

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Volkmar Falk

Habilitationsschrift

Optimierung der herzchirurgischen Forschung und Versorgung durch intelligente Automatisierung der Datenprozessierung: Von reproduzierbarer Forschung bis zur künstlichen Intelligenz

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Herzchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Alexander Martin Meyer

geboren am __.__.____ in Offenbach am Main

Eingereicht: September 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: ...Prof. Dr. Artur Lichtenberg, Düsseldorf

2. Gutachter/in: ...Prof. Dr. Robert Manka, Zürich

	2
1	Abkürzungsverzeichnis 4
2	Einleitung 6
	Reproducible Research – Data Science Methoden in der Forschung 6
2.1	“Machine Intelligence” – Maschinelles Lernen 8
2.2	“Clinical Intelligence” – big data Analyse in Klinik und Forschung 9
2.3	“Predictive Intelligence” – KI in Klinik und Forschung 10
3	Eigene Arbeiten 12
3.1	Publikation 1: <i>Platelet TGF-β1 contributions to plasma TGF-β1, cardiac fibrosis, and systolic dysfunction in a mouse model of pressure overload</i> (Blood; IF 2012: 9,06) 12
3.2	Publikation 2: <i>Identification of Periprocedural Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I Assay in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation.</i> (American Journal of Cardiology; IF 2017: 3.171) 26
3.3	Publikation 3: <i>First experience without pre-dilatation in transcatheter aortic valve implantation: a propensity score-matched analysis.</i> (Eur J Cardiothorac Surg.; IF 2014: 3.304) 35
3.4	Publikation 4: <i>Comparison of 1-Year Survival and Frequency of Paravalvular Leakage Using the Sapien 3 Versus the Sapien XT for Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis.</i> (American Journal of Cardiology; IF 2017: 3.171) 45
3.5	Publikation 5: <i>New computing technology for real time surgical outcome monitoring: a new tool for quality control and clinical research</i> (Open Source Software) 56
3.6	Publikation 6: <i>Machine learning for real-time prediction of complications in critical care: a retrospective study.</i> (Lancet Respir Med.; IF 2018: 21.466) 60
4	Diskussion 72
5	Zusammenfassung 80
6	Literaturangaben 81
7	Danksagung 86
8	Erklärung 88

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CERN	Conseil européen pour la recherche nucléaire (Europäische Organisation für Kernforschung)
CUSUM	Cumulative sum (kumulative Summe)
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DMR	Degenerative mitral regurgitation (degenerative Mitralsuffizienz)
EACTS	European association of cardiothoracic surgery
EKG	Elektrokardiogramm
FMR	Functional mitral regurgitation (funktionelle Mitralsuffizienz)
KI	Künstliche Intelligenz
MIS-MVR	Minimal invasive surgery - mitral valve repair/replacement (Minimalinvasive Mitralklappenchirurgie)
ML	Machine Learning (maschinelles Lernen)
NSA	National Security Agency

QUEST Center	Quality Ethics Open Science Translation Center for Transforming Biomedical Research of the Berlin Institute of Health (founded in 2017).
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation (Transkatheter Aortenklappenimplantation)

2 EINLEITUNG

Die Digitalisierung transformiert bereits seit einigen Jahren Prozesse und Institutionen in verschiedensten Lebensbereichen. Die Nature Verlagsgruppe widmete am 29. November 2018 eine ganze Ausgabe des Journals *Nature Outlook* dem Thema “Digital revolution” (1). Ein Jahr zuvor gab es bereits eine Ausgabe des *Science Journals* mit dem Titel “AI transforms science” (2). Die Liste könnte man problemlos noch um einige weitere Beispiele erweitern. Zuletzt erschienen sogar komplett neue Journals dediziert zu *Machine Learning (Nature Machine Intelligence)* und *Digital Health (npj Digital Medicine; The Lancet Digital Health)*.

Obwohl der Einsatz von Computern und computer-basierten Prozessen nichts Neues in der Medizin sind (3–5), findet ein für alle spürbarer Wechsel ins Digitale Zeitalter erst seit wenigen Jahren statt, und die damit einhergehende Transformation beschäftigt die klinische Versorgung, das Gesundheitswesen, und die Forschung (6,7). Mit der Digitalisierung gehen große Chancen und einige Herausforderungen einher, und ohne Zweifel ist nicht alles positiv, was dieser Transformationsprozess hervorbringt (8–11). Zuletzt wurde z.B. durch die Digitalisierung von Versorgungsprozessen die Menge an Dokumentation deutlich erhöht, was sich unmittelbar auf die ärztliche Alltagstätigkeit auswirkt (12,13). Eine große Menge der dafür eingegebenen Daten bleibt jedoch ungenutzt (14). Ein Ziel muss daher sein, die Informationen, die in der Routedokumentation enthalten sind zu extrahieren und für das ärztliche und wissenschaftliche Handeln nutzbar zu machen. Wie dies in die Realität umgesetzt werden kann, ist in der vorliegenden Arbeit beschrieben: Insbesondere wird dargelegt wie durch “smarte” Anwendung elektronischer Datenverarbeitung der Forschungsprozess effizienter und vorhandene Daten vielfältiger genutzt werden können, und dadurch die Behandlungssicherheit für Patienten verbessert werden kann.

REPRODUCIBLE RESEARCH – DATA SCIENCE METHODEN IN DER FORSCHUNG

Die klinische Forschung ist neben der Grundlagenforschung das Rückgrat des medizinischen Fortschritts. Mit den in der vorliegenden Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten, wird aufgezeigt wie mit Hilfe von Methoden aus der Informatik und Statistik sowohl ein Teil der Prozesse des Studiendesigns als auch der Studienanalyse effizient automatisiert werden kann. Intelligente Automatisierung hat das Potenzial die Prozesse in der klinischen Forschung agiler zu gestalten, bei gleichbleibender analytischen Qualität.

Aus einer intelligenten Automatisierung von Forschungsprozessen ergeben sich folgende wünschenswerte Eigenschaften:

- 1) Formal exakte Dokumentation
- 2) Reproduzierbarkeit
- 3) Wiederverwendbarkeit
- 4) Erleichterung des wissenschaftlichen Austausches.

Die formal exakte Dokumentation der Daten-Präprozessierung und Analytik ist eine Voraussetzung zu transparenten Berichten der Methodik und der Ergebnisse. Mit „formal exakt“ ist die Übersetzung des analytischen Prozesses in eine Programmiersprache gemeint. Besonders gut eignet sich hierfür die statistische Programmierumgebung R(15), obgleich auch andere Werkzeuge hierfür eingesetzt werden können (z.B. Stata, Python, SAS, etc.). Die Übersetzung von Aussagen, Definitionen und gedanklichen Schritten in eine formale Notation erfordert ein präzises Erfassen und Verständnis der Problemstellung. Durch das Niederschreiben einer Definition bzw. eines Vorgangs in eine formale Notation ist somit eine präzise Konservierung eines Problems, einer Definition oder eines Lösungsansatzes möglich.

Die formale Dokumentation in Quellcode-Form erleichtert auch deutlich die Reproduzierbarkeit der Analyse (16,17). “Reproducible science” wird zunehmend ein fester Bestandteil der guten wissenschaftlichen Praxis (18) und fördert darüber hinaus den wissenschaftlichen Austausch ganz im Sinne der Open Science Bewegung(19).

Darüber hinaus reduziert intelligente Automatisierung deutlich den analytischen Aufwand bei Forschung mit mehreren Interimsanalysen bzw. kontinuierlicher Analytik. Eine formal definierte Abfolge von Daten-Präprozessierungs- und Analyseschritten kann beliebig oft, auch mit neuen Daten, wiederholt werden. Bei ähnlichen Forschungsfragen lassen sich auch häufig Teile einzelner komplexer Analyseabfolgen wiederverwenden. So kann z.B. bei einer Registerstudie im Bereich der Transkatheterklappenimplantation die Extraktion und Präprozessierung der Daten einmal definiert werden, dann aber für verschiedenste Studien wiederverwendet werden (siehe Publikationen 2 bis 4). Ebenfalls kann eine solche Prozessierungspipeline auch für Echtzeit-Qualitätskontrolle verwendet werden, wie unter Publikation 5 dargestellt.

Die beschriebenen Eigenschaften lassen sich allesamt in das Gebiet “reproducible research” (16) einordnen. Obgleich eine komplett unabhängige Replikation eines Experimentes bzw. einer

Untersuchung der Goldstandard der wissenschaftlichen Arbeit darstellt, ist dies aus verschiedensten Gründen, wenn überhaupt, meist nur zeitversetzt möglich. D.h. es gibt einen Raum zwischen keinerlei Replikation und komplett unabhängiger Replikation: dieser Raum wird durch “reproducible research” ausgefüllt (16,20). Es werden drei Dimensionen der Reproduzierbarkeit einer Analyse beschrieben (16):

- *Daten*, die der Analyse zugrunde liegen
- *Quellcode* der Analyse, als die formalisierten Schritte der Analyse
- *Reproduzierbarkeit* der Analyse, also die Ausführung des Quellcodes auf den Daten mit den gleichen Ergebnissen wie vom Autorenteam beschrieben.

Im Idealfall werden alle drei Dimensionen erfüllt. Insbesondere in der klinischen Forschung ist jedoch häufig die Veröffentlichung der Daten nicht möglich (16), so dass auch die Reproduzierbarkeit nicht möglich ist. Dennoch ist die Veröffentlichung des Quellcodes und der darin enthaltenen formalisierten Gedanken der Analytik von großem Wert.

2.1 “MACHINE INTELLIGENCE” – MASCHINELLES LERNEN

Ein weiteres Anwendungsfeld, das mit steigendem Digitalisierungsgrad zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die Anwendung maschinellen Lernens (ML). Auch in der Medizin hat man das große Potential der Anwendung von ML Algorithmen erkannt (21–23). ML augmentierte klinische Werkzeuge können Unterstützung bei komplexen klinischen Routineaufgaben leisten und haben das Potenzial, Informationen und Muster aus großen Datensätzen zu extrahieren, die zuvor einer intuitiven menschlichen Wahrnehmung "verborgen" waren (24). ML bezieht sich auf die Anwendung innovativer mathematischer Modelle zur Verarbeitung von Daten, die auf statistisches Lernen und nicht auf expliziten Anweisungen bzw. Regeln basieren (25). Man spricht hier auch von „daten-gestützter Modellierung“ (Nutzung nur von bereits erhobenen Daten) und stellt diese oft der „modell-gestützter Modellierung“ (Nutzung von z.B. biophysikalischen Modellen) entgegen. Als Beispiel aus der Herzmedizin wurden in einer Arbeit die Bilddaten eines echokardiographischen Bildes automatisch entweder als "Mitralklappe" oder "Aortenklappe" basierend auf ML-Algorithmen(26) klassifiziert. Um eine solche Aufgabe zu erfüllen, müssen die Bilddaten zunächst mit zusätzlichen Informationen (z.B. dem Ventiltyp) annotiert werden. Diese annotierten bzw. „gelabelten“ Bilddaten werden als "Trainingsdaten" bezeichnet, wenn sie zum Training des mathematischen Algorithmus zur Klassifizierung der Bilddaten verwendet werden.

Nach diesem Training sollte der Algorithmus in der Lage sein, neue Bilder basierend auf den „erlernten“ Merkmalen korrekt zu klassifizieren. Es gibt zahlreiche Arten von ML-Modellen, die sich jeweils in ihrer Anwendbarkeit oder Leistung für eine bestimmte Aufgabe unterscheiden. (25,27)

2.2 “CLINICAL INTELLIGENCE” – BIG DATA ANALYSE IN KLINIK UND FORSCHUNG

Ein weiteres Feld, welches sich durch Automatisierung und Formalisierung erschließen lässt, ist Big Data Analytics auf klinischen Datensätzen (28–31). Big Data ist ein heterogen definierter Begriff, durchgesetzt hat sich jedoch weitestgehend die Definition mit Hilfe der drei großen Vs (32):

- Velocity
- Variety
- Volume

Charakteristisch für Big Data sind also eine große Geschwindigkeit (Velocity) mit der Daten generiert bzw. empfangen werden (32). Ein Beispiel aus der Medizin wäre ein Monitor für invasiv gemessene arterielle Blutdruckwerte. Die Messungen erfolgen in der Regel mit einer Samplingrate von 200Hz - also 200 Werte nur einer Variablen pro Sekunde! In der operativen-, interventionellen- und auch der Intensivmedizin ist man zusätzlich mit mehreren hundert Variablen pro Patienten konfrontiert.

Ein Gegenbeispiel: In klassischen klinischen Studien findet die Datenerhebung dagegen zumeist nur an wenigen genau festgelegten Zeitpunkten innerhalb des Studienablaufes statt. Zum Zeitpunkt der Analyse ist der Datensatz dann in der Regel fixiert und es kommen keine weiteren Datenpunkte mehr hinzu.

Das nächste Charakteristikum ist eine breite Varietät (Variety) an Datentypen (32). In der Medizin wird mit einer Vielzahl an Datentypen agiert: Textdaten bei Arztbriefen, OP-Berichten, Befundberichten oder Verlaufsnotizen. Für analytische Zwecke können strukturiert erhobene Daten, wie z.B. Laborwerte oder Intensiv-Monitoringdaten verwendet werden. Zuletzt wird eine große Datenmenge durch hochauflösende bildgebende Verfahren generiert.

Des Weiteren definiert sich Big Data über die schiere Menge an Daten (Volume) (32). Ein gutes Beispiel sind hier hochauflösende bildgebende Untersuchungen: hier können sich mehrere

Terabyte an Daten pro Monat pro Klinik aufsummieren. Im Deutschen Herzzentrum Berlin sammeln sich beispielsweise mehr als 1,5 Terabyte pro Monat nur an Bilddaten an.

Interessanterweise kann die Definition von Big Data sehr fluide ausgelegt werden(32): Für eine Universitätsklinik bedeutet Big Data ohne Zweifel etwas anderes als für Google oder eine Institution wie das CERN oder den US-amerikanischen Geheimdienst NSA. Z.B. werden große klinische Studien mit mehreren tausend Patienten häufig schon als "Big Data" angesehen, wohingegen Unternehmen wie Google Milliarden von multimodalen Nutzerdaten gleichzeitig verarbeiten und dies als Big Data definieren.

In der Klinik können Big Data Anwendungen in vielen Einsatzbereichen angewandt werden; dies reicht, von augmentierter Datenexploration bei der klinischen Forschung, über das zugänglich machen von kontext-sensitivem Wissen (33), bis hin zu personalisierten multi-skalen Modellen von Krankheiten (34). Die Grenze zur klassischen klinischen epidemiologischen Forschung ist hierbei manchmal deutlich vorhanden, manchmal jedoch auch zunehmend unscharf. Es muss daher angemerkt werden, dass heutzutage Big Data Analysen zumeist retrospektiver und exploratorischer Natur sind. Darauf wird in der Ergebniszusammenfassung und Diskussion anhand einiger Big Data Analysen beispielhaft eingegangen.

2.3 “PREDICTIVE INTELLIGENCE ” – KI IN KLINIK UND FORSCHUNG

Wenn fundiertes Domänenwissen, Expertise in der Anwendung maschineller Lernalgorithmen und Big Data Know-How zusammenkommen, können effiziente prädiktive Echtzeitanalysen in der Klinik und Forschung etabliert werden (35). Eine Kombination in diesem Sinne mit dem Ziel Aufgaben, die typischerweise mit menschlicher Intelligenz verbunden werden, in einen Computeralgorithmus zu inkorporieren wird auch häufig als Künstliche Intelligenz (KI) Anwendung bezeichnet (25,36). Insbesondere die Anwendung von Deep Learning, z.B. in der Form neuronaler Netzwerke mit mehreren informationsverarbeitenden Schichten (27), wird durch die zunehmende Digitalisierung und dementsprechend Datenverfügbarkeit ermöglicht. Besonders erfolgreich hat sich die Anwendung von Deep Learning in der Bildverarbeitung gezeigt, auch in der kardiovaskulären Medizin (37). So wurden erst vor kurzem Arbeiten publiziert, die gezeigt haben, dass mit Hilfe von Deep Learning aus einer echokardiographischen Untersuchung automatisch linksventrikuläre Füllungsdrücke ermittelt werden können (38), dass zwischen physiologischer und pathologischer Myokardhypertrophie diskriminiert werden kann (39), bis hin

zur voll-automatischen Interpretation von Echokardiographiedaten (40,41). Deep Learning hat dem KI Begriff neuen Aufschwung beschert und auch die Medizin mit einer Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten inspiriert (23,42–44). Der Schlüssel für eine erfolgreiche Etablierung einer effizienten medizinischen KI-Anwendung liegt hier in der Kombination der zuvor genannten Konzepte und Techniken zu einem Gesamtprodukt. Potentielle Anwendungsfelder sind erneut sehr weit zu fassen: Dies können von Anwendung zur administrativen Unterstützung, über komplexe Bildanalytik, bis hin zu komplexen multi-faktoriellen Echtzeit Risikoklassifizierungssystemen reichen (36,45,46). Besonders erfolgreich sind hierbei Projekte in denen ein interdisziplinäres Team bestehend aus Klinikern, Informatikern und Mathematikern gemeinsam an einer Problemstellung arbeiten, wie in einer der in dieser Schrift aufgeführten Arbeiten vorgestellt (siehe Publikation 6).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Vorteile einer intelligent automatisierten Datenprozessierung in Klinik und Forschung aufzuzeigen. Es werden Beispiele aus den zuvor eingeführten drei Kategorien der intelligenten Automatisierung vorgestellt:

- Reproducible Research: Publikationen 1 bis 4
- Big Data Analyse: Publikation 5
- Maschinelles Lernen: Publikation 6

3 EIGENE ARBEITEN

3.1 PUBLIKATION 1: *PLATELET TGF- β 1 CONTRIBUTIONS TO PLASMA TGF- β 1, CARDIAC FIBROSIS, AND SYSTOLIC DYSFUNCTION IN A MOUSE MODEL OF PRESSURE OVERLOAD* (BLOOD; IF 2012: 9,06)

Dies war die erste Arbeit des Autors, bei der die Statistik Plattform R zur reproduzierbaren Analytik verwendet wurde. Es wurde ein Programm entwickelt, das die Daten vollautomatisch vereinigt, präprozessiert und die Autokorrelation während der Zeitreihenanalytik berücksichtigt. U.a. wurden hierfür auch komplexe hierarchische Modelle entwickelt. Dies hat den großen Vorteil, dass Cluster- und Autoregressionseffekte bei der Analyse berücksichtigt werden, die bei einfachen multiplen T-test keine Berücksichtigung finden. Falsch positive Ergebnisse lassen sich dadurch besser vermeiden und die Ergebnisse sind deutlich robuster. Forschungsgegenstand der Arbeit war die Untersuchung des Einflusses von durch Scherkräfte aktivierte Plättchen abgegebenes TGF-Beta1 auf die Entwicklung kardialer Fibrose bei hochgradiger Aortenklappenstenose. Hierzu wurde ein tierexperimentelles Krankheitsmodell etabliert, und die Befunde mittels sequenzieller Ultraschallbiomikroskopie, Blutanalyse und schließlich Genexpressions- und Histopathologischer Untersuchung erhoben. In der Summe wurde hierdurch eine große Menge von multimodalen Zeitreihendaten erhoben, die es reproduzierbar und nachvollziehbar zu analysieren galt.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Meyer, Alexander, Wei Wang, Jiaxiang Qu, Lori Croft, Jay L. Degen, Barry S. Coller, and Jasimuddin Ahamed. 2012. "Platelet TGF- β 1 Contributions to Plasma TGF- β 1, Cardiac Fibrosis, and Systolic Dysfunction in a Mouse Model of Pressure Overload." Blood 119 (4): 1064–74. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-377648>

“Circulating platelets contain high concentrations of TGF- β 1 in their α -granules and release it on platelet adhesion/activation. We hypothesized that uncontrolled in vitro release of platelet TGF- β 1 may confound measurement of plasma TGF- β 1 in mice and that in vivo release and activation may contribute to cardiac pathology in response to constriction of the transverse aorta, which produces both high shear and cardiac pressure overload. Plasma TGF- β 1 levels in blood collected from C57Bl/6 mice by the standard retro-bulbar technique were much higher than those obtained when prostaglandin E₁ was added to inhibit release or when blood was collected percutaneously from

the left ventricle under ultrasound guidance. Even with optimal blood drawing, plasma TGF- β 1 was lower in mice rendered profoundly thrombocytopenic or mice with selectively low levels of platelet TGF- β 1 because of megakaryocyte-specific disruption of their TGF- β 1 gene (Tgfb1(flox)). Tgfb1(flox) mice were also partially protected from developing cardiac hypertrophy, fibrosis, and systolic dysfunction in response to transverse aortic constriction. These studies demonstrate that plasma TGF- β 1 levels can be assessed accurately, but it requires special precautions; that platelet TGF- β 1 contributes to plasma levels of TGF- β 1; and that platelet TGF- β 1 contributes to the pathologic cardiac changes that occur in response to aortic constriction.”

3.2 PUBLIKATION 2: IDENTIFICATION OF PERIPROCEDURAL MYOCARDIAL INFARCTION USING A HIGH-SENSITIVITY TROPONIN I ASSAY IN PATIENTS WHO UNDERWENT TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION. (AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY; IF 2017: 3.171)

Basierend auf der ersten Erfahrung der Anwendung von reproduzierbarer Analytik wurde in dieser großen retrospektiven Kohortenstudie zur Kinetik kardialer Biomarker nach transkatheter Aortenklappenimplantation konsequent auf dieses Verfahren gesetzt. Es wurde ein Programm entwickelt, welches nicht nur die Präprozessierung und Analyse reproduzierbar codiert, sondern auch Grafiken und Tabellen für Publikationszwecke vollautomatisch generiert. Analytisch wurden Verfahren gewählt, die statistisch die höchst mögliche Sicherheit für verzerrungsfreie Effektschätzungen bieten.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Liebetau, Christoph, Won K. Kim*, Alexander Meyer*, Mani Arsalan, Luise Gaede, Johannes M. Blumenstein, Ulrich Fischer-Rasokat, et al. 2017. "Identification of Periprocedural Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I Assay in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation." The American Journal of Cardiology 120 (7): 1180–86. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.069>*

“Periprocedural myocardial infarction (MI), a rare complication after transcatheter aortic valve implantation (TAVI), is associated with worse outcome. According to the Valve Academic Research Consortium (VARC-2), MI is defined by an increase in cardiac troponin (cTn) and creatine kinase MB (CK-MB) levels; however, many patients show periprocedurally elevated cTn without clinical evidence of MI. The aims of this study were to establish reference values of cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay (hs-cTnI) and to assess the periprocedural diagnostic value of this biomarker in patients who underwent TAVI. Hs-cTnI and CK-MB levels were assessed before and up to 3 days after transfemoral (TF) or transapical (TA) TAVI in 515 patients. A high proportion (61.2%) of patients had elevated hs-cTnI at baseline. According to VARC-2 criteria, almost all TA-patients (99.5%) showed an MI based on hs-cTnI compared with 4.2% based on CK-MB. In TF-patients, 81.1% had an MI based on hs-cTnI compared with 9.0% based on CK-MB. Only 10 patients (2%), however, had a type 1 MI. The ninety-ninth percentile for hs-cTnI was 285 ng/L in the TAVI cohort. After applying a TAVI-specific cutoff the frequency

of MI was lower and more realistic (TF: 5% vs 81.1%; $p < 0.001$; TA: 22.2% vs 99.5%; $p < 0.001$). In conclusion, the VARC-2 definition leads to an overestimation of periprocedural MI. Our new TAVI-specific reference values yield a more realistic estimation of the myocardial ischemic risk. hs-cTnI, however, does not seem to be the biomarker of choice for MI detection in this setting.”

3.3 PUBLIKATION 3: *FIRST EXPERIENCE WITHOUT PRE-BALLOONING IN TRANSAPICAL AORTIC VALVE IMPLANTATION: A PROPENSITY SCORE-MATCHED ANALYSIS.* (EUR J CARDIOTHORAC SURG.; IF 2014: 3.304)

Retrospektive Studien beinhalten immer die Gefahr einer starken Verzerrung des Ergebnisses durch Störvariablen (Confounder). Es gibt verschiedene statistische Verfahren mit diesen bekannten Störvariablen umzugehen. Bei einer hohen Anzahl von Störfaktoren (z.B. 25 Störvariablen) im Vergleich zu einer relativ kleinen Stichprobengröße (z.B. 100 Patienten) sind multivariate statistische Verfahren ungünstig. In dieser Situation bieten sich Propensity Score basierte Verfahren an (47). In der folgenden Arbeit wurden mittels Propensity Score Matching Analyse der Effekt der unmittelbar durchgeführten Ballonvalvuloplastie vor Implantation einer ballon-expandierbaren transkatheter Aortenklappenimplantation untersucht. Hierzu wurde eine Programmbibliothek zum Zugriff auf die Krankenhaus Patientendatenbank mit vereinheitlichter Datenpräprozessierung etabliert. Des Weiteren wurde ein erstes reproduzierbares Analyseprogramm für Propensity Score Vergleichsarbeiten entwickelt. Die Ergebnisse und Grafiken aus der Publikation stammen unmittelbar aus der Ausgabedatei des entwickelten Analyseprogramms.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Kempfert, Jörg, Alexander Meyer*, Won-Keun Kim, Arnaud van Linden, Mani Arsalan, Johannes Blumenstein, Helge Möllmann, and Thomas Walther. 2015. "First Experience without Pre-Balloonning in Transapical Aortic Valve Implantation: A Propensity Score-Matched Analysis." European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery 47 (1): 31–38; discussion 38.*
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu097>

“OBJECTIVES: Transapical aortic valve implantation (TA-AVI) using the Edwards SAPIEN™ prosthesis has evolved into a routine procedure for selected high-risk elderly patients. The recently introduced SAPIEN™ delivery system (Ascendra II+™) with an added nose cone seems to facilitate direct valve implantation without prior balloon valvuloplasty (BAV). Here, we report our initial experience with this device. METHODS: A total of 128 patients were enrolled in the study in 2012 and 2013 and were designated Cohort I. For a subset of 79 patients, exact cardio- computed tomography-based measurements were available; these patients were assigned to Cohort II. All patients received SAPIEN XT™ valves using the TA approach. TA-AVI without pre-ballooning

was performed in 31.2% (Cohort I) and 31.6% (Cohort II) of patients. To adjust for baseline variables, propensity score (PS)-based pair matching was used. RESULTS: All valves were implanted successfully. The use of PS matching resulted in bias reduction for both cohorts. For Cohort I, there were no significant differences in the primary end points, which were aortic valve incompetence $\geq 2+$, Pmean postimplantation, major stroke, transient ischaemic attack (TIA), requirement for post-dilatation and necessity for new pacemaker implantation. As expected, fluoroscopy time was significantly lower in no-BAV patients. In Cohort II, the 30-day TIA rate was lower in the no-BAV group. CONCLUSIONS: Direct TA implantation of the SAPIEN valve without pre-ballooning is feasible, safe, does not seem to compromise functional outcomes and may be associated with fewer neurological events.”

3.4 PUBLIKATION 4: COMPARISON OF 1-YEAR SURVIVAL AND FREQUENCY OF PARAVALVULAR LEAKAGE USING THE SAPIEN 3 VERSUS THE SAPIEN XT FOR TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION FOR AORTIC STENOSIS. (AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY; IF 2017: 3.171)

Zur Erstellung dieser Arbeit, wurde die in im Rahmen von Arbeit 3.3 etablierte Programmbibliothek deutlich weiterentwickelt. Es wurde nun ermöglicht die Grafiken und Tabellen vollautomatisiert in Publikationsqualität reproduzierbar zu erhalten. Ebenso wurde basierend auf der *mice* Programmbibliothek(48) der Umgang mit fehlenden Daten reproduzierbar implementiert. Der Umgang mit fehlenden Daten ist ein in der klinischen Literatur, gemessen an seiner Wichtigkeit, unterrepräsentiertes Thema. Jede Analytik setzt ein aktives Auseinandersetzen mit fehlenden Daten voraus. Gedankenloses Ausschließen von fehlenden Daten ist die statistisch ungünstigste Art des Umgangs mit fehlenden Daten – beim Ignorieren der “missing data“ Problematik und einfacher Exklusion dieser Datensätze wird diese Entscheidung jedoch implizit gefällt. In der vorliegenden Arbeit wurde *Multiple Imputation* (49) als Art des zwar aufwendigen, aber statistisch sauberen Umgangs mit fehlenden Daten reproduzierbar implementiert. Hiermit lässt sich die Robustheit des Analyseergebnisses retrospektiver Studien weiter steigern.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Meyer, Alexander, Axel Unbehauen, Mohanad Hamandi, Simon H. Sündermann, Semih Buz, Christoph Klein, Christof Stamm, Volkmar Falk, and Jörg Kempfert. 2017. “Comparison of 1-Year Survival and Frequency of Paravalvular Leakage Using the Sapien 3 Versus the Sapien XT for Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis.” The American Journal of Cardiology 120 (12): 2247–55. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.049>

“Transcatheter aortic valve implantation shortcomings such as relevant paravalvular leakage (PVL) have been shown to negatively impact survival. The Sapien 3 prosthesis has added features to address these problems. We compared the functional performance of the Sapien 3 (S3) and its predecessor Sapien XT (XT), with a particular focus on PVL. We analyzed 601 patients presenting with severe native aortic valve stenosis treated with either Sapien XT (n = 405, 2011 to 2014, mean STS-PROM [Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality] 11.0%) or Sapien 3 prosthesis (n = 196, 2014 to 2016, mean STS-PROM 9.2%). Beside a propensity score-based comparison, we modeled the likelihood of PVL as a function of oversizing and prosthesis. Primary

end points were 1-year survival, degree of oversizing, and occurrence of PVL. One-year survival (stratified log-rank $p = 1.00$) and 30-day mortality (S3: 10 of 126 vs XT: 10 of 126, $p = 1.00$) did not differ. In the matched cohort, oversizing was less common in the S3 group (absolute median difference of 7% in oversizing, interquartile range 1.1% to 12.7%, $p = 0.025$). PVL $\geq 1^\circ$ was similar in both groups (S3: 13 of 126 vs XT: 20 of 126, $p = 0.296$). Mean gradients were lower in the XT group (median difference 1.0 mm Hg, interquartile range 0.3 to 1.8 mm Hg, $p = 0.005$). Rate of postdilatation, implantation of a second valve (valve-in-valve), annular rupture, and new pacemaker implantation were similar (all $p = 1.00$). In conclusion, compared with the Sapien XT, the redesigned Sapien 3 prosthesis offers effective sealing against PVL without grossly compromising hemodynamic performance or increasing the necessity for new pacemaker implantation.”

3.5 PUBLIKATION 5: *NEW COMPUTING TECHNOLOGY FOR REAL TIME SURGICAL OUTCOME MONITORING: A NEW TOOL FOR QUALITY CONTROL AND CLINICAL RESEARCH (OPEN SOURCE SOFTWARE)*

In den letzten Jahren sind vermehrt Techniken im Bereich von Big Data Analysen entwickelt worden. Insbesondere hypothesenbildende Datenexploration und Echtzeit-Qualitätskontrolle kann von der Anwendung dieser Methoden profitieren, mitunter sogar erst ermöglicht werden. In den folgenden zwei Arbeiten wurden mit Hilfe von Big Data Techniken Methoden zur Qualitätskontrolle und explorativen Registeranalyse etabliert.

Registerstudien halten oft große, und mitunter anwachsende Datenbanken mit hunderten Variablen, und mehreren tausenden Patienten vor. Hypothesengetriebene Forschung kann unmittelbar mit Hilfe dieser Datenbasis und Statistik betrieben werden. Diese Datenbasis enthält jedoch deutlich mehr Informationen, so dass neben hypothesengetriebenen Studien diese Informationen unbedingt auch extrahiert werden sollten. Aus diesem Grund wurde ein adaptives “Datendashboard” entwickelt, welches auch Klinikern und Wissenschaftler, ohne Analyse oder Programmierkenntnisse in die Lage versetzt, eine umfassende explorative Analyse interaktiv durchzuführen. Eine erste Version dieses Programms wurde auf der UseR Statistik Konferenz 2013 in Spanien vorgestellt:

Meyer A, Kempfert J, Walther T

Transcatheter Heart Valve Registry Data Explorer - a Shiny Use Case

UseR 2013 annual conference (Lightning Talk), 7/2013, Albacete, Spain

(http://www.edii.uclm.es/~useR-2013/slides/useR2013_lightning_II.pdf)

Ebenso wurde eine in der Chirurgie häufig angewandte Methodik zur Analyse von Lernkurven (CUSUM Analytik) als Modul entwickelt und in die Anwendung integriert. Der Quellcode zur CUSUM Analyse wurde der wissenschaftlichen Community als Open Source Programmcode durch Veröffentlichung zugänglich gemacht.

rcusum: v1.0.1 (Version v1.0.1) - an implementation of cusum control charts as an R package

<https://github.com/meyera/rcusum>

Meyer A, Kempfert J, Falk V

2016, May 8; Open Source, MIT License

<https://doi.org/10.5281/zenodo.51159>

Basierend auf Feedback von Nutzern wurde die Anwendung erweitert und Funktionalitäten wie dynamische Visualisierungen, Kohortenselektion und univariate Überlebenszeitanalyse implementiert. Das Ergebnis wurde bei der 28. Jahrestagung der der EACTS in Mailand 2014 vorgestellt:

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Präsentation „New computing technology for real time surgical outcome monitoring: A new tool for quality control and clinical research.“

Meyer A, Kim W, Arsalan M, et al. 238-I: NEW COMPUTING TECHNOLOGY FOR REAL TIME SURGICAL OUTCOME MONITORING: A NEW TOOL FOR QUALITY CONTROL AND CLINICAL RESEARCH. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2014;19(suppl 1):S71–S71.

EACTS 28th annual meeting, 10/2014, Milano, Presentation

<https://doi.org/10.1093/icvts/ivu276.238>

“Objectives: Strict outcome monitoring and research about newly adopted surgical techniques are important for quality control and medical progress. To ease this analytical process, we aimed to create an interactive tool allowing for real-time analysis.

Methods: Using the R statistical computing platform, a secure web-based application for analysing arbitrary data was developed. In this example, data from our routinely collected transcatheter aortic valve implantation (TAVI) registry were used as a data source. In addition, we developed a statistical library for performing CUSUM analysis.

Results: Fig. 1A shows the application's user interface – a web-based app using routinely collected data of our TAVI program. The app visualizes and summarizes data appropriately. Stratification and case filters are available. Filtered data can conveniently be exported for consecutive rigorous statistical analysis. Survival (Fig. 1B upper) and CUSUM (Fig. 1B lower) analysis are readily available to monitor interactively for predefined events, with or without risk adjustment. To support widespread use we made our CUSUM statistical library freely available at <https://github.com/meyera/rcusum>. Random example: In Fig. 1A all transfemoral (TF) and transapical (TA) cases from 2011 until 2013 are selected. The ejection fraction (EF) at discharge after TAVI stratified by access and preoperative EF quintiles is visualized. EF does not differ after TA access versus TF access, $P = 0.518$.

Conclusion: Outcome monitoring and hypothesis generation can be easily performed using interactive real-time data analysis. In this example, the potential of an “on-the-fly” data analysis tool is presented.”

3.6 PUBLIKATION 6: *MACHINE LEARNING FOR REAL-TIME PREDICTION OF COMPLICATIONS IN CRITICAL CARE: A RETROSPECTIVE STUDY.* (LANCET RESPIR MED.; IF 2018: 21.466)

Die letzte Arbeit dieser Habilitationsschrift nutzt alle zuvor beschriebenen Techniken um mit Methoden der reproduzierbaren Analyse, der Big Data Prozessierung und des maschinellen Lernens eine Plattform zur frühzeitigen Detektion postoperativen Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen in Echtzeit zu entwickeln. Ziel war es, „verborgene Muster“ in der Menge der kontinuierlich anfallenden Daten auf der Intensivstation herauszufiltern und dem Kliniker adäquat zu präsentieren. Um die Skalierbarkeit dieses Ansatzes zu prüfen wählten wir drei schwerwiegende und trotzdem relativ häufig vorkommende postoperative Komplikationen aus:

- Blutung mit Notwendigkeit einer operativen Revision
- Nierenversagen mit Nierenersatztherapie
- Postoperativer Tod während des Krankenhausaufenthaltes

Es konnte gezeigt werden, dass die prädiktive Performance unseres Ansatzes den klinischen Benchmarks deutlich überlegen war.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Meyer, Alexander, Dina Zverinski, Boris Pfahringer, Jörg Kempfert, Titus Kuehne, Simon H. Sündermann, Christof Stamm, Thomas Hofmann, Volkmär Falk, and Carsten Eickhoff. 2018. "Machine Learning for Real-Time Prediction of Complications in Critical Care: A Retrospective Study." The Lancet. Respiratory Medicine, September. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30300-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30300-X)

“BACKGROUND: The large amount of clinical signals in intensive care units can easily overwhelm health-care personnel and can lead to treatment delays, suboptimal care, or clinical errors. The aim of this study was to apply deep machine learning methods to predict severe complications during critical care in real time after cardiothoracic surgery. METHODS: We used deep learning methods (recurrent neural networks) to predict several severe complications (mortality, renal failure with a need for renal replacement therapy, and postoperative bleeding leading to operative revision) in post cardiosurgical care in real time. Adult patients who underwent major open heart surgery from Jan 1, 2000, to Dec 31, 2016, in a German tertiary care centre for cardiovascular diseases formed the main derivation dataset. We measured the accuracy and timeliness of the deep learning model's forecasts and compared predictive quality to that of

established standard-of-care clinical reference tools (clinical rule for postoperative bleeding, Simplified Acute Physiology Score II for mortality, and the Kidney Disease: Improving Global Outcomes staging criteria for acute renal failure) using positive predictive value (PPV), negative predictive value, sensitivity, specificity, area under the curve (AUC), and the F1 measure (which computes a harmonic mean of sensitivity and PPV). Results were externally retrospectively validated with 5898 cases from the published MIMIC-III dataset. FINDINGS: Of 47 559 intensive care admissions (corresponding to 42 007 patients), we included 11 492 (corresponding to 9269 patients). The deep learning models yielded accurate predictions with the following PPV and sensitivity scores: PPV 0·90 and sensitivity 0·85 for mortality, 0·87 and 0·94 for renal failure, and 0·84 and 0·74 for bleeding. The predictions significantly outperformed the standard clinical reference tools, improving the absolute complication prediction AUC by 0·29 (95% CI 0·23-0·35) for bleeding, by 0·24 (0·19-0·29) for mortality, and by 0·24 (0·13-0·35) for renal failure ($p < 0·0001$ for all three analyses). The deep learning methods showed accurate predictions immediately after patient admission to the intensive care unit. We also observed an increase in performance in our validation cohort when the machine learning approach was tested against clinical reference tools, with absolute improvements in AUC of 0·09 (95% CI 0·03-0·15; $p = 0·0026$) for bleeding, of 0·18 (0·07-0·29; $p = 0·0013$) for mortality, and of 0·25 (0·18-0·32; $p < 0·0001$) for renal failure. INTERPRETATION: The observed improvements in prediction for all three investigated clinical outcomes have the potential to improve critical care. These findings are noteworthy in that they use routinely collected clinical data exclusively, without the need for any manual processing. The deep machine learning method showed AUC scores that significantly surpass those of clinical reference tools, especially soon after admission. Taken together, these properties are encouraging for prospective deployment in critical care settings to direct the staff's attention towards patients who are most at risk.”

4 DISKUSSION

Innerhalb des letzten Jahrzehnts nahm die Bedeutung der digitalen Verarbeitung von Daten in allen Industrie- und Geschäftsbereichen mit einer hohen Geschwindigkeit stetig zu. Waren früher die datenverarbeitenden Abteilungen noch alleinige Dienstleister, sind sie heute zum wichtigen Rückgrat und Impulsgeber von Unternehmen und Forschungsinstitutionen geworden. Viele Forschungsbereiche wie z.B. die Teilchenphysik(50), die System- und Molekularbiologie(51,52) oder die Genetik (53) sind ohne Hochleistungsdatenverarbeitung heute nicht mehr denkbar; und dies sind nur wenige genannte Beispiele.

Seit wenigen Jahren beginnt die Digitalisierung und effiziente Nutzung von Daten auch in der klinischen Medizin eine wichtige Rolle zu spielen (6–8,54). Hier ist als entscheidender Schritt insbesondere der Übergang von der analogen, Papier-basierten hin zur digitalen Dokumentation zu nennen, und dies, sowohl in der schriftlichen Verlaufs- und Befunddokumentation (Fieberkurve, EKG, Akte, etc.), als auch im bildverarbeitenden Bereichen (Radiologie, Herzkatheter) der Medizin. Seit wenigen Jahren steigt die Zahl der Publikationen in diesem Themenfeld exponentiell an (siehe Abbildung 1). Spätestens seit den frühen wegweisenden anwendungsorientierten Publikationen zum maschinellen Lernen und Translation von Big Data Analyse Techniken in der Medizin wie z.B. im Nature Journal 2017 (55) ist die hohe Relevanz der Methoden allgemein akzeptiert.

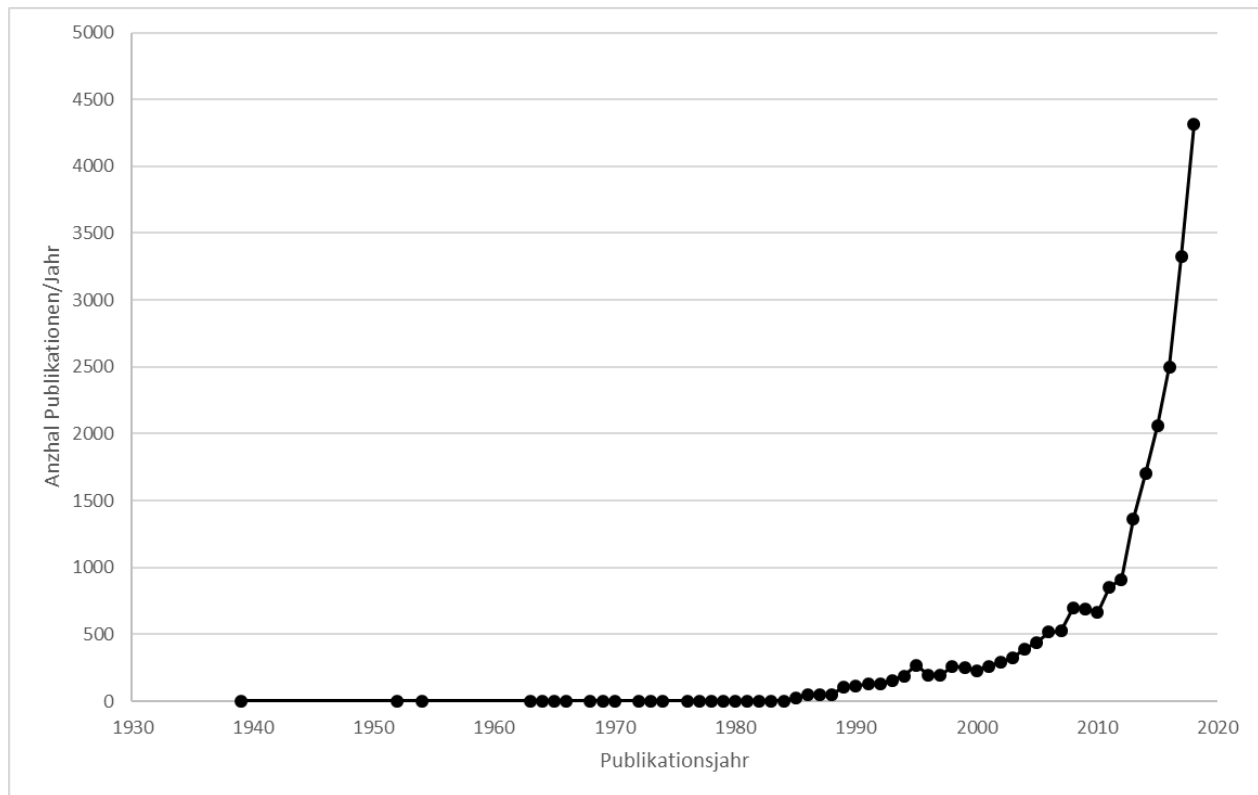


Abbildung 1: Plot der auf Pubmed gelisteten Publikationen zu Big Data und ML in der Medizin. Seit 2011 ist ein exponentieller Anstieg zu beobachten. (Source: Pubmed publication count; Query: ((big data) or (machine learning) or (artificial intelligence)) and (healthcare or medicine); URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=\(\(big+data\)+or+\(machine+learning\)+or+artificial+intelligence\)+and+\(healthcare+or+medicine\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=((big+data)+or+(machine+learning)+or+artificial+intelligence)+and+(healthcare+or+medicine)), accessed on July 22nd of 2019)

Ebenso nimmt transparente und reproduzierbare Analytik ("reproducible research") einen immer höheren Stellenwert in der medizinischen Forschung ein (16,20). Leser eines wissenschaftlichen Beitrages sollten in der Lage sein nachzuvollziehen wie das Autorenteam zu seinen Ergebnissen kam. Ebenso sollte es im Idealfall möglich sein, das Ergebnis, mindestens aber die Analytik zu reproduzieren(16). Die Notwendigkeit hierfür wird in der medizinischen Forschung immer häufiger gesehen und Reproduzierbarkeit eingefordert (16,20,56). Mittlerweile verlangen viele Journals eine Freigabe der Rohdaten und des Quellcodes. Obgleich die erste Forderung sich im medizinischen Umfeld oft schwierig gestaltet, ist die letzte Forderung in der Regel problemlos erfüllbar. Die Charité- Universitätsmedizin Berlin beispielsweise hat die Notwendigkeit und Bedeutung dieses Themas erkannt und realisiert diesen Anspruch mit der Gründung des QUEST

Centers¹. Dieses hat sich zum Ziel gesetzt die “Steigerung der Werthaltigkeit und des Nutzens biomedizinischer Forschung durch die Maximierung von Qualität, Reproduzierbarkeit, Verallgemeinerbarkeit und Validität der BIH-Forschung”² voranzutreiben und bietet hierfür u.a. auch einige Kurse zur Praxis des “reproducible research” an.

Eine konsequente Nutzung der formalisierten Datenanalytik geht auch mittelbar mit Steigerung der Geschwindigkeit komplexer Forschungsvorhaben einher. Formalisierte Analytikschritte können problemlos entweder direkt oder mit leichten Modifikationen wiederverwendet werden. Dies kann in Kliniken und Forschungsinstitutionen zur schnellen Auswertung von Daten genutzt werden. Zum Beispiel existiert mittlerweile am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) eine Programmbibliothek, die innerhalb kürzester Zeit methodisch hoch qualitative Propensity Score Analysen ermöglicht. Z.B. lässt sich im DHZB eine Hypothese im den Bereichen minimalinvasiver Mitralklappenchirurgie oder transkatheter Aortenklappenimplantationen mit Hilfe der auf dieser Register angepassten Programmbibliothek innerhalb eines Tages mittels Propensity Score Analytik überprüfen. Das Programm liefert als Ergebnis Tabellen und Grafiken, die direkt in der Publikation verwendet werden können. Die Publikationen 1 bis 4 nutzen diese Vorteile unmittelbar und die Vielseitigkeit dieser Methode zeigt sich in der breiten Anwendung: Von komplexer longitudinaler Zeitreihenanalytik aus der biomedizinischen Grundlagenforschung (Publikation 1) über explorative multivariable Überlebenszeitanalyse (Publikation 2) bis hin zu methodisch hochwertiger klinisch-retrospektiver Observationsforschung mittels Propensity Score (47) Analytik (Publikation 3) und der Anwendung von Multiple Imputation (49) zur Vermeidung von Missing Data Bias (Abschnitt 3.4). Der mittelbare Effekt für die klinische Arbeit hierdurch ist eine durch schnellen Wissenszuwachs optimierte Therapie.

Eine automatisierte Datenanalyse in Echtzeit durch Big Data Methodik ermöglicht ebenso eine neue Dimension der aktiven Qualitätssicherung und -kontrolle. Wurden bereits vor Jahren Lernkurven (CUSUM Analyse) mittels einzeitiger Tabellenkalkulation analysiert und publiziert(57–59), lassen sich diese nun in Echtzeit voll automatisiert erstellen, sind prospektiv verwendbar und von leitenden Ärztinnen und Ärzten einer Institution bequem über eine Programmoberfläche abrufbar. Grundlage hierfür sind die Arbeiten aus dem Abschnitt 3.5, also die

¹ BIH QUEST CENTER FOR TRANSFORMING BIOMEDICAL RESEARCH,
<https://www.bihealth.org/de/forschung/quest-center/>

² <https://www.bihealth.org/de/forschung/quest-center/mission-ansatze/> , abgerufen am 02.07.2019

Entwicklung einer Open-Source veröffentlichten CUSUM Programmbibliothek und die Entwicklung von Registerdaten Analytik-Dashboards. Als konkretes Anwendungsbeispiel ist in Abbildung 2 die aktuelle Programmoberfläche zur Qualitätssicherung des DHZB Mitralchirurgie Programms dargestellt. Hier lassen sich bequem Analytikparameter der CUSUM Kurven anpassen und stratifizierende Parameter hinzufügen oder entfernen. Die Analyse kann durch einen “Case-Filter” beliebig eingeschränkt werden. Hierdurch lassen sich nicht nur post-hoc Lernkurven analysieren, sondern es kann auch in Echtzeit analysiert und bei Bedarf eingegriffen werden, so dass optimale Ergebnisse für die Patienten erreicht werden können. Ebenso können auf diese Art eine Vielzahl weiterer explorativer Analyseoptionen implementiert werden. Auf diese Art und Weise können Patientenpopulationen schnell und trotzdem umfassend auf Qualitätsparameter hin überwacht werden und vielfältige hypothesengenerierende Fragestellungen exploriert werden. Die Bedeutung dieser Qualitätsmonitoring-Technik wird auch aufgrund der Verbreitung innerhalb anderer chirurgischer Fächer deutlich: CUSUM-Analysen haben Einzug u.a. in das Qualitätsmonitoring und Lernkurvenanalyse von Lebertransplantationen (60), roboter-assistierter Prostatektomie (61) und ophthalmologischen Operationen (62) gehalten.

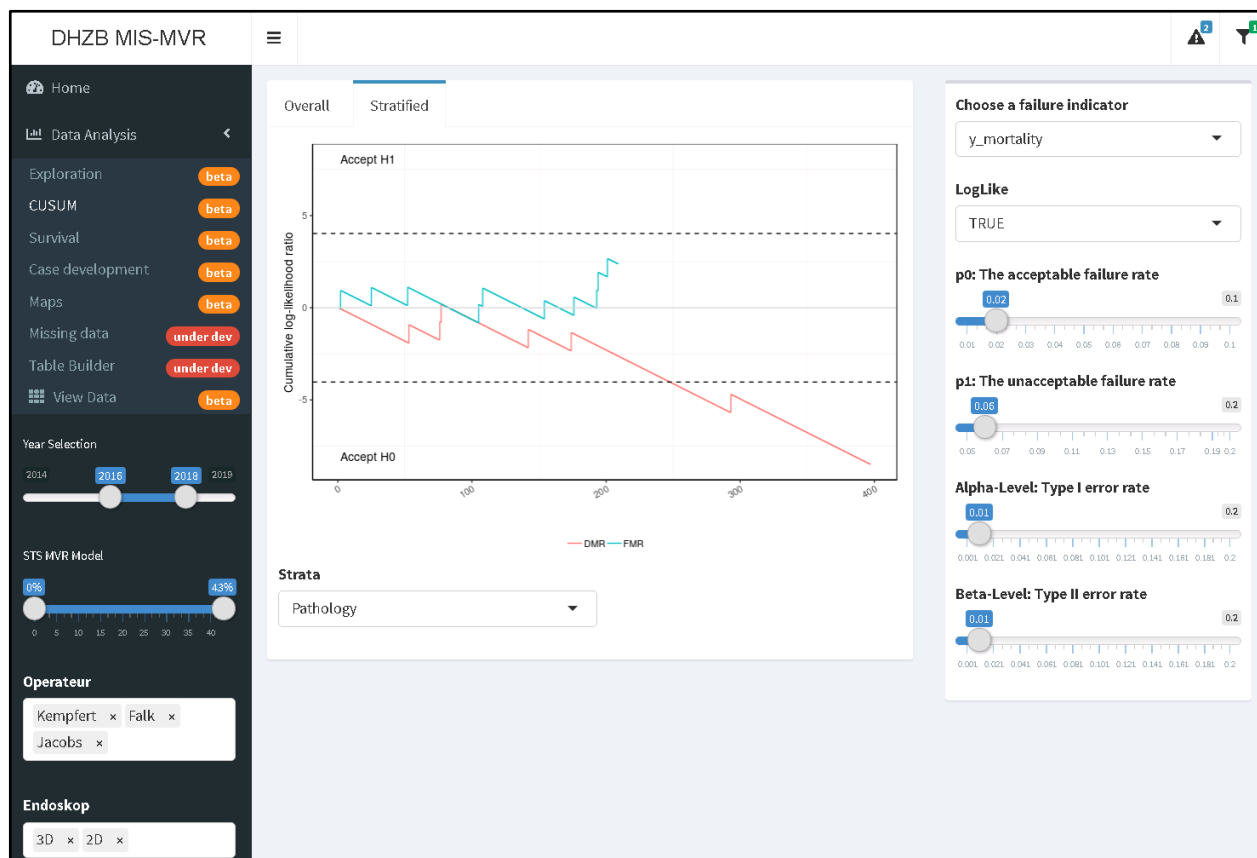


Abbildung 2: Screenshot der Anwendung “DHZB MIS-MVR Dashboard”. In der Mitte abgebildet ist eine stratifizierte CUSUM Analyse der Mortalität in Abhängigkeit von Mitralklappenpathologie. Man erkennt, dass die degenerativen Vitien (DMR, rote Linie) nach gut 200 Fällen bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.01$ sicher unterhalb der akzeptablen Mortalitätsrate sind. Parameter wie α , β oder die akzeptablen und inakzeptablen Raten können in der Konfigurationsbox im rechten Fensterabschnitt angepasst werden. Ebenso zeigt sich, dass die funktionellen Vitien (FMR, blaue Linie) bei niedrigerer Fallzahl sich aktuell noch im Monitoringfenster befinden, wobei der Trend hier auf eine zuletzt übermäßig steigende Mortalitätsrate hinweist. Auf der linken Seite des Fensters ist eine Auswahl an weiteren Analyseoptionen zu erkennen. Ebenfalls existiert die Möglichkeit zur Implementierung eines “Case-Filters” (links unten) zur Auswahl der relevanten Kohorte. In dem konkreten Fall ist z.B. die Auswahl der Fälle auf die Jahre 2016-2018 eingeschränkt.

Seit der Publikation der wegweisenden Arbeit zur Anwendung des maschinellen Lernens in der Befundung von Hautläsionen (55) im Nature Journal werden immer mehr Artikel mit datengetriebenen (data-driven modelling) Modellen publiziert und die Bedeutung von datengetriebener Medizin (data-driven medicine) nimmt stetig zu. (siehe Abbildung 1). Unsere Gruppe hat sich ebenso frühzeitig dem Thema zugewandt: erste Forschungen in diesem Themenfeld begannen Ende 2016 und mündeten in der Publikation zum Thema Vorhersage von postoperative

Komplikationen während der intensivmedizinischen Überwachung Ende 2018 (35). Motiviert wurde diese Studie durch die Beobachtung einer hohen anfallenden Datenmenge pro Patienten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation (63). Gleichzeitig wurde nur ein Bruchteil der erhobenen Daten für klinische Entscheidungsfindungen genutzt (14). Die Hypothese war demnach, dass die kontinuierlich erhobenen Daten bereits frühzeitig Muster von sich anbahnenden Komplikationen enthalten. Ziel war es ebenfalls, dem Behandlungsteam, abseits der fast unüberschaubaren Vielzahl an isolierten Messwerten (Blutdrücke, Herzfrequenz, Pulsoxymetrie, Bilanzwerte, ...) eine in der Informationshierarchie höher liegende Schicht an klinisch bedeutsamer Information zu liefern. Man stelle sich die kontinuierlich wachsende Menge an Daten pro Patienten als wachsende Datenmatrix vor. Ähnlich wie auch ein Bild eine Datenmatrix darstellt. Der Unterschied ist hier noch der zeitliche Aspekt, wir arbeiten mit einer inkrementellen, also pro Zeiteinheit wachsender, Datenmatrix. Aus dieser Datenmatrix lassen sich mittels moderner Algorithmen des maschinellen Lernens verborgene Muster extrahieren, hervorheben und dem Behandlungsteam zur Verfügung stellen. Dies ist uns in Publikation 6 gelungen; eine Untergruppe von spezialisierten Algorithmen des maschinellen Lernens (recurrent neural networks) wurde genutzt, um schwere Komplikationen (Mortalität, Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und postoperative Blutung mit nachfolgender operativer Revision) bei der postoperativen intensivmedizinischen Überwachung in Echtzeit vorherzusagen. Die Ergebnisse wurden anhand von 5.898 Fällen aus der herzchirurgischen Kohorte des open-access MIMIC-III Datensatzes(64) extern retrospektiv validiert. Die prädiktive Performance war deutlich besser als mit klinischen Benchmarks. Unsere Modelle zeigten sofort nach Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation ein akkurates Risiko-Assessment, das klinische Benchmark dagegen erreichte die jeweils höchste Performanz erst nach einigen Stunden postoperativer Nachbeobachtung des Patienten. Diese Ergebnisse sind insofern bemerkenswert, als dass die Methoden ausschließlich in der klinischen Routine erhobene Daten nutzen und keinerlei manuelles Bearbeiten oder Eingreifen notwendig ist. Dies ist besonders vielversprechend für die Translation in den klinischen Alltag der Intensivmedizin, in der ein solches voll-automatisiertes Analysesystem die Priorisierung des Intensivteams auf jene Patienten lenken könnte, die aktuell das höchste Komplikationsrisiko haben. Basierend auf diesem Ergebnis wurde begonnen ein solches System zu entwickeln und in die klinische EDV-Infrastruktur zu integrieren (siehe Abbildung 3).



Abbildung 3: Foto des laufenden Prototyps einer “Predictive intelligence” Anwendung basierend auf den Ergebnissen der Publikation 6. Dargestellt ist der Stationsübersichtsmodus. Hier werden alle Patienten der Station mit dazugehörigen in Echtzeit errechneten Risikowerten für eine spezifische Komplikation dargestellt. In diesem Fall handelt es sich um das Risiko einer signifikanten postoperativen Nachblutung. Es ist der aktuelle Wert und der Verlauf der letzten drei Stunden graphisch dargestellt.

Trotz der guten Ergebnisse durch die Anwendung moderner Methoden der Big Data Analytik und insbesondere moderner Algorithmen des maschinellen Lernens (Deep Learning) muss hinzugefügt werden, dass es sich hierbei um Methoden des überwachten statistischen Lernens handelt. D.h. es werden große Datenmengen analysiert und probabilistisch Zusammenhänge anhand einer Zielgröße (z.B. Vorhersagegenauigkeit bzgl. postoperativer Nachblutung) optimiert (65,66). Diese trainierten Modelle basieren also stark vereinfacht gesagt auf Korrelationen und nicht auf kausalen Zusammenhängen. Ein Beispiel aus unserer Arbeit zu Publikation 6 verdeutlicht dies besonders gut: Man simuliere einen Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko und gebe virtuell eine Plättchenkonzentrat. Mechanistisch erwarten wir eine Reduktion des Blutungsrisikos, da wir ein prokoagulatorisches Agens verabreicht haben. Tatsächlich steigt mit dieser Intervention das Risiko bei einem auf ausschließlich statistischen Zusammenhängen basierendem Modell das

Blutungsrisiko erheblich. Dies ist der Fall, da die Gabe von Plättchenkonzentraten stark mit dem Auftreten von postoperativen Nachblutungen korreliert.

Nichtsdestotrotz birgt die Anwendung von Techniken des maschinellen Lernens und der Big Data Analyse ein erhebliches Potenzial die große Menge an Informationen, die in den erhobenen Daten enthalten sind, zu nutzen und daraus neue Hypothesen zu generieren (67). So wurde in einer Studie gezeigt, dass aus ambulanten Routinedaten effizient das kardiovaskuläre Risiko vorhergesagt werden kann (68). Ebenso zeigte ein ML Algorithmus im Rahmen einer Studie zu kardiovaskulären Risikofaktoren anhand retinaler Fundoskopieaufnahmen Ergebnisse, die so zuvor nicht bekannt waren: der ML Algorithmus konnte mit hoher Genauigkeit (AUROC 0.97) das Geschlecht nur anhand der retinalen Fundoskopie klassifizieren (69). Dass dies möglich ist, war bis zu jener Publikation noch nicht bekannt.

Den vorher beschriebenen Nachteil des statistischen Lernens bearbeiten wir aktuell in einem Forschungsprojekt, in dem wir hybride Modellierung einsetzen. D.h. wir modellieren mittels Techniken des statistischen Lernens (65,66) und kombinieren dies mit instantanen biophysikalischen Kreislaufmodellen. Wir erhoffen uns dadurch insbesondere maskierende Effekte von pharmakologischen Interventionen aufdecken zu können. In Zukunft sind noch die Hinzunahme weiterer metabolischer oder molekularer Modelle möglich, wie z.B. hämostaseologische Modelle. Das Potenzial einer solchen hybriden Modellierung wird sich in unseren zukünftigen Studien zeigen. Ebenfalls arbeiten wir aktuell an multi-modaler Modellierung (70). D.h. die Nutzung verschiedener Datenmodalitäten zur Lösung eines maschinellen Lernproblems. Konkret forschen wir an einem Deep Learning Modell zur Vorhersage von post-operativen Röntgenthorax Befunden; hierfür nutzen wir den open-access Datensatz MIMIC-CXR (71) mit ca. 370.000 annotierten Röntgen-Thorax Studien. Die Ergebnisse dieses Modells werden wir dann in unser publiziertes Modell aus Publikation 6 integrieren. Wir erhoffen uns dadurch eine deutlich gesteigerte prädiktive Performance und werden in Zukunft noch weitere Modalitäten, wie z.B. Textdaten, berücksichtigen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorgestellten Arbeiten nutzen alle Möglichkeiten der fortgeschrittenen Datenverarbeitung und des “reproducible research” Ansatzes wie in der Einleitung der Arbeit beschrieben. Die erste Arbeit (siehe Publikation 1), eine tierexperimentelle Arbeit aus der biomedizinischen Grundlagenwissenschaft, nutzt hierarchische Modellierung und einen formalisierten Analyseansatz. Die folgenden drei Arbeiten kommen aus dem Bereich der klinischen Forschung; hier wurde eine umfassende Programmbibliothek entwickelt, mit deren Hilfe agile und dennoch wissenschaftlich höchsten Ansprüchen genügende Analysen retro- und auch prospektiver Kohorten semi-automatisch ermöglicht werden. Alle Tabellen, Grafiken und analytischen Ergebnisse aus den Publikationen stammen direkt aus der Verwendung der entwickelten Programmbibliothek. In Publikation 5 wird ein Ansatz der Echtzeit-Qualitätskontrolle für chirurgische Eingriffe vorgestellt. Ein Aufbau eines solchen Systems ermöglicht die Nutzung von Big Data Methoden und die Verwendung der von uns publizierten Open Source Programmbibliothek *rcusum* (siehe Publikation 5). Die letzte Arbeit beschreibt die Entwicklung und Validierung einer Big Data und KI Plattform zur Echtzeit Prädiktion von chirurgischen Komplikationen in der postoperativen Phase auf der Intensivstation (Publikation 6). Zusammenfassend erlaubt die Nutzung der in dieser kumulativen Arbeit genutzten Methoden der Datenverarbeitung und -analytik sowohl die Erstellung robuster und schneller Forschungsarbeiten als auch die Entwicklung innovativer Risikostratifizierungs-Werkzeuge. Beides kommt konkret mittel- und unmittelbar den Patienten und dem medizinischen Fortschritt im Allgemeinen zugute.

6 LITERATURANGABEN

1. Hodson R. Digital revolution. *Nature*. 2018 Nov;563(7733):S131.
2. Horvitz E. AI, people, and society. *Science*. 2017 Jul 7;357(6346):7.
3. Greenes RA, Pappalardo AN, Marble CW, Barnett GO. Design and implementation of a clinical data management system. *Comput Biomed Res*. 1969 Oct;2(5):469–85.
4. Slack WV, Hicks GP, Reed CE, Van Cura LJ. A computer-based medical-history system. *N Engl J Med*. 1966 Jan 27;274(4):194–8.
5. Kiely JM, Juergens JL, Hisey BL, Williams PE. A computer-based medical record. Entry of data from the history and physical examination by the physician. *JAMA*. 1968 Aug 19;205(8):571–6.
6. Topol E. Digital medicine: empowering both patients and clinicians. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):740–1.
7. Medicine in the digital age. *Nat Med*. 2019 Jan 1;25(1):1–1.
8. Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health Inf Sci Syst*. 2014 Feb 7;2:3.
9. Adler-Milstein J, DesRoches CM, Kralovec P, Foster G, Worzala C, Charles D, et al. Electronic Health Record Adoption In US Hospitals: Progress Continues, But Challenges Persist. *Health Aff* . 2015 Dec;34(12):2174–80.
10. Steinhubl SR, Topol EJ. Moving from digitalization to digitization in cardiovascular care: why is it important, and what could it mean for patients and providers? *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(13):1489–96.
11. Howard J, Clark EC, Friedman A, Crosson JC, Pellerano M, Crabtree BF, et al. Electronic health record impact on work burden in small, unaffiliated, community-based primary care practices. *J Gen Intern Med*. 2013 Jan;28(1):107–13.
12. Toll E. The Cost of Technology. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2497–8.
13. Sinsky CA, Beasley JW. Texting while doctoring: a patient safety hazard. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 3;159(11):782–3.
14. Pickering BW, Gajic O, Ahmed A, Herasevich V, Keegan MT. Data utilization for medical decision making at the time of patient admission to ICU. *Crit Care Med*. 2013 Jun;41(6):1502–10.
15. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna and Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011. Available from: <http://www.r-project.org/>
16. Peng RD. Reproducible research and Biostatistics. *Biostatistics*. 2009 Jul;10(3):405–8.

17. Peng RD. Reproducible research in computational science. *Science*. 2011 Dec 2;334(6060):1226–7.
18. Begley CG, Ioannidis JPA. Reproducibility in science: improving the standard for basic and preclinical research. *Circ Res*. 2015 Jan 2;116(1):116–26.
19. Nosek BA, Alter G, Banks GC, Borsboom D, Bowman SD, Breckler SJ, et al. SCIENTIFIC STANDARDS. Promoting an open research culture. *Science*. 2015 Jun 26;348(6242):1422–5.
20. Laine C, Goodman SN, Griswold ME, Sox HC. Reproducible research: moving toward research the public can really trust. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 20;146(6):450–3.
21. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1347–58.
22. Shameer K, Johnson KW, Glicksberg BS, Dudley JT, Sengupta PP. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart*. 2018 Jul;104(14):1156–64.
23. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 12;71(23):2668–79.
24. Fernández-Ruiz I. Artificial intelligence to improve the diagnosis of cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Mar;16(3):133.
25. Russell SJ, Norvig P. Artificial intelligence: a modern approach. Malaysia; Pearson Education Limited,; 2016.
26. Madani A, Ong JR, Tibrewal A, Mofrad MRK. Deep echocardiography: data-efficient supervised and semi-supervised deep learning towards automated diagnosis of cardiac disease. *npj Digital Medicine*. 2018 Oct 18;1(1):59.
27. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015 May 28;521(7553):436–44.
28. Groves P, Kayyali B, Knott D, Kuiken SV. The 'big data' revolution in healthcare: Accelerating value and innovation. 2016; Available from: <http://repositorio.colciencias.gov.co/handle/11146/465>
29. Chawla NV, Davis DA. Bringing big data to personalized healthcare: a patient-centered framework. *J Gen Intern Med*. 2013 Sep;28 Suppl 3:S660–5.
30. Sun J, Reddy CK. Big data analytics for healthcare. *KDD [Internet]*. 2013; Available from: <https://dl.acm.org/citation.cfm?id=2506178>
31. Belle A, Thiagarajan R, Soroushmehr SMR, Navidi F, Beard DA, Najarian K. Big Data Analytics in Healthcare. *Biomed Res Int*. 2015 Jul 2;2015:370194.
32. De Mauro A, Greco M, Grimaldi M. What is big data? A consensual definition and a review of key research topics. *AIP Conf Proc*. 2015 Feb 9;1644(1):97–104.
33. Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA*. 2013

Apr 3;309(13):1351–2.

34. Viceconti M, Hunter P, Hose R. Big data, big knowledge: big data for personalized healthcare. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2015 Jul;19(4):1209–15.
35. Meyer A, Zverinski D, Pfahringer B, Kempfert J, Kuehne T, Sündermann SH, et al. Machine learning for real-time prediction of complications in critical care: a retrospective study. *Lancet Respir Med.* 2018 Dec;6(12):905–14.
36. He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat Med.* 2019 Jan;25(1):30–6.
37. Al'Aref SJ, Anchouche K, Singh G, Slomka PJ, Kolli KK, Kumar A, et al. Clinical applications of machine learning in cardiovascular disease and its relevance to cardiac imaging. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Jul 27; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy404>
38. Omar AMS, Shameer K, Narula S, Rahman MAA, Rifaie O, Narula J, et al. Artificial Intelligence-Based Assessment of Left Ventricular Filling Pressures From 2-Dimensional Cardiac Ultrasound Images. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Jul 19;2297.
39. Narula S, Shameer K, Salem Omar AM, Dudley JT, Sengupta PP. Machine-Learning Algorithms to Automate Morphological and Functional Assessments in 2D Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov 29;68(21):2287–95.
40. Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, Tison GH, Hallock LA, Beussink-Nelson L, et al. Fully Automated Echocardiogram Interpretation in Clinical Practice: Feasibility and Diagnostic Accuracy. *Circulation* [Internet]. 2018 Aug 7 [cited 2018 Oct 8]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034338>
41. Madani A, Arnaout R, Mofrad M, Arnaout R. Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning. *npj Digital Medicine.* 2018 Mar 21;1(1):6.
42. Krittanawong C, Johnson KW, Rosenson RS, Wang Z, Aydar M, Baber U, et al. Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Feb 27; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz056>
43. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 30;69(21):2657–64.
44. Yu K-H, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nature Biomedical Engineering.* 2018 Oct 10;2(10):719–31.
45. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019 Jan 1;25(1):44–56.
46. Keane PA, Topol EJ. With an eye to AI and autonomous diagnosis. *npj Digital Medicine.* 2018 Aug 28;1(1):40.
47. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies

- for causal effects. *Biometrika*. 1983 Apr 1;70(1):41–55.
48. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* [Internet]. 2011;45(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.18637/jss.v045.i03>
 49. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons; 2009. 258 p.
 50. Lynch C. Big data: How do your data grow? *Nature*. 2008 Sep 4;455(7209):28–9.
 51. Altaf-Ul-Amin M, Afendi FM, Kiboi SK, Kanaya S. Systems biology in the context of big data and networks. *Biomed Res Int*. 2014 May 27;2014:428570.
 52. Dolinski K, Troyanskaya OG. Implications of Big Data for cell biology. *Mol Biol Cell*. 2015 Jul 15;26(14):2575–8.
 53. Chen X-W, Gao JX. Big Data Bioinformatics. *Methods*. 2016 Dec 1;111:1–2.
 54. Shaban-Nejad A, Michalowski M, Buckeridge DL. Health intelligence: how artificial intelligence transforms population and personalized health. *npj Digital Medicine*. 2018 Oct 2;1(1):53.
 55. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017 Feb 2;542(7639):115–8.
 56. Niven DJ, McCormick TJ, Straus SE, Hemmelgarn BR, Jeffs L, Barnes TRM, et al. Reproducibility of clinical research in critical care: a scoping review. *BMC Med*. 2018 Feb 21;16(1):26.
 57. Rogers CA, Reeves BC, Caputo M, Ganesh JS, Bonser RS, Angelini GD. Control chart methods for monitoring cardiac surgical performance and their interpretation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Dec;128(6):811–9.
 58. Noyez L. Control charts, Cusum techniques and funnel plots. A review of methods for monitoring performance in healthcare. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Sep 1;9(3):494–9.
 59. Holzhey DM, Seeburger J, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Learning minimally invasive mitral valve surgery: a cumulative sum sequential probability analysis of 3895 operations from a single high-volume center. *Circulation*. 2013 Jul 30;128(5):483–91.
 60. Schrem H, Volz S, Koch H-F, Gwiasda J, Kürsch P, Goldis A, et al. Statistical approach to quality assessment in liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2018 Feb;403(1):61–71.
 61. Chan G, Pautler SE. Use of cumulative summation (CUSUM) as a tool for early feedback and monitoring in robot-assisted radical prostatectomy outcomes and performance. *Can Urol Assoc J*. 2019 Feb;13(2):53–8.
 62. Keller J, Haynes RJ, Sparrow JM. Sequential Hypothesis Testing to Characterise the

Learning Curve and Monitor Surgical Performance in Retinal Detachment Surgery. *Ophthalmologica*. 2016 Feb 11;235(3):157–62.

63. Cosgriff CV, Celi LA, Stone DJ. Critical Care, Critical Data. *Biomed Eng Comput Biol*. 2019 Jun 12;10:1179597219856564.
64. Johnson AEW, Pollard TJ, Shen L, Lehman L-WH, Feng M, Ghassemi M, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Sci Data*. 2016 May 24;3:160035.
65. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. *An Introduction to Statistical Learning: with Applications in R*. Springer, New York, NY; 2013.
66. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. *Deep Learning. Das umfassende Handbuch: Grundlagen, aktuelle Verfahren und Algorithmen, neue Forschungsansätze*. MITP-Verlags GmbH & Co. KG; 2018. 912 p.
67. Norgeot B, Glicksberg BS, Butte AJ. A call for deep-learning healthcare. *Nat Med*. 2019 Jan;25(1):14–5.
68. Weng SF, Reps J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One*. 2017 Apr 4;12(4):e0174944.
69. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, Liu Y, McConnell MV, Corrado GS, et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng*. 2018 Mar;2(3):158–64.
70. Ngiam J, Khosla A, Kim M, Nam J, Lee H, Ng AY. Multimodal deep learning. In: *Proceedings of the 28th international conference on machine learning (ICML-11)*. ai.stanford.edu; 2011. p. 689–96.
71. Johnson AEW, Pollard TJ, Berkowitz SJ, Greenbaum NR, Lungren MP, Deng C-Y, et al. MIMIC-CXR: A large publicly available database of labeled chest radiographs [Internet]. arXiv [cs.CV]. 2019. Available from: <http://arxiv.org/abs/1901.07042>

7 DANKSAGUNG

Zuallererst möchte ich Herrn Professor Dr. med. Volkmar Falk, Ärztlicher Direktor des Deutschen Herzzentrums Berlin und Direktor der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, herzlich danken. Prof. Falk begleitet nun seit 2015 meine klinische und wissenschaftliche Laufbahn. Seitdem hat er mich unermüdlich bei meiner klinischen Ausbildung und wissenschaftlichen Tätigkeit unterstützt. Er hat immer an meine Ideen und Arbeit geglaubt und sämtliche meiner Vorhaben gefördert. Prof. Falk hat daher ganz maßgeblich zu meiner Habilitation beigetragen. Vielen herzlichen Dank!

Mein Jahr in New York von 2010 bis 2011 waren der Start meiner Faszination für die Wissenschaft. Dr. Barry Collier, David Rockefeller Professor, Physician In Chief And Vice President For Medical Affairs der Rockefeller University in New York City beeinflusste ganz wesentlich meine Einstellung zur Wissenschaft und ethischer klinischer Forschung. Seine Mottos: “science goes with evidence and evidence comes with data” habe ich internalisiert. Ein herzlicher Dank an Dr. Collier!

Ein besonderer Dank gilt unbedingt auch meinen Freund und hoch geschätzten Kollegen Prof. Dr. med. Jörg Kempfert. Ich kenne Prof. Kempfert seit meiner ersten “zitterigen“ Hautnaht, und nun begleitet er mich schon bis zu meiner ersten von ihm assistierten koronarer Bypassoperation. Jörg, tausend dank für dein Vertrauen, die Vielzahl an produktiven Diskussionen und die immer wieder großartige Zusammenarbeit!

Dank gilt natürlich auch meinen Kolleginnen und Kollegen des DHZBs. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle meine Kollegen und Freund PD Dr. med. Simon Sündermann. Simon, schade, dass wir uns kein Zimmer mehr teilen! Danke für deine Unterstützung!

Einen herzlichen Dank auch an alle, die mich auf meinen Weg unterstützten, insbesondere, Prof. Dr. med. Titus Kühne, Prof. Dr. Ing. Anja Hennemuth, Prof. Dr. Carsten Eickhoff, Prof. Dr. med. Christof Stamm, Prof. Dr. med. Christoph Knosalla und Prof. Dr. med. Max Emmert!

Nicht vergessen darf ich auf gar keinen Fall die EDV Abteilung des DHZBs (Herr Vogel, Herr Krüger, Herr Petersen, etc.). Der Support und die Zusammenarbeit sind großartig! Vielen Dank!

Vielen Dank natürlich auch an alle, die bei den Projekten mitgearbeitet haben und die mich in der Klinik unterstützt haben, in New York, in der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim und jetzt auch in

Berlin. Die Auflistung all dieser großartigen Kolleginnen und Kollegen würde den Rahmen dieser Danksagung völlig sprengen.

Zuletzt und am meisten danke ich meiner Familie von ganzem Herzen – Meinen Eltern, meiner Frau Eun Jeong die mir immer den Rücken gestärkt hat und auch unseren beiden Kindern, Anastasia und Leo, die mir fortwährend Kraft und Lebensfreude spenden, auch und insbesondere während beruflichen und wissenschaftlichen Durststrecken. Ich weiß, dass meine Arbeit und Karriere sehr häufig eine große Belastung für Euch darstellen, umso mehr bin ich Euch dankbar!

8 ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum, Unterschrift