
4. Universität Köln, Köln

Einleitung und Zielstellung

Die Erfahrung der vergangenen Jahre hat gezeigt, dass, neben der flächendeckenden Erfassung, auch die Analyse klinischer Daten eine zunehmend wichtigere Rolle einnimmt, um neue Behandlungsmethoden zu entwickeln oder die Versorgung der Patienten/-innen zu verbessern [1].

Bei dem konventionellen Ansatz zur Analyse von Daten werden Daten an einem zentralen Ort, z. B. einem Server einer Forschungseinrichtung, gesammelt und analysiert. Da bei diesem Ansatz die Institutionen ihre Daten ausleiten, besteht das Risiko, die Kontrolle und Hoheit über die Daten zu verlieren. Dies steht im Widerspruch zu den bestehenden Datenschutzbestimmungen, wie die DSGVO, welche sensible Daten unter besonderen Schutz stellen.

Dies führt zu einem Dilemma: In der Folge werden die von einer Institution gesammelten Daten gemeinhin nicht mit anderen Institutionen geteilt. Somit beschränkt sich der Analysehorizont der Forschenden meist nur auf die eigene Institution. Eine ausreichend große Datenmenge ist für eine Datenanalyse jedoch notwendig, um valide Forschungsergebnisse in einer klinischen Studie zu produzieren. Um dieses Dilemma zu lösen, bedarf es innovativer Technologien, welche eine Analyse von Daten unter gleichzeitiger Einbehaltung von Datenschutzbestimmungen ermöglichen.

Der durch das SMITH-Konsortium entwickelte Personal Health Train (PHT) ist eine solche Technologie, welche auf dem Konzept der ‚verteilten Analyse‘ basiert.

Das bedeutet, dass die Analysen (sog. Zug) nach und nach zu jeder datenhaltenden Institution gesendet und lokal auf den Daten ausgeführt werden. Die einzigen Informationen, die die Institution verlassen, sind aggregierte Analyseergebnisse und somit keine rein sensitiven Daten. Anstatt also die Daten aus dem Einflussbereich der Institutionen

zu dem Ort der Analyse zu bewegen, bringt der PHT die Analyse zu den Daten. Damit ist die Benutzung des PHTs ein erster Schritt in Richtung datenschutzkonformer Analyse sensibler Daten.

In dieser Arbeit werden zwei, im Rahmen des SMITH-Konsortiums entstandene und publizierte, Data Use Cases (A & B) vorgestellt, welche das Potential des PHTs demonstrieren [2,3]. Im Folgenden werden die beiden Szenarien und deren Ergebnisse vorgestellt.

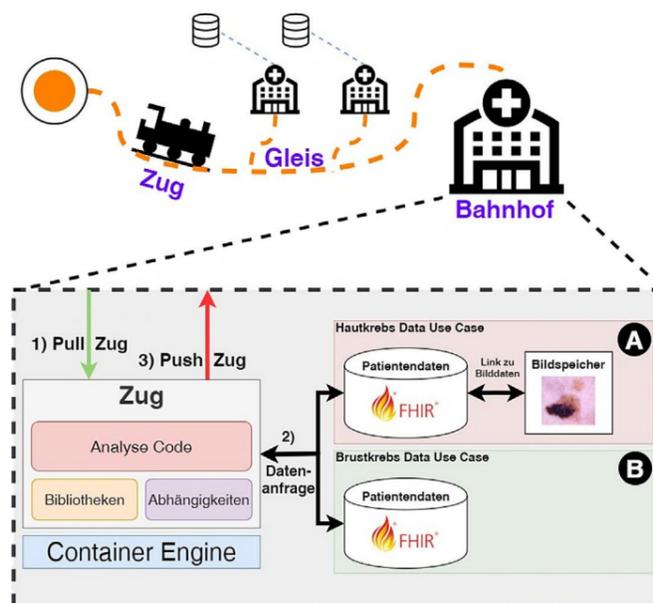
Methoden

1. Datensätze, -verteilung & -bereitstellung

Für beide Anwendungsfälle wurde jeweils ein Open Source Datensatz ausgewählt, um die verteilten Daten zu simulieren.

Für (A) wurden Daten über Hautläsionen von 25.331 Patientinnen und Patienten der International Skin Imaging Collaboration (ISIC) verwendet. Für jede/n Patient/in liegen Daten zwei verschiedener Datentypen vor: Demographische und anamnestische Metadaten sowie eine dermatoskopische Aufnahme der Hautläsion, kategorisiert in acht Klassen. Die Daten wurden auf drei Institutionen (RWTH Aachen, Fraunhofer FIT, HS Mittweida) aufgeteilt. Die Daten waren an allen Standorten, dem MII-Kerndatensatz entsprechend, auf mehreren FHIR-Servern gespeichert [4]. Die Bilddaten wurden auf einem separaten Bildverwaltungssystem abgespeichert.

Für (B) wurden Brustkrebsdaten von 569 Patienten der Diagnostic Wisconsin Breast Cancer Datenbank verwendet. Neben der Kategorie gutartig oder bösartig, wurde der Brustkrebs anhand von 31 numerischen und textuellen Attributen beschrieben. Die Daten wurden auf sechs Institutionen (UK Aachen, Köln, Leipzig, UM Göttingen, HS Mittweida, IMISE Leipzig) aufgeteilt. Wie in (A) wurden die Daten in FHIR modelliert und gespeichert.



2. Analyse & Modelle

Um die Flexibilität des PHTs zu zeigen, wurden unterschiedlich komplexe Analysen auf den Daten in beiden Szenarien durchgeführt. Für (A) wurde ein Machine-Learning-Modell (ResNet-18) trainiert, welches die Bilddaten anhand der acht Klassen klassifiziert. Für (B) wurde ein logistisches Regressionsmodell entwickelt, um die Brustkrebsdaten in gutartig und bösartig zu klassifizieren.

3. Ausführung

Für beide Szenarien wurde der Analyse-Code ‚kontainerisiert‘. Ein Container beinhaltet alle nötigen Softwarekomponenten, um den beinhalteten Code – in unserem Fall die Analyse – ohne vorherige Installation plattformunabhängig auszuführen. Für die Ausführung von Analysen bedarf es lediglich einer einmaligen Installation einer nötigen Laufzeitumgebung (sog. Container Engine). Für die eigentliche Ausführung werden die Institutionen in Reihe geschaltet. Jede Institution lädt die Analyse nacheinander herunter, baut eine Verbindung zur lokalen Datenquelle auf, führt den Zug aus und lädt diesen wieder hoch. Beim Hochladen wird das Analyseergebnis gespeichert und dient als Input für die Ausführung an der darauffolgenden Institution. Nach der letzten Station werden die Ergebnisse dem Forschenden zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse

Nach Durchführung der Analysen wurden die PHT-Modelle mit einer Testmenge verglichen:

- (A) Das finale Modell erzielte eine Genauigkeit von 71,83 % und eine Sensitivität von 63,35%.
- (B) Das finale Modell erzielte eine Genauigkeit von 92% und eine Sensitivität von 83%.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen im Wesentlichen eine Erkenntnis: Mit dem PHT sind Forschende in der Lage, ein Modell für unterschiedliche Anwendungsbereiche zu trainieren. Ein separates und konventionell trainiertes Vergleichsmodell mit zentralisierten Daten für (A) erzielte eine leicht höhere Performanz. Somit konnte gezeigt werden, dass PHT-Modelle vergleichbare Ergebnisse erzeugen können, obgleich es nicht die Hauptintention war ein klinisch-relevantes Modell zu erzeugen. Beachtet man jedoch, dass der konventionelle Ansatz, aufgrund der Datenschutzbestimmungen, im Allgemeinen gar nicht erst möglich ist, erweisen sich ‚verteilte Analysen‘ als praktikable Lösung, um trotz Datenschutzbarrieren Analysen durchzuführen.

Als Teil von (B) wurde auch die Effizienz des On-Boardings – die Ermittlung der benötigten Zeit bis die Station voll funktionsfähig und betriebsbereit ist – evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Inbetriebnahme der Software im Durchschnitt weniger als 15 Minuten dauert. Die Herabsetzung der technischen Hürden durch einen nahtlosen und halbautomatischen On-Boarding Service trägt also dazu bei, dass Forschende schneller ihre Studien durchführen und Ergebnisse erhalten.

Referenzen

- [1] Medizininformatik-Initiative Website. [aufgerufen 2.11.2022]. Verfügbar über <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/ueber-die-initiative>
- [2] Mou Y, Welten S, Jaberansary M, Ucer Yediel Y, Kirsten T, Decker S, Beyan O. Distributed Skin Lesion Analysis Across Decentralised Data Sources. *Stud Health Technol Inform.* 2021 May 27; 281:352-356. DOI: 10.3233/SHTI210179.
- [3] Welten S, Hempel L, Abedi M, Mou Y, Jaberansary M, Neumann L, Weber S, Tahar K, Ucer Yediel Y, Löbe M, Decker S, Beyan O, Kirsten T. Multi-Institutional Breast Cancer Detection Using a Secure On-Boarding Service for Distributed Analytics. *Appl. Sci.* 2022, 12, 4336. DOI: 10.3390/app12094336
- [4] Kerndatensatz der Medizininformatik-Initiative. [aufgerufen 2.11.2022]. Verfügbar über <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/der-kerndatensatz-der-medizininformatik-initiative>

An Image Processing Pipeline to Detect Potential Leukodystrophy Patients

Authors Masoud Abedi^{1,2,3}, Navid Shekarchizadeh^{1,2,4}, Sina Sadeghi^{1,2}, Lars Hempel^{1,2,3}, Christa-Caroline Bergner⁵, Julia Lier⁵, Wolfgang Köhler⁵, Toralf Kirsten^{1,2,3,4}

Affiliation 1. Department of Medical Data Science, Leipzig University Medical Center, 04107 Leipzig
 2. Institute for Medical Informatics, Statistics, and Epidemiology, Leipzig University, 04107 Leipzig
 3. Faculty Applied Computer and Bio Sciences, Mittweida University of Applied Sciences, 09648 Mittweida
 4. Center for Scalable Data Analytics and Artificial Intelligence (ScaDS.AI) Dresden/Leipzig, 04105 Leipzig
 5. Department of Neurology, University of Leipzig Medical Center, 04103 Leipzig

Introduction

Image-based analysis plays an important role in the diagnosis of specific diseases. For some of the rare diseases, in particular neurodegenerative ones, it is necessary to make image-based diagnosis. The white matter degeneration of the brain is proven to be detected by Magnetic Resonance Imaging (MRI). Among the neurodegenerative diseases, Leuko-dystrophies (LD) are a family of genetically determined rare diseases with an estimated prevalence of fewer than 1 in 40,000 people worldwide. LD is a fatal disease characterized by degeneration of the white matter in the central nervous system. The symptoms of LD patients include progressive problems in their motor function, balance, sight, hearing, breathing, and cognition. Due to their similarity to Multiple Sclerosis (MS), LD diseases are commonly misdiagnosed².

Creating a pipeline for diagnosing diseases based on medical images would be a great asset for clinicians, education and training purposes. By virtue of machine learning (ML) algorithms, it is possible to find the specific patterns of diseases. Through image processing techniques, the ML model is trained to perform white matter lesion segmentation in the MRI scans of the brain. Based on the detected lesions and their patterns and locations, the diagnostic model has the potential to support the clinician in diagnosis of LD.

In the case of rare diseases, training the machine learning (ML) model is a great challenge since there is not enough amount of clinical data available. Generating synthetic MRI data is a solution for tackling this issue. In addition, access to medical data has privacy restrictions. Hence, it is necessary to perform a distributed data analysis through federated learning techniques.

The goal of the current research is to establish an expert system for diagnostic support for Leuko-dystrophies by

analyzing MRI scans. This system is planned to be a pipeline that performs multi-site modeling of LD rare disease by employing federated learning and benefiting from synthetic image data.

Methods

For developing an image-based diagnostic support system, an ML model is trained by the available brain MRI data of LD patients. The MRI data are in three different locations, and the privacy of the matters. The solution is an image processing pipeline that automatically analyses the data in each data location and trains the ML model. We utilize the Personal Health Train³ (PHT) infrastructure for performing federated learning. PHT is a privacy-preserving distributed analytics platform for healthcare data. In the PHT, the analytical tasks are brought to each location. Hence, the data instances remain in their original location.

The proposed pipeline, based on the PHT, is shown in the figure (top right). In this pipeline, the train ([1] in the figure) takes the analytical tasks to each data location for processing the available MRI scans. In each location, there is a database of the MRI data ([2] in the figure). For preprocessing the data ([3] in the figure), the homogeneity of the MRI scans is corrected and they are registered to a standard brain template. Registering each patient's brain image to the template facilitates the comparison with other patients. Then, for fulfilling privacy aspects, the brain MRIs are defaced. Since the ML model processes only the brain, the skull and dura matter are stripped from the images.

The preprocessed images are used for training an ML model quantification of the lesions in the brain and identifying their locations. Here, a Deep Convolutional Neural Network architecture is used for obtaining the

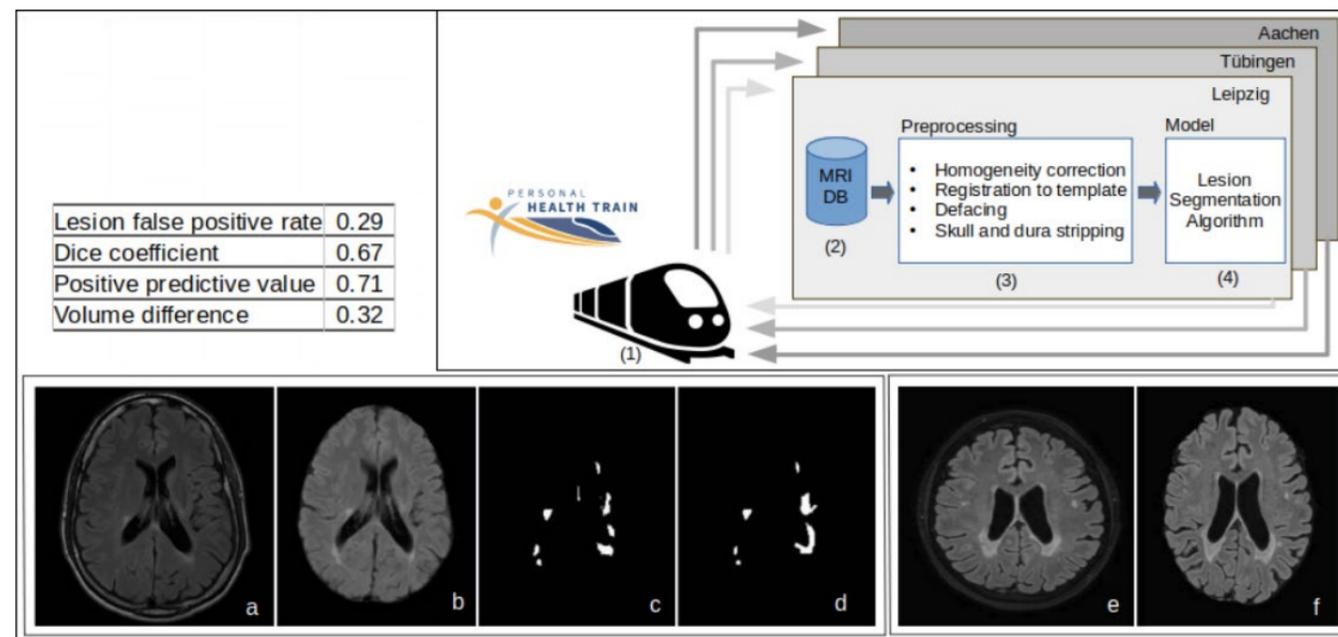


Figure. Top right: image processing pipeline based on PHT, Bottom: (a-d) brain MRI of an MS patient: a) original FLAIR image, b) preprocessed, c) MS lesions by the ML model, d) MS lesions delineated by a human expert, and (e, f) brain MRI of an LD patient: e) original FLAIR image, f) preprocessed. The table reports the metrics for evaluating the model applied to MS data

preliminary results. After the model is trained in the first data location, the train takes the model to the next location and performs similar operations there. After the final location, the model training is over, and the model can be evaluated.

Results and Discussions

LD family of diseases is very similar to MS regarding the symptoms and the white matter lesions seen in the MRI scan, and they should be considered as a differential diagnosis. For MS, much more clinical data are available. Accordingly, here we have first implemented the lesion segmentation model on brain MRI of MS patients. The MS images used for training and testing the segmentation model are taken from the ISBI 2015 challenge [4]. The advantage of the challenge data over the LD data is that they are already annotated by a human expert. The unannotated images cannot be used for training and evaluating an ML model. In the figure (bottom, a-d), the original FLAIR image of an MS patient, the preprocessed image, the MS lesions segmented by the ML model, the MS lesions delineated by a human expert, and the metrics for evaluating the ML model for MS data are shown. By comparing the two lesion segmentations and the metrics, the model shows promising performance. Moreover, the preprocessing step is applied to the MRI of an LD patient, as shown in the figure (bottom, e, f).

Currently, transforming the lesion segmentation algorithm from MS to LD is an open issue that is planned to be carried

out in near future. In this regard, we have faced a number of challenges such as harmonizing the MRI scan taken with different devices, imaging parameters and generating synthetic MRI scans of LD.

References

- [1] Resende, L., et al. „Adult leukodystrophies: a step-by-step diagnostic approach.“ *Radiographics* 39.1 (2019): 153-168.
- [2] Hedera, P. „Hereditary and metabolic myelopathies.“ *Handbook of Clinical Neurology* 136 (2016): 769-785.
- [3] Welten, S., et al. „A Privacy-Preserving Distributed Analytics Platform for Health Care Data.“ *Methods Inf. Med.* (2022).
- [4] Carass, A., et al. „Longitudinal multiple sclerosis lesion segmentation: resource and challenge.“ *NeuroImage* 148 (2017): 77-102.

Generating Structured Data in the Medical Domain using Generative Adversarial Networks

Authors Sina Sadeghi^{1,2}, Lars Hempel^{1,2,3}, Masoud Abedi^{1,2,3}, Toralf Kirsten^{1,2,3}

Affiliation 1. Department for Medical Data Science, Leipzig University Medical Center, 04107 Leipzig
 2. Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, Leipzig University, 04107 Leipzig
 3. Faculty Applied Computer and Bio Sciences, Mittweida University of Applied Sciences, 09648 Mittweida

Introduction

Synthetic data generation has attracted particular interest in the medical field for two main reasons. First, medical data are not readily accessible to researchers due to patient privacy and data protection regulations. Second, in some cases, such as rare diseases, only few data records are available, making diagnosis or treatment difficult even for experts. Synthetic medical data generation can address these issues by providing artificial medical data that resembles real data while not associated with real patients. Since modern artificial intelligence methods require sufficiently large data to achieve optimal results, providing more available synthetic data can improve the efficiency of data analysis in the medical field where limited data are present.

Among numerous generative models, we considered Generative Adversarial Networks (GAN) that employ deep learning for generating synthetic data [1]. GAN typically comprise two networks: a generator and a discriminator. While the generator produces synthetic data from random patterns, the discriminator distinguishes generated data from real data. Several GAN variations have been developed since the introduction of the original GAN, serving different purposes. GAN have generally shown impressive results in generating images and also textual data in natural language, however, their performance on tabular data still remains a challenge, especially in the medical domain with a small amount of accessible data [2]. In this study, we addressed the generation of structured (tabular) synthetic data using various appropriate GAN models for applications in the medical domain. We investigated how their synthetic data can improve the classification performance compared to the case where only real data are considered. To determine the quality of generated data, we developed an evaluation framework that incorporates an extended dataset consisting of both real and synthetic data for training classifiers [3]. This is in contrast to other studies that either use real or synthetic data for training the classifier and adopt the other data for testing.

Methods

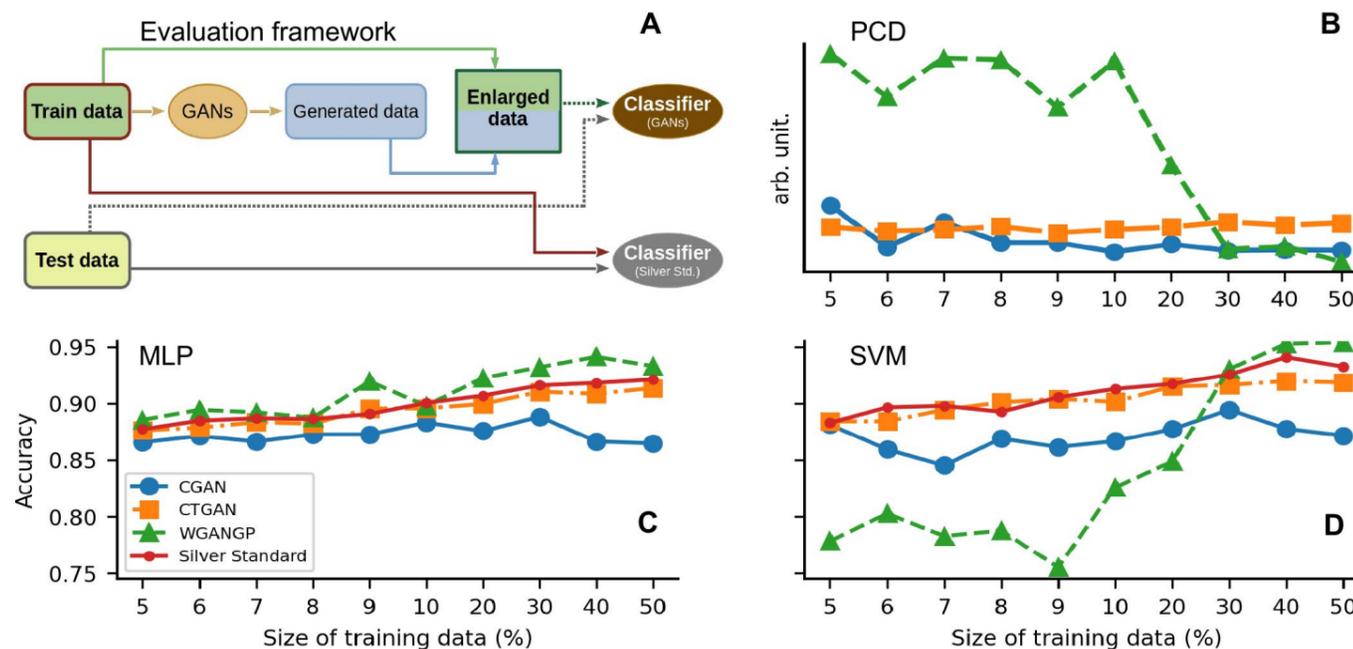
To generate synthetic data, we considered several GAN models, relevant to structured data: Conditional GAN (CGAN), Conditional Tabular GAN (CTGAN), and Wasserstein GAN with Gradient Penalty (WGANGP), and investigated their applicability in the medical domain where data are limited [3]. We used the publicly available data of the Breast Cancer Wisconsin dataset (BCW) [4], which includes 569 patients with (malignant/benign) breast tumors. The primary task would be then to classify tumors.

Fig.A depicts the evaluation framework schematically. As shown, the BCW is divided into Train and Test sets. To investigate the impact of size of training data on classification accuracy, the Train set is further divided into 10 subsets containing a portion of the original Train data (in percent). We considered regular extension sampling in which a small subset from the Train data is first selected randomly and then extended by adding more data to create a larger training dataset of a desired size. This is important for medical applications with a small amount of data to determine how newly available data can improve the model performance.

To benchmark the synthetic data, we employed two classifiers: Support Vector Machine (SVM) and Multi-Layer Perceptron (MLP) as appropriate classifiers for the BCW. We also calculated pairwise correlation difference (PCD) between synthetic and real data to statistically measure how much correlation among features in real data is captured by synthetic data.

Results and Discussions

The key concern in generating synthetic data is whether the complex patterns in the real data are represented in synthetic ones. For this, we measured the PCD between GAN variants and real data versus the training data size, shown in Fig.B. We note that WGANGP has a larger PCD for smaller training size, i.e., the correlation among features in real data is less reflected in synthetic data. However, other



metrics may lead to different results in favor of different generative models, especially for high-dimensional and complex data. Moreover, the evaluation results may vary depending on the application domain. Since we are mainly concerned with medical applications, we considered the binary classification as a target evaluation metric.

Fig.C and D show classification accuracy of MLP and SVM for different training data sizes to determine how the inclusion of synthetic data can improve the accuracy. The results of the GAN variants were compared with a case using only real data, which is indicated as silver standard in the figures. The MLP accuracy for WGANGP is superior to silver standard, while in the case of SVM, accuracy decreases for smaller training data sizes. However, with increasing training sizes, the accuracy improves. This is also reflected in the PCD, where WGANGP shows larger PCD. We note that GAN models generate low quality data when a very small amount of data is provided. It is indeed crucial to estimate the amount of synthetic data that needs to be generated to improve the accuracy based on the available (limited) real data.

Conclusions

We investigated different GAN variants to generate synthetic data for application in the medical domain, using the BCW. We performed generative experiments with different sizes of training data subsets to study the impact of size of the available data on the quality of the corresponding synthetic data and eventually binary classification accuracy. We also developed an evaluation framework that considers an extended dataset with both

generated and real data for training classifiers. The results demonstrate that synthetic data from more advanced models such as WGANGP can improve the classification accuracy, even when a small amount of data is available. This is noticed for a larger range of training data sizes for the MLP classifier. The accuracy improves as the size of the training data increases. Here, a ratio of 1:1 is considered for real and synthetic data in the extended dataset. In the future, other combinations should be explored to determine their impact on the classification accuracy.

References

- [1] Goodfellow, I.J.; Pouget-Abadie, J.; Mirza, M.; Xu, B.; Warde-Farley, D.; Ozair, S.; Courville, A.; Bengio, Y. *Generative Adversarial Networks*.
- [2] Borisov, V.; Leemann, T.; Seßler, K.; Haug, J.; Pawelczyk, M.; Kasneci, G. *Deep Neural Networks and Tabular Data: A Survey*.
- [3] Abedi, M.; Hempel, L.; Sadeghi, S.; Kirsten, T. *GAN-Based Approaches for Generating Structured Data in the Medical Domain*. *Appl. Sci.* 2022, 12, 7075.
- [4] Wolberg, W.; Street, W.; Mangasarian, O. *Breast Cancer Wisconsin (Diagnostic)*; UCI Machine Learning Repository. 1995.

Aufbau einer automatisierten NLP-Pipeline zur De-Identifikation klinischer Dokumente

Autoren Giulia Baldini^{1,3*}, Kamyar Arzideh^{2,3*}, Jan Trienes³, Jörg Schlötterer³, Christin Seifert³, Felix Nensa^{1,2,3}

Affiliation 1. Universitätsklinikum Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen
2. Universitätsklinikum Essen, Zentrale Informationstechnik, Abteilung Datenintegration, Essen
3. Universitätsklinikum Essen, Institut für Künstliche Intelligenz in der Medizin, Essen

Einleitung und Zielstellung

Im Krankenhaus werden viele Informationen zu einem Patienten in Form von Freitext gespeichert. Diese sogenannten unstrukturierten Daten können aufgrund ihrer Struktur und Form nur schwer ausgewertet und analysiert werden [1]. Die Identifikation von persönlichen datenschutzrelevanten Informationen eines Patienten oder Arztes bildet dabei eine wichtige Voraussetzung, um Dokumente aus dem Klinikalltag für Forschungszwecke zur Verfügung zu stellen. Ohne die Identifikation und Entfernung sogenannter Protected Health Information (PHI) ist die Forschung auf Dokumenten eines Krankenhauses mit hohen rechtlichen Hürden verbunden [2]. Errungenschaften im Bereich Natural Language Processing (NLP) wie die Entwicklung von Transformer-basierten Sprachmodellen wie beispielsweise BERT [3] oder ClinicalBERT [4] ermöglichen die Klassifikation großer Datenmengen mithilfe von Neuronalen Netzen. Die effiziente und automatisierte De-Identifikation von PHI ist daher mit relativ wenig manuellem Aufwand möglich.

Methoden

Der Aufbau einer medizinischen Forschungsplattform erfordert für unstrukturierte Daten die Etablierung von automatisierten Prozessen zur Identifikation und Entfernung datenschutzrelevanter Daten. Am Universitätsklinikum Essen werden Behandlungsdaten aus den klinischen Primärsystemen für befugtes Personal mithilfe der sogenannten Smart Hospital Information Platform (SHIP) extrahiert. Elektronische Daten eines Patienten sind dort auf Abruf für Klinikpersonal verfügbar. Dies beinhaltet auch verschiedene klinische Dokumente, die im Rahmen der medizinischen Versorgung erstellt werden.

Durch die Anbindung dieser bestehenden Strukturen und die Weiterleitung der Daten an ein NLP-Modell ist das Ziel, einen prototypischen Prozess zur De-Identifikation von unstrukturierten medizinischen Daten zu etablieren. Die

Analyse und Erkennung von sensiblen Patienteninformationen wird mithilfe von Named Entity Recognition und Transformer-basierten Modellen durchgeführt. Durch Nutzung eines bereits vortrainierten BERT-Modells und Training auf 6.756 Pathologie-Befunden und 898 Texte aus der Verlaufsdokumentation von Patienten soll ein individuell angepasstes Modell zur De-Identifikation entwickelt werden. Ein Goldstandard für diese Dokumente wurde mithilfe manueller Annotationen vom Annotation-Lab [5], eines im Institut für Künstliche Intelligenz in der Medizin Essen gegründeten Teams zur Annotation von medizinischen Daten, aufgebaut. Die Annotatoren wurden dabei instruiert, alle persönlichen Informationen im Text zu markieren und anhand eines PHI-Typs zu kennzeichnen.

Die Erkennung von PHI erfolgt zunächst auf Basis von PHI-Superklassen, die eine grobe Einordnung in eine bestimmte Kategorie ermöglichen. Folgende Superklassen sind definiert worden: Age, Contact, Date, ID, Location, Name, Profession. Anschließend wird ein weiteres Modell zur Einteilung in die spezifischen PHI-Klassen verwendet. Dabei wird die genaue Unterscheidung zwischen den PHI-Typen durchgeführt und beispielsweise entschieden, ob ein erkannter Name sich auf den Patienten oder das Behandlungspersonal bezieht.

Ergebnisse

Sowohl die Pathologie-Befunde als auch die Verlaufsdokumentation konnten erfolgreich de-identifiziert werden. Alle Dokumente konnten aus SHIP extrahiert und an das Modell zur Vorhersage von PHI gesendet werden.

Das aus zwei Modellen kombinierte Ergebnis für die Superklassen liegt durchschnittlich bei einem F1-Micro-Average von 0.783. Am besten erkannt wurden die Klassen Contact mit einem F1-Score von 0.997 und ID mit einem F1-Score von 0.992. Die Klasse Date hat einen

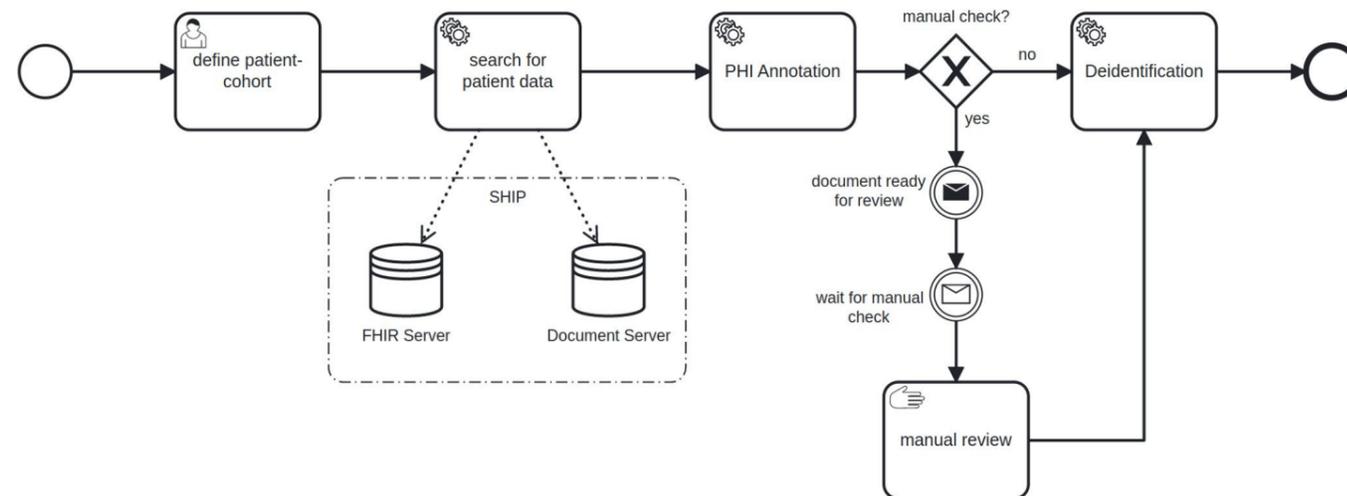


Abbildung 1: Prozessschritte des De-Identifikations-Workflows

F1-Score von 0.97, Name einen F1-Score von 0.968 und Location einen F1-Score von 0.841 erzielt. Am schlechtesten erkannt wurden die Klassen Age mit einem F1-Score von 0.689 und Profession mit einem F1-Score von 0.017.

Werden die Klassen bei der Evaluation ignoriert und nur überprüft, ob ein bestimmtes Wort als PHI erkannt wurde oder nicht, dann liegt das F1-Micro-Average sogar bei 0.95. Bei der De-Identifikation ist dieser Wert besonders wichtig, da Fehler bei der Einteilung in einen PHI-Typ nicht so kritisch sind wie Fehler bei der Erkennung einer datenschutzrelevanten Information.

Diskussion

Die Ergebnisse des kombinierten Modells sind in Bezug auf die erkannten PHI interessant. So könnte die gute Erkennung der Klassen Contact, ID, Name und Date mit der relativ starren Struktur dieser Wörter erklärt werden. Dagegen sind die Berufsbezeichnungen in den Dokumenten vielfältiger ausgeprägt und folgen keinem klaren Muster. Das könnte ein Grund für das schlechte Ergebnis für die Klasse Profession sein.

Auch kann aufgrund der geringen Auftrittshäufigkeit mancher PHI-Typen nicht gewährleistet werden, dass Wörter nicht auswendig gelernt worden sind. Obwohl bereits Daten aus zwei unterschiedlichen Dokumententypen zum Training und Test verwendet worden sind, kann hier die Validation gegen einen weiteren Dokumententyp Aufschluss über möglicherweise vorhandenes Overfitting geben. Auch die Generalisierbarkeit und Anwendung auf weiteren Dokumentenarten kann mithilfe eines weiteren Datensatzes überprüft werden.

Referenzen

- [1] Chomutare T. Clinical Notes De-Identification: Scoping Recent Benchmarks for n2c2 Datasets. Mantas J, Hasman A, Househ MS, Gallos P, Zoulias E, Liaskos J. Studies in Health Technology and Informatics. IOS Press; 2022. doi: 10.3233/SHTI210917
- [2] Kolditz T, Lohr C, Hellrich J, Modersohn L, Betz B, Kiehnopf M, u. a. Annotating German Clinical Documents for De-Identification. Stud Health Technol Inform. 21. August 2019;264:203–7. doi: 10.3233/SHTI190212
- [3] Devlin J, Chang MW, Lee K, Toutanova K. BERT: Pre-training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding. 2019. arxiv: 1810.04805
- [4] Huang K, Allosa J, Ranganath R. ClinicalBERT: Modeling Clinical Notes and Predicting Hospital Readmission. 2020. arxiv: 1904.05342
- [5] Institut für Künstliche Intelligenz in der Medizin Essen. Annotation Lab. [zitiert 3. November 2022]. Verfügbar unter: <https://annotationlab.ikim.nrw/>

Privatsphärenschützende Datenverknüpfung in verteilten Analysen mit dem PHT

Autoren Maximilian Jugl¹, Sascha Welten², Yongli Mou², Yeliz Ucer Yediel³, Oya Beyan³, Ulrich Sax⁴, Toralf Kirsten¹

Affiliation 1. Abteilung Medical Data Science, Medizininformatikzentrum Leipzig, Leipzig
 2. Lehrstuhl Informatik 5, RWTH Aachen, Aachen
 3. Abteilung Data Science und Künstliche Intelligenz, Fraunhofer FIT, Sankt Augustin
 4. Institut für Medizinische Informatik, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Einleitung und Zielstellung

Durch die Generierung von Patienten- und medizinischen Daten an mehreren Standorten steht die medizinische Datenanalyse vor Herausforderungen, die mit verteilten Datensätzen einhergehen. Stetig wachsende Anforderungen an den Schutz personenbezogener Daten schränken deren Nutzung ein. Der Ansatz verteilter Analysen rückt somit in den Vordergrund. Eine Plattform, welche solche verteilten Analysen realisiert, ist die PADME-Infrastruktur, welche das Konzept des Personal Health Train (PHT) implementiert. [1] Im PHT werden Orte mit Datenquellen als Stationen bezeichnet, zwischen denen Züge mit Analyseaufgaben verkehren. Gesteuert werden diese über eine Central Station (CS), an der ein Datenanalyst Züge an ausgewählte Stationen entsenden kann.

In Datenanalysen können Dubletten statistische Ergebnisse verzerren. Vor allem in verteilten Analysen sind diese schwer zu identifizieren. Wir präsentieren einen Ansatz zur Datenverknüpfung auf verteilten Datensätzen mit dem PHT, um stationsübergreifend Dubletten zu identifizieren.

Methoden

Für die Identifikation von Dubletten greifen wir auf bewährte Verfahren der Record Linkage zurück. Insbesondere die Methoden der PPRL ermöglichen eine sichere Verknüpfung von Datensätzen in unterschiedlichen Datenbeständen. Um PPRL in den PHT zu integrieren, erweitern wir die PHT-Infrastruktur um eine Reihe webbasierter Dienste. Ein Encoder-Dienst nimmt die Vorverarbeitung und Maskierung von IDATs vor. Für jeden Datensatz liegt anschließend ein Bitvektor vor. Das Verfahren basiert auf der Verwendung von Bloomfiltern, wobei Attribute eines Datensatzes nach ihrer Trennschärfe gewichtet werden. [2,3] Ein Resolver-Dienst löst Pseudonyme, die in den Patientendaten verwendet werden, mithilfe eines MPIs vor Ort auf und sendet die somit erhaltenen Daten an den Encoder-Dienst. Weiterhin sendet er die maskierten Daten und fragt die Ergebnisse

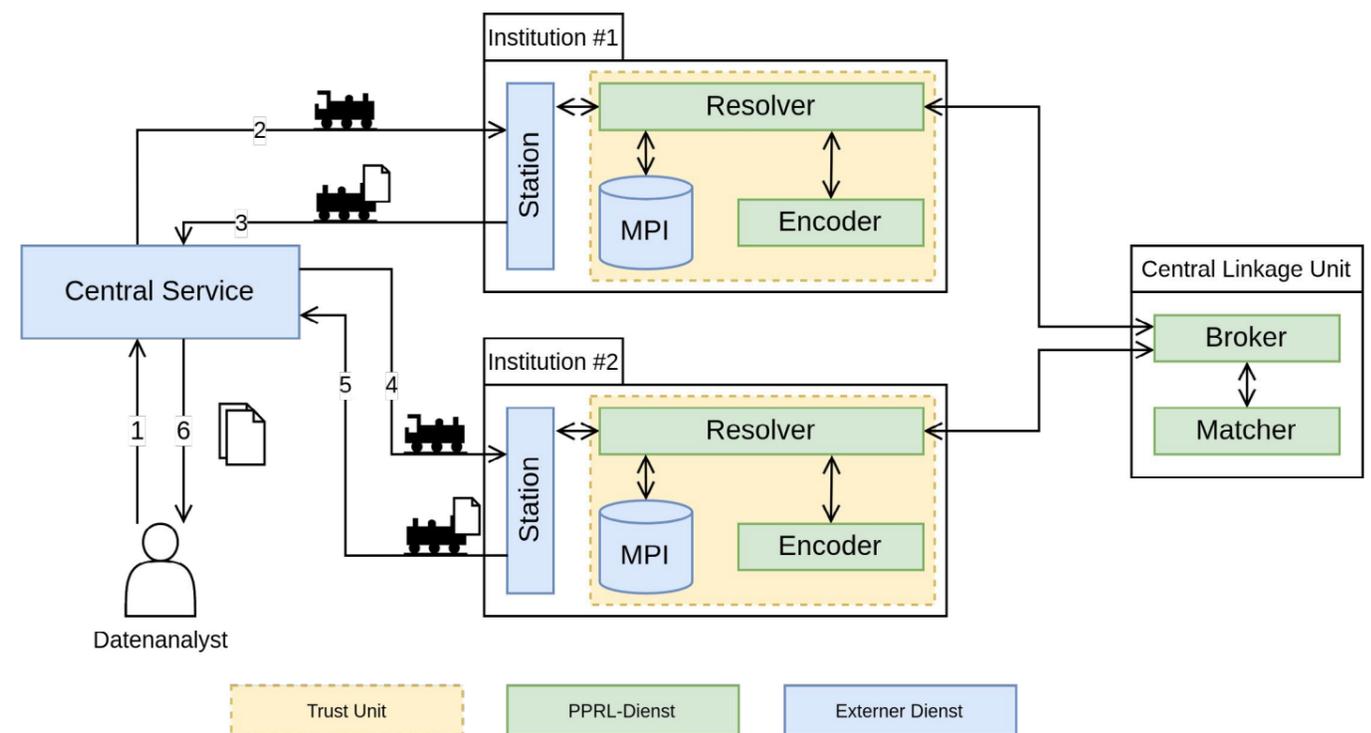
von der zuständigen Trust Unit ab. Resolver- und Encoder-Dienst werden neben der Stations-Software seitens der teilnehmenden Stationen bereitgestellt.

Eine externe Central Linkage Unit ermöglicht PPRL über mehrere Stationen hinweg. Sie umfasst einen Broker-Service, welcher sogenannte Match-Sessions organisiert. Stationen senden ihre Bitvektoren unter der Kennung einer Match-Session zu. Ein Broker-Dienst nimmt diese entgegen und führt im Hintergrund die Datenverknüpfung durch. Die Berechnung der Ähnlichkeit zwischen Bitvektorkopien wird von einem Match-Dienst übernommen. Übereinstimmungen werden anschließend vom Broker-Dienst gespeichert und den jeweiligen Stationen bereitgestellt.

Die Ausführung eines PPRL-Durchlaufs erfolgt in zwei Phasen. Zuvor erstellt der Datenanalyst am CS einen neuen Zug und wählt die teilnehmenden Stationen aus. Die Parameter für die Datenvorverarbeitung und -maskierung, sowie die Kennung der Match-Session werden bei der Instanziierung übergeben. In der ersten Phase übergeben die jeweiligen Administratoren an der Station Links zu einer Liste von Pseudonymen und zum Aufrufen des Resolver-Dienstes. Nach der ersten Runde haben alle Stationen ihre IDATs in maskierter Form an die Central Linkage Unit übergeben. Nach dem Abschluss der Datenverknüpfung beginnt die zweite Phase. Erneut ruft der Zug den Resolver-Dienst an jeder teilnehmenden Station auf, welcher Ergebnisse von der Central Linkage Unit abfragt und in pseudonymisierter Form an den Zug zurückgibt. Somit kann an jeder Station entschieden werden, ob doppelte Datensätze unter bestimmten Pseudonymen für eine anschließende Datenanalyse zurückgehalten, eingebunden oder anderweitig verarbeitet werden.

Ergebnisse

Wir haben die Funktion des beschriebenen Verfahrens an zwei Datensätzen evaluiert: einem Beispieldatensatz von



CORD zur „Private Set Intersection“ und einem synthetischen Datensatz, welcher Vor- und Nachname, Geburtsdatum, Geschlecht und Wohnort aus öffentlichen deutschen Datenquellen umfasst. Letzterer wurde um typografische Fehler mithilfe des GeCo-Frameworks erweitert, um die Fehlerresistenz unseres Verfahrens zu validieren. [4] Wir stellten einen maximalen F1-Score von je 100 % und 99,7 % fest. Somit erreichen wir die gleichen Ergebnisse wie bei einer zentralisierten Datenverknüpfung mit den gleichen Techniken.

Diskussion

Wir haben ein Verfahren vorgestellt, um PPRL auf verteilten Datensätzen mit dem PHT inkrementell durchzuführen. Die Verarbeitung der zu verknüpfenden Daten und die Aggregation der Ergebnisse geschieht in zwei voneinander getrennten Phasen. Aufbauend auf die Dublettenerkennung werden wir uns zukünftig mit Strategien der Duplicate Elimination und Entity Consolidation beschäftigen.

In unserem Verfahren gehen wir von einer Central Linkage Unit als zentralen Akteur aus, der von allen Stationen vertraut wird. In diesem Fall ist es dem Datenanalysten, dem Stationsadministrator und dem Betreiber der Central Linkage Unit nicht möglich, auf die IDATs der MPIs zurückzuschließen. Es existieren Angriffe auf Bloomfilter zur Wiedererkennung eingefügter Daten, jedoch sind diese mit unseren Sicherheitsvorkehrungen auch mit hohem rechnerischem Aufwand nur schwer ausführbar. [5]

Referenzen

- [1] Welten S, Mou Y, Neumann L, Jaberansary M, Ucer YY, Kirsten T, u. a. A Privacy-Preserving Distributed Analytics Platform for Health Care Data. *Methods Inf Med* [Internet]. 17. Januar 2022 [zitiert 17. Januar 2022]; Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0041-1740564>
- [2] Vatsalan D, Christen P, O’Keefe CM, Verykios VS. An Evaluation Framework for Privacy-Preserving Record Linkage. *Journal of Privacy and Confidentiality* [Internet]. 1. Juni 2014 [zitiert 14. Februar 2022];6(1). Verfügbar unter: <https://journalprivacyconfidentiality.org/index.php/jpc/article/view/636>
- [3] Schnell R, Bachteler T, Reiher J. Privacy-preserving record linkage using Bloom filters. *BMC Med Inform Decis Mak.* 25. August 2009;9(1):41.
- [4] Tran KN, Vatsalan D, Christen P. GeCo: an online personal data generator and corruptor. In: *Proceedings of the 22nd ACM international conference on Information & Knowledge Management* [Internet]. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2013 [zitiert 18. Juli 2022]. S. 2473–6. (CIKM ’13). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1145/2505515.2508207>
- [5] Christen P, Schnell R, Vatsalan D, Ranbaduge T. Efficient Cryptanalysis of Bloom Filters for Privacy-Preserving Record Linkage. In: Kim J, Shim K, Cao L, Lee JG, Lin X, Moon YS, Herausgeber. *Advances in Knowledge Discovery and Data Mining*. Cham: Springer International Publishing; 2017. S. 628–40. (Lecture Notes in Computer Science).

Towards reliable prediction of significant changes in microbial communities based on 16S time series data

Autors Ann-Kathrin Brüggemann¹, Sultan Imangaliyev¹, Jan Kehrmann², Folker Meyer¹, Ivana Kraiselburd¹

Affiliation 1. Institute for Artificial Intelligence in Medicine, University Hospital Essen, Department of Medicine, University of Duisburg-Essen
2. Institute for Medical Microbiology, University Hospital Essen, Department of Medicine, University of Duisburg-Essen

Introduction

Early diagnosis is essential for the subsequent success of infectious diseases like sepsis. The ability to detect significant changes in bacterial communities in patients could be a step towards this early detection. Detecting significant changes vs. random fluctuations is key in microbiome analysis as microbiome composition changes frequently and rapidly over time. We employ a predictive approach to determine significant changes using 16S time series data for bacterial genera as our model input. Due to its low-cost nature, rapid turn-around, non-invasive methods for sampling and widespread use of 16S rDNA analytics, this approach has the potential to inform future clinical applications.

Methods

The prediction of time series data finds versatile use in many different research areas [1]. One of the most commonly used models is the autoregressive integrated moving average (ARIMA) model, a linear model based on the combination of autoregressive and moving average models [2]. Another option for time series forecasting is to use a Long Short-Term Memory (LSTM) model. These types of recurrent neural network (RNN) models were first used in language processing. They quickly became an alternative to ARIMA or other machine learning models for time series prediction [3].

Different types of LSTM architectures have been used for a wide range of scientific problems. For example, they are used to generate synthetic microbial communities that produce various metabolites [3], or to predict when certain antibiotic resistance genes emerge on a beach after a rainfall [4]. For the time series prediction task at hand, a model related to the ARIMA model, a vector autoregressive moving average (VARMA) model, was used as the baseline model. Unlike ARIMA, the VARMA model can handle multivariate time series, such as the abundance of different microbial genera per time point.

Since an LSTM model can be described as a black box model, it is preferable to use a model analysis tool that can output information about the significance of the features for the model at hand. In this case, Shapley Additive Explanations (SHAP) was used to calculate feature importance both for the whole model and for individual time steps. SHAP is based on a game theoretic approach and can be applied to different types of machine learning models [5,6].

The data used for the prediction task was generated and published by Caporaso et al. [7]. They included 16S data from the gut microbiome of two individuals sampled over several months. The data was processed with a pipeline based on QIIME2 [8] to show the absolute abundance of the different microbial genera found.

The workflow used for generating the data is embedded in a continuous integration and continuous delivery (CI/CD) environment. This type of production environment applies an ongoing automation, testing and monitoring to improve the development process, resulting in reliable and functioning software, producing reproducible and credible data.

Results

The VARMA baseline model was compared with an LSTM model consisting of two hidden layers. When comparing the mean absolute error (MAE) of both models, the LSTM model performed better than the baseline model and was therefore further used for prediction. Currently, we are able to predict the overall range of abundance of bacterial genera in a patient sample over time with good results. This can be very useful as it allows us to determine whether the abundances of different microbial genera in a community are within a normal range or constitute a change from the average range. A critical change in bacterial abundances could be an indication of an impending problematic development in bacterial communities and could be the first indication of possible sepsis.

The SHAP output for the LSTM model gives an overview of the importance of the bacterial genera for the predictions made by the model.

Outlook

For the next steps, we plan to analyze several other LSTM architectures that have proven successful in other scientific issues to further improve the model performance. Some of these architectures would be models with a higher number of hidden layers as well as encoder-decoder models with or without an attention layer [3,4]. The integration of static metadata is another goal for the future, and we will investigate whether it can improve the performance of the model. We also strive to establish and deepen cooperations that allow us to work on a larger number of datasets. Our overall aim is to optimize early therapeutic approaches and provide a treatment advantage to physicians and patients.

References

- [1] T. Hirata, T. Kuremoto, M. Obayashi, S. Mabu and K. Kobayashi, „Time Series Prediction Using DBN and ARIMA,“ 2015 International Conference on Computer Application Technologies, 2015, pp. 24-29, doi: 10.1109/CCATS.2015.15.
- [2] S. Siami-Namini, N. Tavakoli and A. Siami Namin, „A Comparison of ARIMA and LSTM in Forecasting Time Series,“ 2018 17th IEEE International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA), 2018, pp. 1394-1401, doi: 10.1109/ICMLA.2018.00227.
- [3] Mayank Baranwal, Ryan L Clark, Jaron Thompson, Zeyu Sun, Alfred O Hero, Ophelia S Venturelli (2022) Recurrent neural networks enable design of multifunctional synthetic human gut microbiome dynamics eLife 11:e73870
- [4] Jang J, Abbas A, Kim M, Shin J, Kim YM, Cho KH. Prediction of antibiotic-resistance genes occurrence at a recreational beach with deep learning models. Water Res. 2021 May 15;196:117001. doi: 10.1016/j.watres.2021.117001. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33744657.
- [5] Lundberg, S.M., Lee S.-I. et al. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. Part of NIPS 2017.
- [6] Lundberg, S.M., Nair, B., Vavilala, M.S. et al. Explainable machine-learning predictions for the prevention of hypoxaemia during surgery. Nat Biomed Eng 2, 749–760 (2018).
- [7] Caporaso, J.G., Lauber, C.L., Costello, E.K. et al. Moving pictures of the human microbiome. Genome Biol 12, R50 (2011). <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-5-r50>
- [8] Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC et al. 2019. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. Nature Biotechnology 37: 852–857.

Folgen Sie uns auf Social Media!

 @SMITH-Konsortium
@Medizininformatik-Initiative (MII)

 @SMITHKonsortium
@MII_Germany

 SMITH-Konsortium der
Medizininformatik-Initiative

Impressum

Herausgeber / Redaktion / Gestaltung:

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät
SMITH-Geschäftsstelle
Philipp-Rosenthal-Str. 27
04103 Leipzig

Telefon: +43 (0)341 / 97-16 720
E-Mail: info@smith.care
www.smith.care

Redaktionsschluss: 11.2022

Fotos

Deckblatt außen:

© science photo.stock.adobe.com
© istockphoto.com/Cecilie_Arcurs
© ipopba.stock.adobe.com
© istockphoto.com/loops7
© xiaoliangge.stock.adobe.com
© www.freepik.com/free-photo/abstract-back-ground-with-low-poly-design_2795509

Grußworte:

© UKE, Ronald Frommann
© Innovationszentrum Digitale Medizin-UKA
© Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
© Uniklinik RWTH Aachen



Konsortialleitung

Universität Leipzig

Konsortialpartner

Aachen	RWTH Aachen / Uniklinik RWTH Aachen *
Berlin	ID Information und Dokumentation im Gesundheitswesen GmbH & Co. KGaA
Bonn	Universitätsklinikum Bonn *
Dortmund	Fraunhofer-Institut für Software- und Systemtechnik ISST
Essen	Universitätsmedizin Essen * / März Internetwork Services AG
Freiburg	Averbis GmbH
Halle	Universitätsklinikum Halle (Saale) *
Hamburg	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf *
Jena	Friedrich-Schiller-Universität Jena / Universitätsklinikum Jena *
Jülich	Forschungszentrum Jülich
Leipzig	Universität Leipzig / Universitätsklinikum Leipzig *
Leverkusen	Bayer AG

Vernetzungspartner

Bochum	Ruhr-Universität Bochum
Düsseldorf	Universitätsklinikum Düsseldorf
Rostock	Universitätsmedizin Rostock

* Standort mit Datenintegrationszentrum (DIZ)