Universität Greifswald

- Greifswald hat 56.000 Einwohner
- Die Universität Greifswald hat 11.000 Studenten + 6.000 Mitarbeiter
- Gründung der Universität 1456, älteste schwedische Universität
- Forschungsschwerpunkte:
  - Community Medicine und personalisierte Medizin
  - Proteomik
  - Veränderungen der Umwelt: Response & Adaptation
  - Kulturen der baltischen See
  - Plasmaphysik

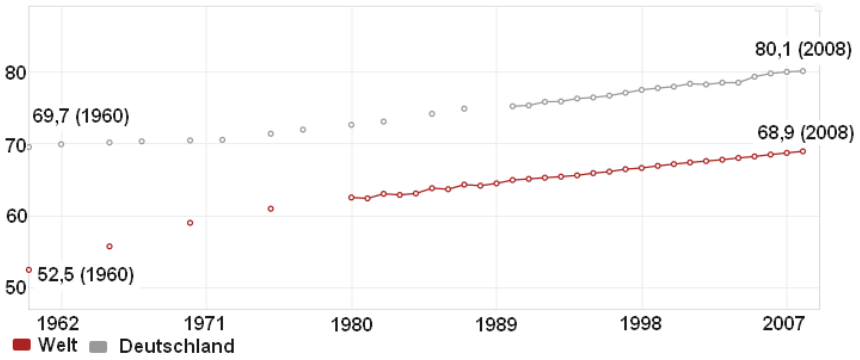
Universitätsmedizin GREIFSWALD

Einführung:

RAHMENBEDINGUNGEN FÜR DIE MEDIZIN DER ZUKUNFT

Universitätsmedizin GREIFSWALD

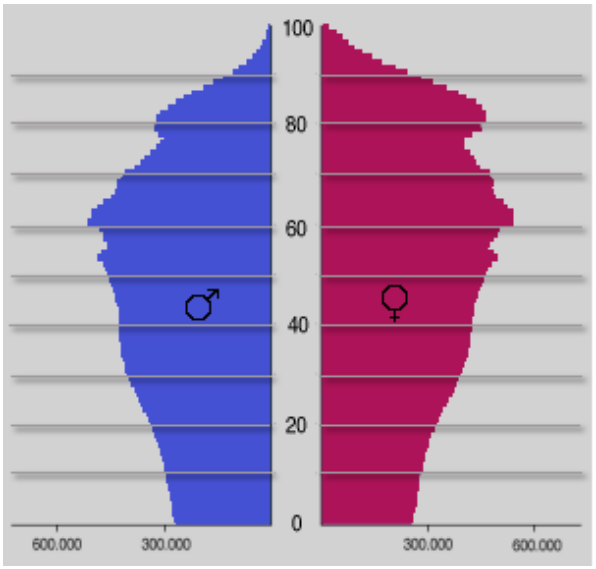
Lebenserwartung Deutschland



Universitätsmedizin GREIFSWALD

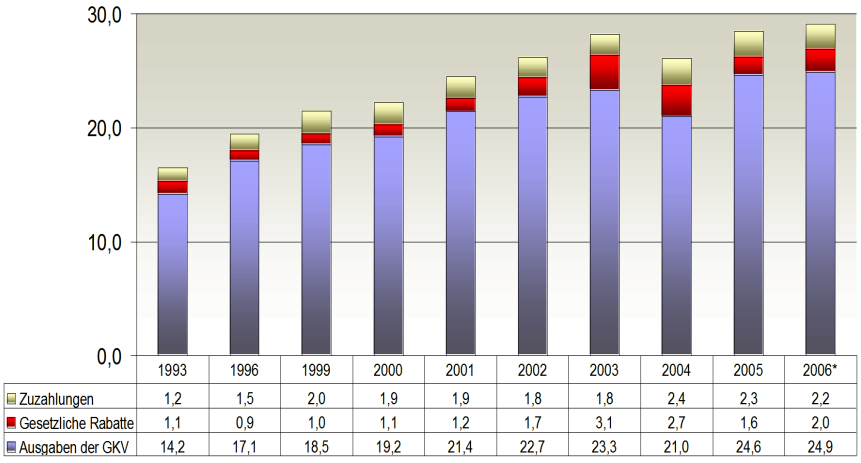
Quelle: Wikimedia Commons

Altersstruktur Deutschland



Quelle: Wikimedia Commons

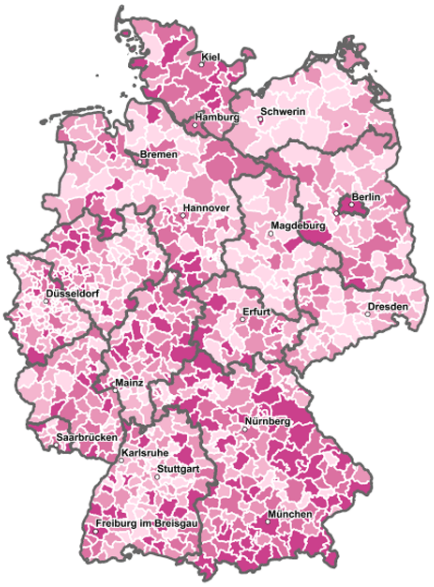
Krankheitskosten Deutschland



	1993	1996	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006*
Zuzahlungen	1,2	1,5	2,0	1,9	1,9	1,8	1,8	2,4	2,3	2,2
Gesetzliche Rabatte	1,1	0,9	1,0	1,1	1,2	1,7	3,1	2,7	1,6	2,0
Ausgaben der GKV	14,2	17,1	18,5	19,2	21,4	22,7	23,3	21,0	24,6	24,9

Quelle: Dt. Ärzteblatt (2007) 104:B-879

Versorgungsgrad mit Hausärzten



Quelle: KBV

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Herausforderungen für die medizinische Versorgung

- Steigende Lebenserwartung und alternde Bevölkerung, dadurch vermehrt komplexe altersassoziierte Erkrankungen und Kombinationen von Erkrankungen
- Steigende Kosten durch geräteintensivere Medizin und med. Fortschritt
- Ärztemangel insbesondere in ländlichen Regionen

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Telemedizin

Das Internet verändert die medizinische Versorgung

- Experten können über Internet zu Operationen zugeschaltet werden oder diese sogar durchführen
- Statt Praxis- oder Hausbesuch Gesundheitsüberwachung über telemedizinische Anwendung und netzwerkfähige Sensoren

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Beispiel – Abnehmen Daheim…

- Smartphone
- Apple Smart-Watch
- Intelligente Kleidung
- Intelligenter Kühlschrank / Waage / …
- Implantierte Sensoren

- Daten werden zusammengeführt; Feedback an Benutzer, aber auch an Arzt und Krankenkasse?

Universitätsmedizin GREIFSWALD

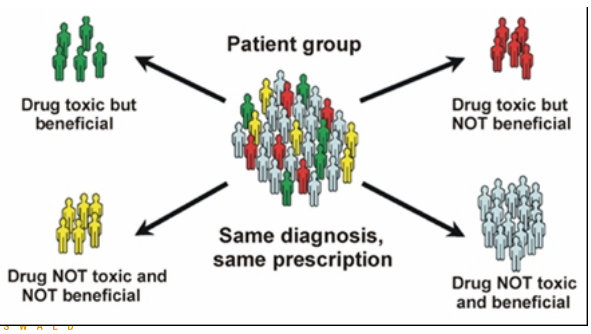
Präventive Medizin

- Ziel ist, das Ausbrechen einer Krankheit zu verhindern
- Ursache der Krankheit muss bekannt sein. (Genomik und Bioinformatik hilft diese Ursache zu finden)
- Diese Ursache wird dann bekämpft anstatt der Krankheitssymptome
- „Ein schlechter Arzt behandelt die Krankheit, ein guter Arzt verhindert sie“ -> Patienten werden Gesundheitskunden

Universitätsmedizin GREIFSWALD

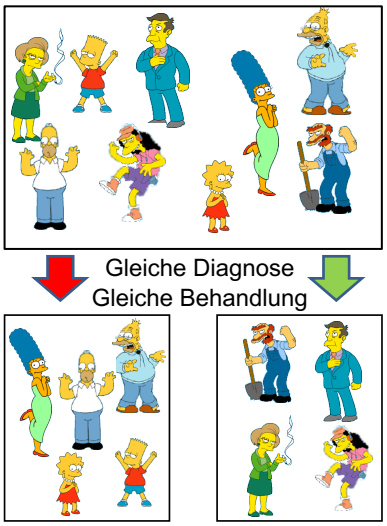
Präzisions-Medizin

- Wir sind alle verschieden – Medizin ist persönlich!
- Warum funktioniert ein Medikament bei einem Patienten, und bei einem anderen nicht?
- Warum habe ich Nebenwirkungen, Sie nicht?
- Warum erkranken einige Menschen an Krebs und andere nicht?



Universitätsmedizin GREIFSWALD

Präzisions-Medizin



- Patienten mit der selben Erkrankung reagieren unterschiedlich auf die gleiche Behandlung
- Beispiele:
  - Gefitinib wirkt besonders bei Lungenkrebs mit einer EGFR Exon 18-21 Mutation
  - Trastuzumab bei Brustkrebs mit Überexpression des HER2-Gens
  - Imatinib für Behandlung von chronischer myeloider Leukämie bei Vorliegen des BCR-ABL Fusionsgens
- Frage: Wie können wir Faktoren identifizieren, die unterschiedliches Ansprechen der Patienten erklären?
- Ziel: Diese Faktoren nutzen, um Behandlungserfolg vorherzusagen und die Behandlung entsprechend individuell anzupassen!
- Konsequenzen für die Pharma-Industrie -> Kosten?!

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Big Data in der Medizin?

- Vorhersage von Krankheitsausbrüchen und Epidemien (google)
- Wearable-Technologien mit interaktiven Feedback (Apple Watch etc)
- Krankheits- und Risikovorhersage

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Zusammenfassung: Trends in der Medizin

- Alternde Bevölkerung, dadurch mehr und komplexere Erkrankungen
- Kostenexplosion durch Änderung der Bevölkerungsstruktur und technischen Fortschritt
- Ärztemangel
- Telemedizinische Anwendungen
- Personalisierte Medizin
- “Big Data”, zunehmnde Komplexität
- Digitale Expertensysteme
- Frühzeitige Intervention
- Partizipativer, Informierter Patient???

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Digitalisierung und Medizin

BIG DATA UND DIE PERSONALISIERTE MEDIZIN

Universitätsmedizin GREIFSWALD

BIG DATA?

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Beispiele für “Big Data”?

Verbrechensbekämpfung

- Vorausschauende Verbrechens-bekämpfung in Kent: Algorithmen sagen Areale voraus, in denen mit großer Wahrscheinlichkeit Verbrechen geschehen werden
- Kredikartensysteme filtern Transaktionsdaten, um betrügerische Transaktionen herauszufiltern
- In den USA werden bereits bei Haftprüfungen Algorithmen verwendet, die Vorhersagen, wie wahrscheinlich ein Ex-Häftling wieder straffällig wird

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Beispiele für “Big Data”?

Konsumentenverhalten Verstehen

- Netflix ermittelt anhand von Datenanalysen, was die Zuschauer sehen wollen
- Dazu wird erfasst, welche Filme der Kunde ansieht, ob er die Sendung bis zu Ende verfolgt, wie oft er den “Pause” Knopf drückt, nach welchen Sendungen er sucht, welche Filme in Social Media erwähnt werden, etc.
- Netflix investierte mehrere Mio $ in “House of Cards”, ohne den Piloten ausgestrahlt zu haben.
- Amazon / Google / … sind weitere Beispiele

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Beispiele für “Big Data”?

BIG Data in der Politik

- Mit Big Data und psychologischen Modellen lassen sich personalis. Verhaltensmodelle erstellen
- Cambridge Analytica erstellte solche Profile und verwendete diese für gezielte Werbung im US-Wahlkampf
- Ab Juli 2016 wurde den Trump-Wahlhelfern eine App bereitgestellt, die ihnen zeigte, welche politische Einstellung und welchen Perönlichkeitstyp die Bewohner eines jeden Hauses haben

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Personalized Genomics

- Kommerzielle Unternehmen wie 23andMe, Navigenics und DNADirect bieten Gen-Analysen und Risiko-Profile an
- Nach Einsendung einer Speichelprobe erhält man eine persönliche Auswertung mit Risikoprofil
- Die Analyse basiert (derzeit) auf Tests von ausgewählten Markern. In Zukunft genomweite Sequenzierung?

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Beispiel-Bericht

clinical reports

Show results for [redacted]

Print summary of elevated risks

Disease Risks (12)

Celiac Disease	
Venous Thromboembolism	
Prostate Cancer ♂	
Crohn's Disease	
Psoriasis	
1 locked report	

See all 12 risk reports...

Carrier Status (21)

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	Variant Absent
Bloom's Syndrome	Variant Absent
Canavan Disease	Variant Absent
Connexin 26-Related Sensorineural Hearing Loss	Variant Absent
Cystic Fibrosis	Variant Absent
1 locked report	

See all 21 carrier status...

Traits (10)

Alcohol Flush Reaction	Does Not Flush
Bitter Taste Perception	Unlikely to Taste
Earwax Type	Wet
Eye Color	Likely Brown
Lactose Intolerance	Likely Tolerant

See all 10 traits...

Drug Response (8)

Clopidogrel (Plavix®) Efficacy	Unknown
Warfarin (Coumadin®) Sensitivity	Increased
Alcohol Consumption, Smoking and Risk of Esophageal Cancer new	Typical
Response to Hepatitis C Treatment new	Typical
Abacavir Hypersensitivity	Typical

See all 8 drug response...

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Beispiel-Bericht

Decreased Risk

NAME	CONFIDENCE	YOUR RISK	AVG. RISK	COMPARED TO AVERAGE
Coronary Heart Disease	★★★★	36.8%	46.8%	0.79x
Type 2 Diabetes	★★★★	16.8%	25.7%	0.65x
Psoriasis	★★★★	7.1%	11.4%	0.62x
Alzheimer's Disease	★★★★	4.9%	7.2%	0.69x
Melanoma	★★★★	2.2%	2.9%	0.75x
Age-related Macular Degeneration	★★★★	0.49%	6.55%	0.08x
Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)	★★★★	0.29%	0.36%	0.80x
Multiple Sclerosis	★★★★	0.24%	0.34%	0.69x
Stomach Cancer (Gastric Cardia Adenocarcinoma)	★★★★	0.18%	0.23%	0.77x
Exfoliation Glaucoma	★★★★	0.16%	0.75%	0.22x
Type 1 Diabetes	★★★★	0.15%	1.02%	0.14x
Primary Biliary Cirrhosis	★★★★	0.06%	0.08%	0.75x

Universitätsmedizin GREIFSWALD

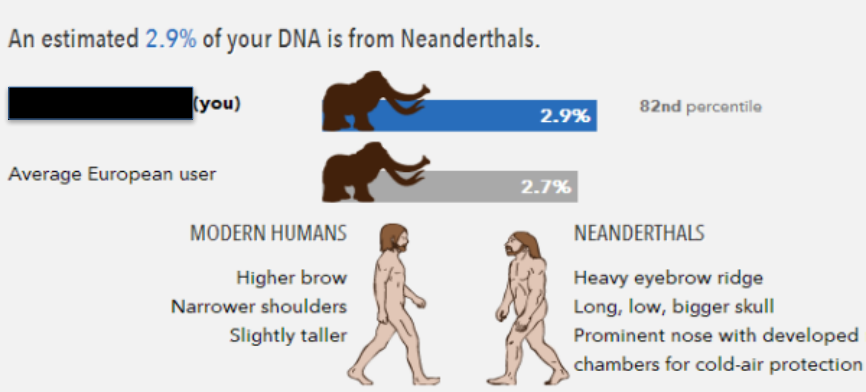
Beispiel-Bericht

Elevated Risk

NAME	CONFIDENCE	YOUR RISK	AVG. RISK	COMPARED TO AVERAGE
Chronic Kidney Disease	★★★★	4.2%	3.4%	1.22x
Rheumatoid Arthritis	★★★★	3.3%	2.4%	1.39x
Restless Legs Syndrome	★★★★	2.5%	2.0%	1.25x

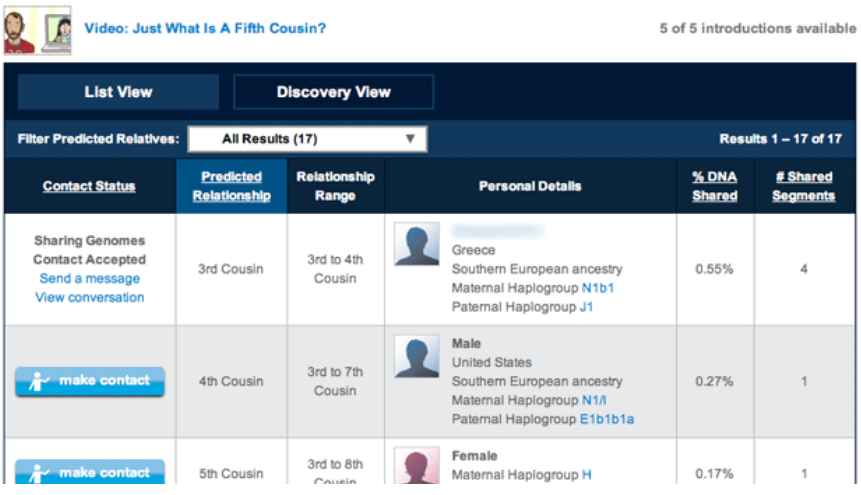
Universitätsmedizin GREIFSWALD

Beispiel-Bericht



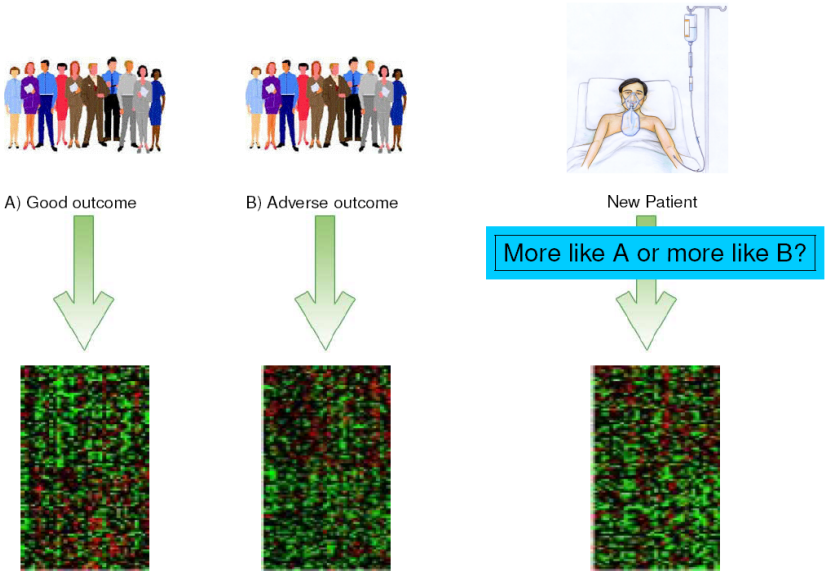
Universitätsmedizin GREIFSWALD

Beispiel-Bericht



Universitätsmedizin GREIFSWALD

Wie funktionieren diese Verfahren?



Wie funktionieren diese Verfahren?

- Algorithmen lernen, Muster in Daten zu identifizieren
- Solche Muster können dann in “neuen” Messungen wiedererkannt werden und dort Vorhersagen treffen

- Algorithmen lernen selber, d.h. es werden KEINE Regeln vom Programmierer vorgegeben (!)
- Selbst der Programmierer kann hinterher u.U. nicht mehr sagen, WARUM das Programm zu einer bestimmten Entscheidung kommt

- -> Haftungsfragen? Verantwortlichkeit?

Universitätsmedizin GREIFSWALD

2 Beispiele für Big Data in der Personalisierten Medizin

- Angepasste Therapie von Lungentumoren bei Rauchern
- Biologisches Alter als Marker für Gesundheit und Kosmetikanwendungen

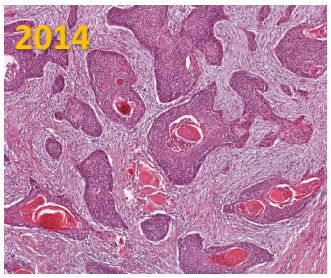
Universitätsmedizin GREIFSWALD

Fallbeispiel 1

BEHANDLUNG VON LUNGENKREBS BEI RAUCHERN

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Treatment of Lung Cancer in Smokers

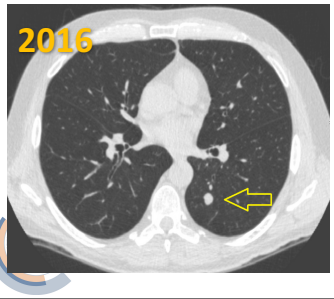


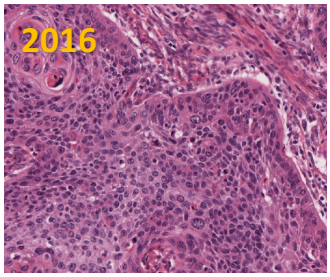
72 year old male, 50 packyears

2014 - Squamous cell carcinoma of the oral cavity

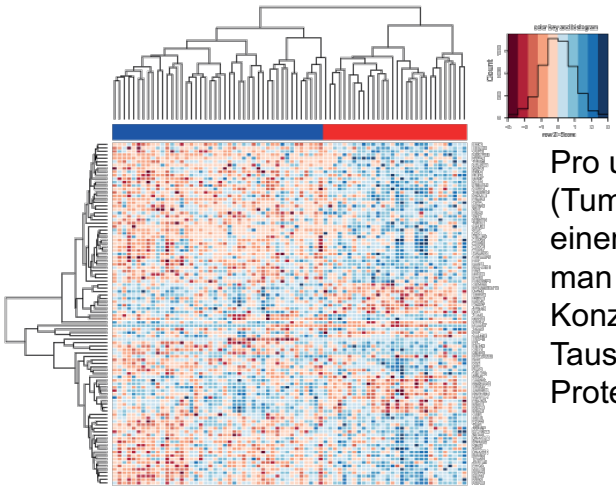
2016 - 1 cm solitary nodule in the lung with squamous cell carcinoma histology

1) Primary lung cancer ? -> T1aN0M0?
   -> curative surgery?
2) Metastasis? -> Stadium IV?
   -> palliative chemotherapy?





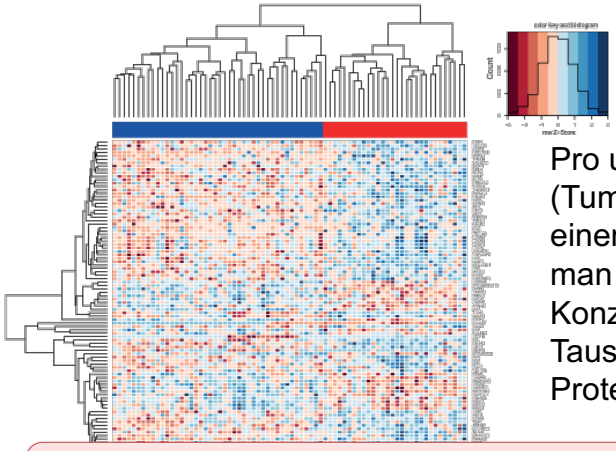
SILAC Proteinquantifizierung



Pro untersuchter Probe (Tumorbiopsie von einem Patienten) erhält man Messungen von Konzentrationen von Tausenden von Proteinen

Universitätsmedizin GREIFSWALD

SILAC Proteinquantifizierung

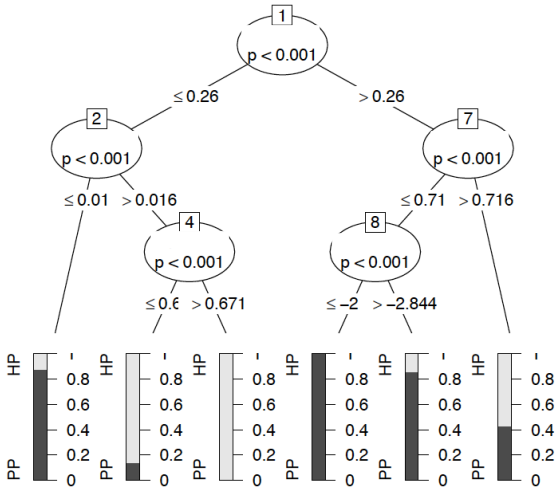


Pro untersuchter Probe (Tumorbiopsie von einem Patienten) erhält man Messungen von Konzentrationen von Tausenden von Proteinen

Primäre Lungentumoren und primäre Hals/Kopftumore unterscheiden sich auf molekularer Ebene!

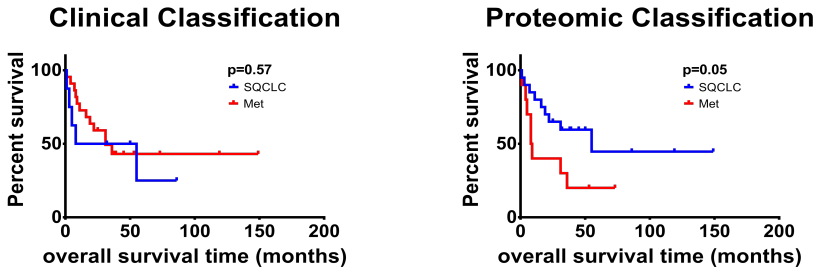
Universitätsmedizin GREIFSWALD

Classification of lung cancers



Universitätsmedizin GREIFSWALD

Classification by Machine Learning



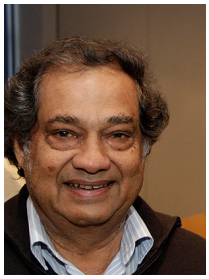
Universitätsmedizin GREIFSWALD

Fallbeispiel 2

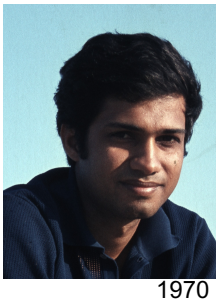
DIE SUCHE NACH DER EWIGEN JUGEND

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Die Suche nach der ewigen Jugend



2017



1970

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Beiersdorf

dkfz. GERMAN CANCER RESEARCH CENTER IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION

Grundidee der Arbeit

- Epigenetische Marker verändern sich mit zunehmendem Alter
- Man müsste also aus epigenetischen Profilen eine Art “Biologisches Alter” vorherrsagen können
- Die dafür ”wichtigen” Marker sind altersassoziiert
- Könnte Veränderungen dieser Marker wieder Rückgängig machen, wäre das ein “Jungbrunnen” (Kausalität vorausgesetzt)

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Anwendungen bei Beiersdorf

- Entwicklung von Kosmetikprodukten
- Messung der Wirksamkeit von Stoffen
- Priorisierung von Wirkstoffen für die Medikamentenentwicklung
- Beratung von Kunden zu Kosmetikprodukten

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Studiendesign

Skin samples (epidermis from outer forearm) from 108 healthy, female, caucasian donors

24 Young (18-27 yr) | 60 Intermediate | 24 Old (61-78 yr)

Illumina Infinium Methylation Microarrays

Targets about 450,000 CpG sites

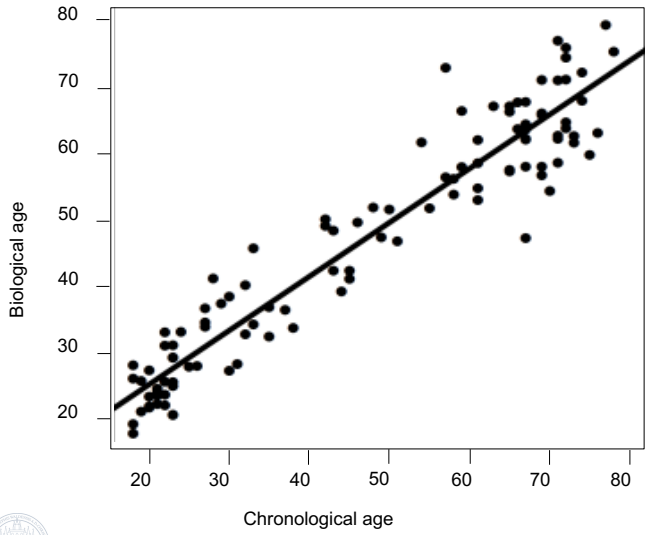
Gene Expression Profiles

Phenotypic Data

Deep Sequencing (RNA+ChIP)

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Altersvorhersage aus Methylierungsprofilen



SVM trained on Epidermis data

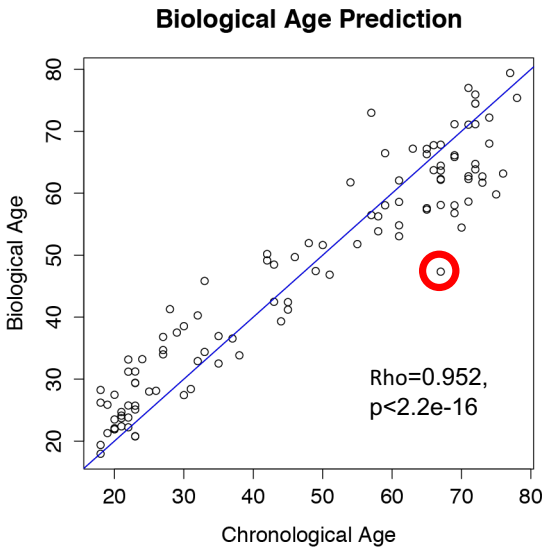
Rho=0.92,
Abs err 5.25 years

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Junggebliebene und vorzeitiges Altern

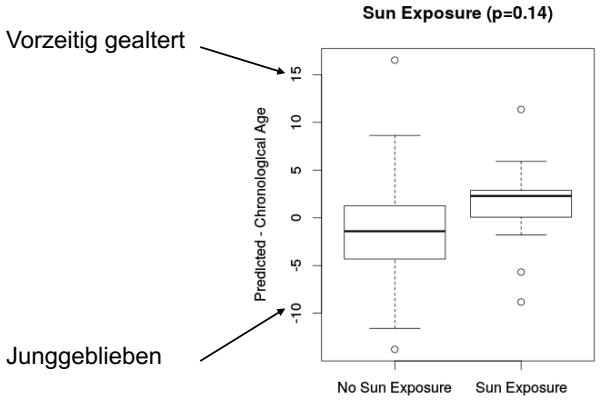
Was ist das geheimnis der „Jugend“?

- Personen die biologisch jünger sind als ihr tatsächliches chronologisches Alter



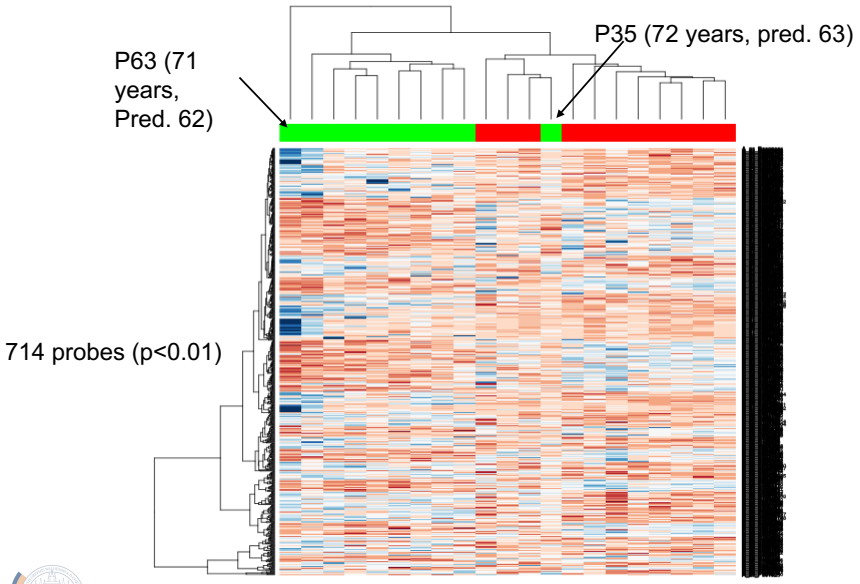
Universitätsmedizin GREIFSWALD

Vorzeitiges Altern und Verhalten



Universitätsmedizin GREIFSWALD

Molekulare Signaturen der Alterung



Universitätsmedizin GREIFSWALD

Die Zukunft der Medizin…

- … ist personalisiert („precision Medicine“)
  - Das Ende der Blockbuster?
- ... Ist präventiv („Gesundheitskunden“)
  - Das Ende von Krankheit?
- ... große Datenmengen, große Komplexität
  - Wem gehören die Daten?
- ... digitale Assistenzsysteme
  - Wer haftet für Fehldiagnosen?
- ... Telemedizinische Anwendungen
  - Unbegrenzte Verfügbarkeit von Informationen, aber nicht von Wissen
- … Weitere Kostensteigerungen!

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Acknowledgements & Funding

Beiersdorf

Bundesministerium für Bildung und Forschung

AgeRet

Beiersdorf AG:
Mark Winnefeld
Sabine Hagemann
Boris Christof
Lara Terstegen
Horst Wenck

dkfz Heidelberg:
Frank Lyko
Günther Raddatz
Felix Bormann
Manuel-Rodriguez Perez
Julian Gutekunst

Uni Düsseldorf:
Rainer Haas

Uni Göttingen:
Hanibal Bohnenberger
Philipp Ströbel

MPI Göttingen:
Diego Yepes
Thomas Oellerich
Henning Urlaub
Hubert Serve

AG Kaderali:
Himanshu Manchanda
Jaime Campos
Priya Gaddi
Oliver Müller-Stricker

Universitätsmedizin GREIFSWALD

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und...

Lars Kaderali
University Medicine Greifswald, Institute of Bioinformatics
lars.kaderali@uni-greifswald.de